

Vermeidung, Prädiktion und postoperatives Management des Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüseneingriffen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer

vorgelegt von

Anna-Maria Maier

aus Aschaffenburg

Rostock, 2025

1. Gutachter: Univ. Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer,
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß-, und Transplan-
tationschirurgie, Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. S. Willenberg,
Klinik und Poliklinik für Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie und Tropen-
medizin, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. V. Fendrich,
Abteilung für endokrine Chirurgie, Schön Klinik Hamburg Eilbek

Jahr der Einreichung: 2025

Jahr der Verteidigung: 2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Chirurgie der Schilddrüse	1
1.1.1 Schilddrüsenoperationen und deren Indikationen	1
1.1.2 Resektionsverfahren	5
1.1.3 Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie	6
1.2 Nebenschilddrüsen	7
1.2.1 Anatomie und Lagebeziehung	7
1.2.2 Physiologie: Regulation des Kalziumhaushaltes	8
1.3 Der postoperative Hypoparathyreoidismus	10
1.3.1 Definition	10
1.3.2 Ätiologie und klinische Symptomatik	11
1.3.3 Diagnostik, Prädiktion und Therapie	13
1.3.4 Risikofaktoren	14
2 Fragestellung	16
3 Patienten und Methoden	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Datenerhebung	17
3.2.1 Patientenbezogene Daten	18
3.2.2 Biochemischen Daten	19
3.2.3 Follow-up	20
3.3 Klinikinterne Standard Operating Procedure (SOP)	21
3.4 Statistische Methoden	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Patientenrekrutierung	24
4.2 Deskriptive Statistik	26
4.2.1 Analyse der patientenbezogenen Daten	26
4.2.2 Analyse der biochemischen Daten	30

4.2.3	Ergebnisse des erweiterten Follow-up	31
4.3	Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus	33
4.4	Ermittlung der Risikofaktoren.....	33
4.4.1	Univariate logistische Regression	34
4.4.2	Multiple logistische Regression	39
4.4.3	Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus.....	40
4.5	Frühpostoperative Prädiktion	42
4.5.1	Parathormon, Serumkalzium und Symptomatik als Prädiktoren	42
4.5.2	Korrelation zwischen Parathormon und Serumkalzium	45
4.5.3	Vorhersage des permanenten Hypoparathyreoidismus	46
5	Diskussion	49
5.1	Vermeidung des postoperativen Hypoparathyreoidismus	51
5.1.1	Allgemeine Einflussfaktoren	51
5.1.2	Indikationen und Resektionsausmaße als Einflussfaktoren	53
5.1.3	Operative und histologische Einflussfaktoren.....	57
5.1.4	Biochemische Einflussfaktoren.....	62
5.2	Prädiktion und Management.....	64
5.3	Diskussion der klinikinternen Standard Operating Procedure (SOP)	71
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	73
6	Zusammenfassung	76
7	Literaturverzeichnis	78
8	Anhang.....	87
	Thesen.....	87
	Selbstständigkeitserklärung.....	88
	Danksagung	89
	Curriculum vitae.....	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinikinterne Standard Operating Procedure (Version Mai 2020) zum Management von Patienten nach Schilddrüseneingriffen	22
Abbildung 2: Darstellung der Patientenrekrutierung	25
Abbildung 3: Darstellung der durchgeführten Eingriffe mit ihrer prozentualen Verteilung ...	26
Abbildung 4: Anzahl und prozentuale Verteilung der Operationsindikationen bei thyreoidektomierten Patienten	27
Abbildung 5: Anzahl und prozentuale Verteilung der Operationen in Bezug auf den Ausbildungsstand der Operateure	28
Abbildung 6: Anzahl und prozentuale Verteilung der visualisierten Nebenschilddrüsen bei Patienten mit primären Thyreoidektomien	28
Abbildung 7: Ergebnisse des erweiterten Follow-up	32
Abbildung 8: Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus	33
Abbildung 9: Anteil der Patienten mit bzw. ohne Lymphadenektomie und der Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus	35
Abbildung 10: Anteil der Patienten mit bzw. ohne Autotransplantation und der Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus	36
Abbildung 11: Anteil der Patienten mit bzw. ohne Nebenschilddrüsengewebe im Resektat und der Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus	37
Abbildung 12: Anteil der Patienten mit präoperativer Hyper- bzw. Euthyreose und der Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus	37
Abbildung 13: ROC-Analyse für das am ersten postoperativen Tag gemessene Parathormon und das Serumkalzium in Bezug auf den laborchemischen Hypoparathyreoidismus	43
Abbildung 14: ROC-Analyse für das am ersten postoperativen Tag gemessene Parathormon und das Serumkalzium in Bezug auf die hypokalzämische Symptomatik	44
Abbildung 15: Korrelation zwischen den am ersten postoperativen Tag gemessenen Serumkalziumspiegeln und den am selben Tag gemessenen Parathormonspiegeln	46
Abbildung 16: Korrelation zwischen den präoperativen Serumkalziumspiegeln und den am ersten postoperativen Tag gemessenen Parathormonspiegeln	46
Abbildung 17: ROC-Analyse für das am ersten postoperativen Tag gemessene Parathormon und das Serumkalzium in Bezug auf den permanenten Hypoparathyreoidismus	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierung der Operationsausmaße bei ein- und zweizeitigen Schilddrüseneingriffen	19
Tabelle 2: Laborwerte mit Einheiten und Referenzbereichen des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock	20
Tabelle 3: Übersicht über die erhobenen Parathormonwerte	30
Tabelle 4: Übersicht über die erhobenen Serumkalziumwerte	30
Tabelle 5: Übersicht über die prä- und postoperativen 25-Hydroxy-Vitamin D-Werte	31
Tabelle 6: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression von dichotomen Variablen zur Analyse der Risikofaktoren des laborchemischen Hypoparathyreoidismus.....	38
Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression von metrischen Variablen zur Analyse der Risikofaktoren des laborchemischen Hypoparathyreoidismus	39
Tabelle 8: Ergebnisse der multiplen logistischen Regression zur Analyse der Risikofaktoren des laborchemischen Hypoparathyreoidismus	40
Tabelle 9: Übersicht über die Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus hinsichtlich der ersten postoperativ gemessenen Parathormon- und Serumkalziumwerte sowie der entsprechenden Substitutionstherapie	41
Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regression zur Analyse der Prädiktoren in Bezug auf den laborchemischen Hypoparathyreoidismus	42
Tabelle 11: Übersicht der ROC-Analyse des Parathormons und des Serumkalziums des ersten postoperativen Tages mit den optimalen Cut-offs zur Vorhersage eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus	43
Tabelle 12: Übersicht der ROC-Analyse des Parathormons und des Serumkalziums des ersten postoperativen Tages mit den optimalen Cut-offs zur Vorhersage einer hypokalzämischen Symptomatik	45
Tabelle 13: Vergleich der Parathormon- und Serumkalziumspiegel des ersten postoperativen Tages	45
Tabelle 14: Ergebnisse der logistischen Regression zur Analyse der Prädiktoren in Bezug auf den permanenten Hypoparathyreoidismus	47
Tabelle 15: Übersicht der ROC-Analyse des Parathormons und des Serumkalziums des ersten postoperativen Tages mit den optimalen Cut-offs zur Vorhersage eines permanenten Hypoparathyreoidismus	48

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
ggf.	Gegebenenfalls
h	Stunde(n)
iPTH	Intaktes Parathormon
M.	Musculus
Mb.	Morbus
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol/l	Millimol pro Liter
N.	Nervus
nmol/l	Nanomol pro Liter
NSD	Nebenschilddrüse(n)
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pmol/l	Pikomol pro Liter
PTH	Parathormon
ROC	Receiver Operating Characteristic
SOP	Standard Operating Procedure
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
V.	Vena
z.B.	Zum Beispiel
μmol/l	Mikromol pro Liter
μU/ml	Mikro-Units pro Milliliter

1 Einleitung

1.1 Chirurgie der Schilddrüse

1.1.1 Schilddrüsenoperationen und deren Indikationen

In Deutschland gelten Schilddrüsenoperationen noch immer als häufig durchgeführte viszeralkirurgische Eingriffe, obwohl die Operationszahlen in den vergangenen Jahren erheblich gesunken sind [1], [2]. Den Daten des Statistischen Bundesamtes zufolge wurden im Jahr 2007 über 100.000 Schilddrüsenoperationen durchgeführt [3]. Im Jahr 2021 sank die Zahl auf annähernd 55.000 Schilddrüsenoperationen, darunter 25.587 Thyreoidektomien und 21.637 Hemithyreoidektomien [4].

Ziel der chirurgischen Behandlung ist die sichere permanente Elimination der zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankung [5]. Grundsätzlich werden Schilddrüsenerkrankungen in benigne und maligne differenziert und werden in den nachfolgenden Abschnitten erläutert. Derzeit existieren zur operativen Therapie von benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen jeweils S2k-Leitlinien von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [6], [7]. Eine nationale Versorgungsleitlinie auf der Entwicklungsstufe S3 für Schilddrüsenkarzinome wird derzeit durch Experten erarbeitet.

Benigne Erkrankungen der Schilddrüse zählen aufgrund ihrer hohen Prävalenz in Deutschland zu den Volkskrankheiten [8]. Zu den häufigsten benignen Veränderungen zählt die gutartige Schilddrüsenvergrößerung, welche als Struma bezeichnet wird. Die häufigste Ursache hierfür stellt der chronische Jodmangel dar. Trotz einer Verbesserung der Jodversorgung über die letzten Jahrzehnte litten in den Vorjahren noch immer ca. 20 Millionen Deutsche an einer Jodmangelstruma [8], [9], [10]. Auch jüngeren Berichten zufolge unterliegen noch immer ca. 30 % der deutschen Bevölkerung einer insuffizienten Jodversorgung mit Unterschreiten des geschätzten durchschnittlichen Jodbedarfs [11]. Eine Studie mit 96.278 Probanden konnte zudem nachweisen, dass etwa ein Drittel (33,1 %) der Berufstätigen in Deutschland unwissentlich an diffusen und/ oder knotigen Schilddrüsenveränderungen leidet, wobei Frauen und Männer gleichermaßen betroffen sind [10]. Außerdem wurde ein Prävalenzanstieg von Schilddrüsenerkrankungen mit dem zunehmenden Lebensalter festgestellt [10]. Eine Operation der Struma ist bei Malignitätsverdacht bzw. zum Malignitätsausschluss oder bei lokalen Symptomen indiziert. Außerdem kann bei retrosternaler Struma oder dystoper Lage trotz fehlender Beschwerden oder Malignitätszeichen eine Operation erforderlich sein. Auch bei Malignitätsverdacht solitärer Schilddrüsenknoten ist eine Operation empfohlen. Je nach Größe und

Symptomatik können auch solitäre Knoten ohne Malignitätsverdacht operiert werden. Bei Schilddrüsenzysten ist eine Operation dann indiziert, wenn sie trotz einer konservativen Therapie wiederkehren oder Malignitätszeichen aufweisen. [7]

Neben den Strumen zählen auch die Hyperthyreosen zu den benignen Schilddrüsenerkrankungen. Die häufigste Ursache für Schilddrüsenüberfunktionen in Ländern mit ausreichender Jodversorgung ist der Morbus (Mb.) Basedow, in Jod-defizienten Gebieten ist eine autonome Funktionsstörung der Schilddrüse wahrscheinlicher [8]. Der Mb. Basedow ist mit einer autoimmunologisch bedingten Schilddrüsenüberfunktion assoziiert, die mit einer vom hypophysären System unabhängigen Hormonproduktion einhergeht. Die Ursache der Hyperthyreose und pathognomonisch für die genannte Erkrankung sind Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Rezeptor-Antikörper [8], [9]. Zusätzlich zur Entwicklung einer diffusen Struma und den Symptomen einer Hyperthyreose wie Nervosität, Fatigue, Tachykardie, Wärmeintoleranz und Gewichtsverlust tritt in etwa der Hälfte aller Fälle eine endokrine Orbitopathie auf. Diese kann sich in Form von Lidödem, Exophthalmus, Lichtscheu, Tränenneigung und Juckreiz äußern [9], [12]. Meist ist die jüngere Bevölkerung im Alter 20-40 Jahren betroffen, wobei Frauen 5- bis 6-mal häufiger an einem Mb. Basedow leiden. Dieser wird primär konservativ mit Thyreostatika behandelt, da bei ca. 55-60 % der Betroffenen eine Spontanremission eintritt. Kommt es nach einem Jahr bei Absetzen der medikamentösen Therapie zu einem Rezidiv, stehen zur weiteren Behandlung die Radiojodablation und die Operation zur Verfügung [8]. Eine Operation bei Mb. Basedow ist weiterhin zur raschen Symptomkontrolle, bei lokal kompressiven Symptomen, schwerer endokriner Orbitopathie und Malignitätsverdacht indiziert. Weitere Operationsindikationen stellen die Unverträglichkeit der thyreostatischen Therapie sowie die therapierefraktäre Hyperthyreose dar. Auch bei Ablehnung der Radiojodtherapie durch den Patienten ist eine Operation möglich. [13]

Schilddrüsenautonomien können ebenfalls Hyperthyreosen hervorrufen und beschreiben Areale der Glandula thyreoidea, in denen unabhängig von physiologischen Rückkopplungsmechanismen Schilddrüsenhormone gebildet und sezerniert werden. Vergleichsweise selten treten autonome Adenome im Sinne monoklonaler Tumoren auf, wohingegen uni- und multifokale Autonomien in Form von Knoten wesentlich häufiger vorkommen. Diese entstehen meist aufgrund einer Jodmangelstruma. Des Weiteren sind disseminierte Autonomien abzugrenzen, die weder in der Sonographie noch in der Szintigraphie als Knoten zu identifizieren sind. Abhängig von der Schilddrüsengröße, der klinischen Symptomatik und der Laborchemie kann neben der Operation auch eine Radiojodtherapie oder ein beobachtendes Verhalten infrage kommen. Der operative Eingriff bietet jedoch eine effektive Möglichkeit symptomatische autonome Knoten mit geringem Risiko zu entfernen. [7], [9]

Hyperthyreosen können ebenfalls durch eine Jodexposition induziert sein. Zu den häufigsten Ursachen zählen die Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln und das Antiarrhythmikum

Amiodaron. Jodinduzierte Schilddrüsenüberfunktionen kommen überwiegend in Ländern mit endemischem Jodmangel vor, da hier eine hohe Prävalenz von funktionell autonomen Schilddrüsen Geweben vorliegt. Aufgrund des hohen Jodgehaltes entwickeln ca. 5 % der mit Amiodaron behandelten Patienten eine Hyperthyreose. Diese ist meist selbstlimitierend und kann mit einer thyreostatischen Medikation behandelt werden. Im Rahmen einer jodinduzierten Hyperthyreose und einer thyreotoxischen Krise steht als Ultima ratio bei nicht ausreichender medikamentöser Therapie oder schwerwiegenden Nebenwirkungen auch in klinisch hyperthyreotem Zustand die Operation zur Verfügung. [14], [15]

In seltenen Fällen kann auch eine Hypothyreose im Gefolge einer Thyreoiditis Anlass einer Operation sein. Die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto ist die häufigste Ursache für eine Schilddrüsenunterfunktion und zeichnet sich mit einer Prävalenz von 0,5-1 % in der Gesamtbevölkerung ab. Ursächlich für die Erkrankung sind Autoantikörper, die gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO) gerichtet sind. Insbesondere bei Jugendlichen geht sie oft mit einer Vergrößerung der Schilddrüse einher, während bei Erwachsenen häufig ein atrophisches Organ vorliegt. In der Regel ist eine lebenslange Gabe von Schilddrüsenhormonen erforderlich. Perse ist die Hashimoto-Thyreoiditis keine Indikation für eine Operation. Zunehmend wird jedoch aufgrund erheblicher klinischer Symptomatik trotz euthyreoter Stoffwechsellaage unter einer medikamentösen Therapie sowie bei hohen Anti-TPO-Antikörper-Titern eine Operation in Erwägung gezogen. [8], [16]

Insgesamt sind maligne Schilddrüsenerkrankungen sehr selten. Sie gelten jedoch als häufigstes endokrines Malignom [8], [17]. Im Jahr 2020 betrug der Anteil von Frauen mit malignen Schilddrüsenerkrankungen an allen Krebsneuerkrankungen 0,4 %, während Männer mit 0,2 % in Deutschland vertreten waren. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen betrug 51 Jahre, bei Männern 55 Jahre. Insgesamt zeigte sich über die letzten Jahre eine steigende Inzidenz der malignen Schilddrüsenerkrankungen, welche jedoch fast ausschließlich die papillären Schilddrüsenkarzinome betrifft. Insbesondere die mit einem Durchmesser von < 1 cm und als Mikrokarzinome bezeichneten Tumore sind als inzidentelle Befunde nach der Operation aufgrund einer benignen Struma ein häufiger Befund. Vermutet wird aber auch ein Inzidenzanstieg aufgrund des vermehrten Einsatzes von bildgebenden Verfahren und verbesserten Untersuchungsmethoden. Insgesamt hat das Schilddrüsenkarzinom eine sehr günstige Prognose mit einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate von 94 % bei Frauen und 86 % bei Männern. [18], [19]

Schilddrüsenkarzinome lassen sich in fünf Haupttypen unterteilen: das papilläre und follikuläre Karzinom, das medulläre Karzinom, das wenig differenzierte Karzinom sowie das undifferenzierte (anaplastische) Karzinom. Diese Klassifikation basiert auf histopathologischen Merkmalen und dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen, wobei sich die Tumortypen in ihrer

Biologie, dem Metastasierungsverhalten, der Prognose und der therapeutischen Strategie erheblich unterscheiden. [20]

Papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome gehören der Gruppe der differenzierten Malignome an und repräsentieren ca. 90 % aller Schilddrüsenkarzinome. Sie entstehen aus Thyreozyten und weisen ein langsames Wachstum auf. Im Falle einer Metastasierung zeigen papilläre Schilddrüsenkarzinome eine bevorzugt lymphogene Streuung, während follikuläre Karzinome überwiegend hämatogen metastasieren. Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome haben jedoch insgesamt eine sehr gute Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 93 % für das papilläre und 85 % für das follikuläre Karzinom. Die Fallzahlen hinsichtlich der Rezidivrate und der Tumorpersistenz sind gering. [9], [18], [21]

Das medulläre Karzinom entsteht aus C-Zellen und wird in eine sporadische und familiäre Form unterschieden [8], [9]. Außerdem kann das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Zusammenhang mit anderen endokrinen Tumoren, z.B. im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2, auftreten [22]. Es metastasiert, wie das papilläre Karzinom, dominant-lymphogen [20] und hat eine 10-Jahres-Überlebensrate von 75 % [21].

Als Rarität präsentiert sich das anaplastische Schilddrüsenkarzinom mit einer sehr ungünstigen Prognose [8]. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 14 % [21]. Es besteht aus undifferenzierten Zellen, zeichnet sich durch rasches Wachstum aus und metastasiert frühzeitig auf primär hämatogenem Weg [9], [20].

Das wenig differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist eine Form, die zwischen den differenzierten und undifferenzierten Karzinomen angesiedelt ist. Es kann Merkmale differenzierter Karzinome aufweisen, jedoch mit einer deutlichen Reduktion des Differenzierungsgrades. [23]

Neben den genannten histologischen Varianten des Schilddrüsenkarzinoms können sich zudem Lymphome und Metastasen anderer Primärtumoren in der Schilddrüse manifestieren [9]. Die Entscheidung zur operativen Therapie erfordert vorangehend eine gewissenhafte multimodale Diagnostik und sollte interdisziplinär, patientenorientiert und risikoadaptiert erfolgen [24]. Die chirurgische Behandlung richtet sich dann nach dem Tumortyp, dem Ausbreitungs- bzw. Metastasierungsstadium, der individuellen Tumordynamik und dem komplikativen Behandlungsrisiko des Patienten [6].

Im Allgemeinen sollte bei jeglicher Indikationsstellung zur Operation das individualisierte Therapieziel des Patienten im Vordergrund stehen [9].

Re-Operationen werden aus verschiedenen Gründen notwendig. Häufige Indikationen umfassen das Wiederauftreten einer multinodulären Struma oder eines solitären Knotens, insbesondere, wenn diese kompressive Symptome verursachen. Rezidivhyperthyreosen, die auf eine unzureichende Entfernung des Schilddrüsengewebes zurückzuführen sind, können ebenfalls eine erneute Operation erforderlich machen. Ein weiterer Grund ist die histologisch gesicherte,

nicht in toto resezierte Malignität im Rahmen der Erstoperation oder der Verdacht auf Malignität in der Feinnadelpunktion bei neu aufgetretenen Knoten. [20], [25], [26]

Re-Operationen stellen jedoch eine besondere Herausforderung dar, da das Komplikationsrisiko aufgrund von Narbenbildung und veränderter anatomischer Verhältnisse deutlich erhöht ist. Daher muss die Indikation zur Re-Operation streng gestellt und die Patienten präoperativ zwingend einer gründlichen Diagnostik unterzogen werden. [25]

1.1.2 Resektionsverfahren

Die Resektionsverfahren unterscheiden sich hinsichtlich des Ausmaßes der Schilddrüsenresektion, wobei die Wahl des Resektionsausmaßes befundadaptiert erfolgen sollte [24]. Je nach Operationsindikation und Abwägung des individuellen komplikativen Risikos eignen sich verschiedene Operationsverfahren, welche im Folgenden erläutert werden [5].

Bei solitären Schilddrüsenknoten wird eine Enukleation mit Exzision des Knotens entlang seiner Kapsel durchgeführt. Pathologien des Schilddrüsenisthmus werden mit einer Resektion des prätrachealen Schilddrüsengewebes behandelt. Zu differenzieren ist weiterhin zwischen subtotalen und near-total-Resektionen. Bei Ersterem wird eine Entfernung des Schilddrüsenlappens mit Aussparung eines Restes von 1-4 ml durchgeführt, wohingegen bei einer near-total-Resektion ein Schilddrüsenrest von < 1 ml in situ verbleibt. Sowohl subtotale als auch near-total-Resektionen können uni- oder bilateral erfolgen. Hemithyreoidektomien, auch Lobektomien genannt, sind Operationen, bei denen zusammen mit dem Schilddrüsenisthmus und dem Lobus pyramidalis ein Schilddrüsenlappen vollständig entfernt wird. Die Operation nach Dunhill-Hartley ist eine Kombination aus Hemithyreoidektomie und subtotaler Resektion der Gegenseite. Als eine totale Thyreoidektomie wird die Entfernung der gesamten Schilddrüse ohne das Zurückbleiben von Schilddrüsenparenchym bezeichnet. [5], [27]

Über die Jahre zeigte sich ein Wandel der Resektionsstrategien von partiellen und subtotalen Schilddrüsenresektionen hin zu Hemithyreoidektomien und totalen Thyreoidektomien, um das Auftreten von Rezidiven und damit das Risiko für sekundäre Operationen zu minimieren [28]. Die frühere Praxis, Schilddrüsenmalignome grundsätzlich mit einer Thyreoidektomie und beidseitiger zentraler Lymphadenektomie zu behandeln, ist heutzutage einer risikoadaptierten Strategie gewichen [24]. Die Thyreoidektomie stellt zwar weiterhin das Standardverfahren bei Schilddrüsenkarzinomen dar, allerdings kann in Fällen wie dem minimal-invasiven follikulären Karzinom auf eine Hemithyreoidektomie zurückgegriffen werden und erst bei Angioinvasion eine Thyreoidektomie indiziert sein [24], [27]. Abhängig von Faktoren wie beispielsweise dem Karzinomtyp, der Tumorgöße und dem Metastasierungsstatus ist ggf. dennoch eine Lymphadenektomie unerlässlich. Insbesondere papilläre und medulläre Schilddrüsenkarzinome

erfordern aufgrund ihrer bevorzugt lymphogenen Metastasierung oftmals ein radikaleres Vorgehen [20], [24]. Die Durchführung von selektiven Lymphadenektomien der makroskopisch befallenen Lymphknoten wurde inzwischen verlassen. Stattdessen wird derzeit aufgrund des multidirektionalen lymphangischen Ausbreitungsverhaltens mit der Absiedelung von Mikrometastasen zu einer Kompartiment-orientierten Mikrodissektion geraten. Unterschieden wird hierbei zwischen dem rechten (K1a) und linken (K1b) zervikozentralen Kompartiment, dem rechten (K2) und linken (K3) zervikolateralen und dem mediastinalen Kompartiment (K4). Dementsprechend sollte bei Befall eines Lymphknotens das gesamte lymphknotenenthaltende Fettgewebe eines Kompartiments en bloc reseziert werden. [20]

10-15 % aller Schilddrüsenkarzinome werden inzidentell erst nach dem Eingriff in der histopathologischen Untersuchung diagnostiziert, weshalb folglich eine Komplettierungsoperation in Betracht gezogen werden muss. Neben einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik ist daher die histologische Begutachtung eines jeden Schilddrüsenpräparates durch den Pathologen innerhalb von 48-72 h postoperativ empfehlenswert. Bei Patienten mit Fernmetastasen ist unabhängig vom Karzinomtyp ein lokal-palliatives oder nicht-operatives Vorgehen zu bevorzugen. [5], [20]

1.1.3 Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie

Eine große Herausforderung der Schilddrüsenchirurgie ist die Heilung der zugrundeliegenden Schilddrüsenerkrankung und die gleichzeitige absolute Minimierung der eingriffstypischen Komplikationen [29].

Unter den postoperativen Komplikationen stellt der Hypoparathyreoidismus die häufigste Problematik dar und kann klinisch ernstzunehmende Folgen nach sich ziehen [1], [24], [30], [31], [32]. Aus einer postoperativen Nebenschilddrüsenunterfunktion resultiert eine Hypokalzämie, die mit schweren klinischen Symptomen (siehe Kapitel 1.3.2) einhergehen und die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beeinträchtigen kann [33].

Eine weitere Komplikation ist die Parese des Nervus (N.) laryngeus recurrens [24], [30], [32], [34]. In der Literatur werden Inzidenzen der temporären Rekurrensparese von 5-11 % und der permanenten Rekurrensparese von 1-3,5 % beschrieben, welche durch eine intraoperative Verletzung des Nervens entsteht [34]. Bei unilateraler Beeinträchtigung kann es zu Heiserkeit, Dysphonien oder Schluckstörungen kommen. Bilaterale Paresen sind mit < 0,1 % der Fälle sehr selten, rufen allerdings eine lebensbedrohliche Atemnot hervor [34]. Durch die Verbesserung der Operationstechniken und die Verwendung des intraoperativen Neuromonitorings konnte in den vergangenen Jahren eine Senkung der Rate der Rekurrensparesen erzielt werden [24], [29]. Sofern bei der Präparation des ersten Lobus die Nervenleitung ausfällt, sollte

der Eingriff beendet werden. Die Gegenseite darf erst nach Erholung der Stimmbandfunktion in einem zweizeitigen Vorgehen operiert werden [24].

Auch die Rate der postoperativen Blutungen, welche meist innerhalb der ersten 24 h nach der Operation auftreten, ist durch präzise mikrochirurgische Operationstechniken zur Versorgung von Blutgefäßen auf < 1 % gesunken [24]. Eine akute respiratorische Symptomatik bei Nachblutungen ist potenziell lebensbedrohlich und erfordert eine zügige chirurgische Entlastung [29], [35].

Weitere seltene Komplikationen sind Verletzungen des Ösophagus, der Arteria (A.) carotis und der Vena (V.) jugularis sowie des sympathischen Grenzstranges mit Ausbildung eines Horner-Syndroms, Wundinfektionen, Serome und hypertrophe Narben [33], [34], [35].

1.2 Nebenschilddrüsen

1.2.1 Anatomie und Lagebeziehung

Die profunde Kenntnis der Anatomie und Lagebeziehung der Nebenschilddrüsen (NSD) ist für den im zervikalen Bereich tätigen Viszeralchirurgen von großer Bedeutung. Dies gilt insbesondere im Rahmen von Eingriffen an der Schilddrüse und an den NSD.

Für gewöhnlich liegen vier NSD mit einer Größe von jeweils ca. 5x3x1 mm vor, die im Durchschnitt je ca. 30-40 mg wiegen. Häufig variiert jedoch die Anzahl der NSD, sodass bei ca. 25 % der Patienten fünf oder mehr NSD auftreten. Eine Anzahl von drei oder weniger NSD wird hingegen sehr selten beobachtet. [36], [37]

Die NSD imponieren gelblich bis rötlich, weshalb sie teilweise nur schwer von umliegenden Strukturen wie Fettgewebe, Schilddrüsengewebe oder Lymphknoten zu differenzieren sind. Allerdings können sie bei eingeschränkter Durchblutung mit einer bräunlichen bis schwarzen Verfärbung auffallen. Aufgrund ihrer weichen und formbaren Konsistenz liegen sie entweder abgeflacht der Schilddrüse an oder erscheinen anderenorts in ovaler, sphärischer, tränenförmiger oder länglicher Gestalt. [37], [38]

In der Regel befinden sich dorsal des rechten und linken Schilddrüsenlappens je eine kraniale und eine kaudale NSD. Im Spaltraum zwischen den Blättern der Schilddrüsenkapsel verborgen, stehen sie somit in dichter anatomischer Lagebeziehung zur Schilddrüse. [39]

Als Orientierung bei der chirurgischen Präparation dient die Kreuzungsstelle der A. thyroidea inferior mit dem N. laryngeus recurrens. Die oberen NSD verbleiben nach ihrem embryonalen Deszensus aus der vierten Schlundtasche kraniodorsal der genannten Kreuzungsstelle, während die unteren NSD, die aus der dritten Schlundtasche hervorgehen, zumeist kaudovernal der arterionervalen Kreuzung zum Liegen kommen. Da die kaudalen NSD bei der

embryonalen Entwicklung an den kranialen NSD vorbeiziehen und im Vergleich eine größere Distanz zurücklegen müssen, wird eine hohe Lagevariabilität für die kaudalen NSD wahrscheinlicher. [36], [38]

In einer Studie von Wang lagen 77 % der untersuchten kranialen NSD an der posterioren cricothyreoidalen Grenzzone, gelegentlich verdeckt durch den N. laryngeus recurrens und angrenzende Gefäßäste. 22 % der kranialen NSD waren dorsal des oberen Schilddrüsenpols und weniger als 1 % in einer retropharyngealen oder retroösophagealen Lage auffindbar. Wohingegen die kaudalen NSD in 42 % der Fälle anterior oder lateroposterior des unteren Schilddrüsenpols und zu 41 % intrathymisch lagen. Von denen im Thymus lokalisierten NSD befanden sich 39 % im zervikalen und 2 % im mediastinalen Anteil. Juxtathyreoidal konnten 15 % der kaudalen NSD aufgefunden werden und weitere 2 % zeigten sich an der Karotisbifurkation bzw. lateral des kranialen Schilddrüsenpols. Auch intrathyreoidale Lagen sind beschrieben. [37]

Nicht nur die Lage der NSD, sondern auch deren Blutversorgung kann variieren. Diese wird zu überwiegenden Anteilen durch die A. thyroidea inferior sichergestellt. Es können zusätzlich Anastomosen zwischen der A. thyroidea inferior und der A. thyroidea superior bestehen, dies betrifft vor allem die kranialen NSD. Aufgrund der gemeinsamen Blutversorgung von Schilddrüse und NSD ist eine vorsichtige Präparation besonders wichtig, um den Blutfluss der NSD nicht zu gefährden. Auch eine alleinige Blutversorgung sowohl der kaudalen als auch der kranialen NSD durch die A. thyroidea superior oder durch die A. thyroidea ima ist möglich. Es muss zudem berücksichtigt werden, dass in einigen Fällen (8,2 %) die Blutversorgung direkt aus der Schilddrüse erfolgen kann. [5], [40]

Sowohl die Variabilität der Lokalisation der NSD, einschließlich numerischer Aberrationen, als auch deren Blutversorgung sind kritische Faktoren hinsichtlich des intraoperativen Erhalts der NSD-Funktion und erfordert gute anatomische Kenntnisse des Operateurs. Sofern die Perfusion der NSD nicht aufrechterhalten werden kann, wird die Durchführung einer Autotransplantation der betroffenen Drüse empfohlen (siehe Kapitel 1.3.2). [40]

1.2.2 Physiologie: Regulation des Kalziumhaushaltes

Die NSD gehören zu den endokrinen Organen, welche Parathormon (PTH) synthetisieren und in die Blutbahn sezernieren. So nehmen sie durch die Synthese des PTH neben der Regulation des Knochenmetabolismus und des Phosphathaushaltes eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase ein [41]. Das PTH hat direkten Einfluss auf die Kalziummobilisierung in den Knochen und Nieren und einen indirekten Effekt auf die Kalziumresorption im Darm [41], [42]. Im Allgemeinen spiegelt die PTH-Konzentration im Blut die Funktion der NSD wider [43]. Die Halbwertszeit des PTH beträgt dabei lediglich 3-5 min [31].

Anders als das Calcitonin, das als Gegenspieler des PTH fungiert und in unterschiedlichen Organen synthetisiert werden kann, erfolgt die Synthese des PTH ausschließlich in den NSD [44]. Somit fehlen bei Störungen der PTH-Synthese jegliche kompensatorische Mechanismen.

Das aus 84 Aminosäuren bestehende Polypeptid wird in den Hauptzellen der NSD gebildet und wird bis zu ihrer Ausschüttung in sekretorischen Vesikeln gespeichert. Hauptregulator der PTH-Synthese und -Freisetzung ist der extrazelluläre ionisierte Kalziumspiegel, der von kalziumsensitiven Rezeptoren an der Zelloberfläche registriert wird. Diese stellen somit das Bindeglied zwischen der zirkulierenden Kalziumkonzentration und der PTH-Sekretion dar. Fällt der extrazelluläre ionisierte Kalziumspiegel ab, führt dies über intrazelluläre Pathways zur Exozytose der sekretorischen Vesikel und einer de novo-Synthetisierung von PTH. Auch eine erhöhte extrazelluläre Phosphatkonzentration und ein Vitamin D-Mangel induzieren die Sekretion von PTH in die Blutbahn. [41], [45], [46]

Zielstrukturen des PTH sind PTH-Rezeptoren vom Typ 1 und Typ 2, welche zur Klasse II der G-Protein gekoppelten Rezeptoren gehören. Der wesentlich häufiger vorkommende Typ 1-Rezeptor wird insbesondere in Knochen- und Nierenzellen exprimiert. Bei der Aktivierung durch die N-terminale Region des PTH kommt es zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, woraufhin intrazelluläre Signalwege mit Aktivierung der Adenylatcyclase und Phospholipase C initiiert werden und die Mobilisierung von Kalzium erfolgt. [41]

PTH verfügt über osteogene und osteoklastische Effekte und wirkt direkt an PTH-Rezeptoren vom Typ 1 auf mesenchymale Stammzellen, Osteoblasten, Osteozyten, T-Zellen und Makrophagen. Außerdem beeinflusst das PTH, vermittelt durch Osteozyten und Osteoblasten, indirekt die Osteoklasten und deren Vorläuferzellen, da diese selbst keinen Typ 1-Rezeptor exprimieren. Durch Differenzierung der Osteoklastenvorläuferzellen zu reifen Osteoklasten und deren Stimulierung kommt es zur Knochenresorption mit Freisetzung von Kalzium und Phosphat. [42], [45]

In der Niere vermittelt das PTH einerseits eine gesteigerte Kalziumreabsorption im distalen Tubulus, andererseits wird die Phosphatreabsorption aufgrund einer verminderten Expression des Natrium-/ Phosphat-Cotransporters im proximalen Tubulus inhibiert. Außerdem wirkt das PTH als Hauptstimulator auf die Vitamin D-Synthese, indem es die Transkription des Gens der 25-Hydroxy-Vitamin D 1 α -Hydroxylase induziert. Dieses Enzym überführt die inaktive Form des Vitamin D₃, das 25-Hydroxy-Vitamin D₃ (Synonym: Calcidiol), durch Hydroxylierung in ihre aktive Form, dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Synonym: Calcitriol). Dieses wiederum steigert die Resorption von Kalzium und Phosphat im Dünndarm. [41], [45]

Erhöhte extrazelluläre Kalzium- und Vitamin D-Konzentrationen inhibieren schließlich über negative Feedbackmechanismen die weitere Sekretion von PTH aus den Hauptzellen der NSD [46].

Neben den Effekten auf die Kalziumhomöostase, den Phosphatstoffwechsel und den Knochenmetabolismus sind inzwischen weitere Funktionen des PTH bekannt. Beispielsweise beeinflusst das PTH die Gluconeogenese, die Leukozytenmigration und die Pankreassekretion. Außerdem zeigt es direkte Effekte auf kardiovaskuläre Strukturen. [41]

Die genannten Funktionen des PTH werden an dieser Stelle im Einzelnen nicht weiter vertieft, da sie für die Zielstellung dieser Promotionsarbeit als weniger relevant eingeschätzt wurden. Dennoch könnten diese Funktionen in zukünftigen Untersuchungen von Interesse sein.

1.3 Der postoperative Hypoparathyreoidismus

1.3.1 Definition

In der Literatur wird der postoperative Hypoparathyreoidismus sehr heterogen definiert [47], [48], [49], [50], [51]. Harsløf et al. konnten in insgesamt 89 wissenschaftlichen Arbeiten 20 unterschiedliche Definitionen finden [48]. Prinzipiell kommt es bei dem Krankheitsbild im Rahmen einer zervikalen Operation zur Beeinträchtigung der PTH-Produktion in den NSD, was für gewöhnlich eine Hypokalzämie und eine Hyperphosphatämie zur Folge hat [31], [34], [50].

Nach Edafe und Balasubramanian werden in der Literatur folgende Kriterien entweder allein oder in Kombination zur Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus herangezogen: biochemische Parameter wie der Kalzium- und PTH-Spiegel, klinische Anzeichen einer Hypokalzämie und der Bedarf einer Kalzium- und/ oder Vitamin D-Substitution [47].

Weiterhin ist der Hypoparathyreoidismus in eine passagere (Synonym: transient, temporär) und in eine permanente Form zu differenzieren, wobei nicht eindeutig definiert ist zu welchem Zeitpunkt und bei welchen Kriterien eine passagere in eine permanente Form übergeht. Der Zeitpunkt zur Definition des permanenten Hypoparathyreoidismus schwankt in der Literatur zwischen 3 und 12 Monaten [52]. Oftmals wird das Fortbestehen der NSD-Unterfunktion nach 6 Monaten als permanente Funktionsstörung anerkannt [31], [32], [47], [53], [54]. Die Voraussetzungen für eine vollständige Wiederherstellung der NSD-Funktion ist ebenfalls nicht allgemein definiert [51].

Die Definition ist jedoch in Bezug auf die Inzidenz ausschlaggebend, da diese aufgrund der enormen Variabilität sehr stark schwankt [47], [48], [51]. So werden in der Literatur Inzidenzen des passageren bzw. permanenten Hypoparathyreoidismus von 14-60 % bzw. 0-33 %

angegeben [31], [49], [55], [56]. In einer multizentrischen Studie mit 1.792 Probanden ergab die Rate der Patienten mit passagerem Hypoparathyreoidismus 48,2 % und die Rate der Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus 14,5 % [57]. Aus diesem Grund ist es nicht nur für die Untersuchungen dieser Arbeit wichtig, den postoperativen Hypoparathyreoidismus eindeutig zu definieren.

Die American Thyroid Association definiert einen erniedrigten Spiegel des intakten Parathormons (iPTH) in Begleitung einer Hypokalzämie als biochemischen Hypoparathyreoidismus. Ab welchem Grenzwert ein PTH-Spiegel als erniedrigt gilt, ist abhängig von dem jeweiligen Referenzbereich des laborspezifischen Standards. Meist wird in Abhängigkeit des verwendeten Assays und dessen Referenzbereiches bei einer Konzentration von < 12 pg/ml von einem erniedrigten Wert gesprochen. Die Kombination aus biochemischem Hypoparathyreoidismus und dem Auftreten von hypokalzämischen Beschwerden beschreibt hingegen einen klinischen Hypoparathyreoidismus. [31]

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Definition basiert auf der Definition, die in der wissenschaftlichen Analyse von Selberherr und Niederle angewendet wurde. Diese besagt, dass ein postoperativer Hypoparathyreoidismus laborchemisch dann besteht, wenn das iPTH unter einen Grenzwert von 15 pg/ml fällt und gleichzeitig ein normaler, niedrig normaler oder erniedrigter Serumkalziumwert vorliegt. Bei einer passageren Problematik kommt es innerhalb von 6 postoperativen Monaten zu einer Normalisierung des PTH- und des Serumkalziumspiegels mit Beendigung der Kalziumsubstitution im genannten Zeitraum. Im Gegensatz dazu ist eine NSD-Unterfunktion permanent, wenn die Erniedrigung des PTH-Spiegels über 6 Monate hinaus fortbesteht und eine Kalziumsubstitution weiterhin erforderlich ist. [32]

1.3.2 Ätiologie und klinische Symptomatik

In den meisten Fällen entsteht ein Hypoparathyreoidismus iatrogen im Rahmen von zervikalen Eingriffen. Genetische Defekte, z.B. das Di-George-Syndrom, und autoimmune Erkrankungen, die eine Destruktion des NSD-Parenchyms hervorrufen, zählen zu den selteneren Ursachen. Auch die Ablagerungen von Schwermetallen in den NSD wie etwa Eisen bei der Hämochromatose oder Kupfer in Rahmen eines Mb. Wilson können eine NSD-Unterfunktion verursachen. Ein anderer Auslöser ist die Bestrahlung der NSD. Sowohl eine Hypermagnesiämie als auch eine schwere Hypomagnesiämie können zu einem funktionellen Hypoparathyreoidismus führen und sollten daher bei der Diagnostik ausgeschlossen werden. [58], [59]

Speziell im Rahmen von thyreoidalen Operationen bestehen intra- und postoperative Faktoren, die einen Hypoparathyreoidismus begünstigen [32]. Intraoperativ verantwortlich für einen

Abfall des zirkulierenden PTH sind oftmals direkte mechanische oder thermische Einwirkungen auf die NSD, die Beeinträchtigung der arteriellen oder venösen Blutversorgung mit einem resultierenden Perfusionsdefizit und konsekutiver Funktionseinschränkung des NSD-Gewebes oder akzidentielle Entfernungen einer oder mehrerer NSD [31], [32], [33], [53], [56], [60]. Wird die Entfernung oder die Devaskularisation einer NSD intraoperativ erkannt, so ist eine Autotransplantation der entsprechenden NSD anzustreben. Diese wird dann in wenige Millimeter große Stücke zerteilt und vorzugsweise in die Muskeltasche des Musculus (M.) sternocleidomastoideus implantiert [31], [32], [61]. Postoperativ kann die Ausbildung eines Hämatoms im Operationsgebiet mit einer möglichen Kompromittierung der NSD und somit einer NSD-Unterfunktion einhergehen [32], [53]. Ist aufgrund einer Blutung, eines Hämatoms oder einer Infektion eine Re-Operation notwendig, ist in diesem Kontext eine erhöhte Komplikationsrate zu bedenken.

Die Symptome einer Hypokalzämie als Folge eines PTH-Abfalls manifestieren sich üblicherweise 24-72 h nach der Operation [50]. Sie sind, abhängig von der PTH-Dynamik, interindividuell sehr variabel und reichen von leichten bis hin zu lebensbedrohlichen Symptomen. Ein milder laborchemischer Hypoparathyreoidismus kann auch symptomlos verlaufen [49].

Eine Hypokalzämie steigert die neuromuskuläre Erregbarkeit mit hochfrequenten spontanen Entladungen und triggert somit Muskelkrämpfe. So kann sich eine Hypokalzämie in Form von Tetanien, Parästhesien, Kribbeln, Taubheitsgefühlen und Karpopedalspasmen äußern. Das Chvostek-Zeichen fällt positiv aus, wenn man bei Beklopfen des N. facialis in der präaurikulären Region Zuckungen der ipsilateralen Gesichtsmuskulatur beobachten kann. Von einem positiven Trousseau-Zeichen wird gesprochen, wenn bei Aufpumpen einer Blutdruckmanschette oberhalb des systolischen Blutdrucks ein Karpopedalspasmus auftritt. Selten kommt es auch zu einem Laryngospasmus. Akute Krampfanfälle sind Anzeichen einer schweren Hypokalzämie. Zu den frühen neuropsychiatrischen Symptomen zählen Verwirrtheit, Wut, Depression, Schwindel und Reizbarkeit. Kardiale Funktionsstörungen äußern sich als eine Verlängerung des QT-Intervalls, welche in eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie und in Kammerflimmern übergehen kann. Renal kann es kurzfristig zu einer Hyperkalzurie kommen. [31], [33], [34], [53], [58]

Die Folgen eines langjährigen Hypoparathyreoidismus sind weitaus weniger bekannt. Bei anhaltendem Hypoparathyreoidismus treten Komplikationen wie Niereninsuffizienz und Nierensteine in Erscheinung. In seltenen Fällen führt dies zu Nierenversagen mit erforderlicher Hämodialyse oder einer Nierentransplantation. Langfristig können Kalzifizierungen der Basalganglien und zerebelläre Dysfunktionen auftreten. Neben dem Katarakt können auch dermatologische Manifestationen wie trockene, schuppige Haut, brüchige Nägel und dünnes Haar hinzukommen. [31], [58]

Viele Patienten berichten über eine enorme Einschränkung der Lebensqualität aufgrund der genannten physischen, mentalen und emotionalen Symptome [62]. Almquist et al. stellten in ihrer Studie zudem ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus fest [63].

Zu den individuellen Beschwerden und der Beeinträchtigung der Lebensqualität fallen außerdem, unter Betrachtung der ökonomischen Aspekte, vermehrte Kosten für verlängerte Krankenhausaufenthalte, Laborbestimmungen und für die ggf. lebenslange Therapie an [60], [64], [65].

1.3.3 Diagnostik, Prädiktion und Therapie

Bezüglich der Diagnostik und der Therapie gibt es international derzeit keine standardisierten Richtlinien.

Wichtige Ziele der Diagnostik und der Therapie sind die Vermeidung von Symptomen und schwerwiegenden Langzeitfolgen durch die Hypokalzämie. Da der postoperative Hypoparathyreoidismus nicht zwangsläufig mit dem Auftreten von Symptomen einhergeht bzw. diese oftmals erst nach über 48 h auftreten, ist eine frühestmögliche Detektion wünschenswert. So kann bei Ausschluss dieser Komplikation eine frühe und sichere Entlassung der Patienten gewährleistet oder andernfalls eine frühzeitige Therapie schon vor der Manifestation von Symptomen begonnen werden. [31], [49]

In der einschlägigen Literatur finden sich zahlreiche Studien zur Prädiktion des postoperativen Hypoparathyreoidismus, in denen Faktoren wie der PTH-Spiegel, der Kalziumspiegel, deren perioperativer Abfall sowie die Entstehung von hypokalzämischen Symptomen als prädiktive Marker untersucht werden. Es gibt Hinweise darauf, dass der postoperative PTH-Spiegel den Hypoparathyreoidismus mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen kann, allerdings variieren die Ergebnisse in Bezug auf die optimalen Blutentnahmezeitpunkte zwischen 10 min und 24 h nach der Operation erheblich. Auch die Ergebnisse der optimalen PTH-Grenzwerte zur Prädiktion des Hypoparathyreoidismus divergieren stark. [31], [49]

In der Metaanalyse von Nagel et al. wurden in 81 Studien 40 unterschiedliche PTH-Grenzwerte als zuverlässige Prädiktoren deklariert [49].

Zur Feststellung einer postoperativen Hypokalzämie ist die Messung des Kalziumspiegels obligat, jedoch wird der prädiktive Wert für die Vorhersage eines postoperativen Hypoparathyreoidismus diskutiert. [32], [49]

Therapieziele sind, neben der Vermeidung von symptomatischen Hypokalzämien und der Anhebung des Kalziumspiegels in den unteren Normbereich, die Minimierung des Kalzium-

Phosphat-Produktes, die Vermeidung einer Hyperkalziurie und extraskelettaler Komplikationen wie Nephrokalzinosen oder Nierensteine [58].

Hauptkomponenten der konventionellen Therapie sind die Substitution von Kalzium und Vitamin D [31], [32], [34], [58], [59], [66]. Basierend auf dem PTH-Spiegel und unter Berücksichtigung der Kalziumkonzentration sowie der klinischen Symptomatik sollte eine selektive, bedarfsgerechte Therapie erfolgen [5], [65]. Auch asymptomatische Patienten mit einer Hypokalzämie sollten aufgrund von möglichen langfristigen Folgen eine Substitutionstherapie erhalten [5].

Zur oralen Behandlung stehen das Kalziumkarbonat oder alternativ das Kalziumzitrat zur Verfügung. Im Rahmen einer akuten Hypokalzämie, die auch lebensbedrohlich sein kann, wird Kalziumglukonat intravenös verabreicht [58], [59], [66]. Die zusätzliche Gabe von Vitamin D verbessert die intestinale Absorption des oral eingenommenen Kalziums und fördert die tubuläre Reabsorption von Kalzium in der Niere [67]. Wie wissenschaftlich belegt werden konnte, überwiegen die Vorteile der Gabe von Vitamin D₃ gegenüber Vitamin D₂ [68]. Daher wird bevorzugt der hormonell aktive Metabolit des Vitamin D₃ (Calcitriol) oder ein aktives Analogon wie das 1 α -Hydroxycholecalciferol zum Management eingesetzt [58].

Bei intrinsischem Hypoparathyreoidismus und konsekutiver Hypokalzämie kann die physiologische Kalzium-Phosphat-Homöostase durch die Substitution von Kalzium und Vitamin D nicht wiederhergestellt und der PTH-Mangel nicht vollständig kompensiert werden, da das PTH lediglich in den NSD synthetisiert werden kann. Daher ist keine kausale Therapie möglich. Im Falle einer persistierenden symptomatischen Hypokalzämie, die trotz Kalzium- und Vitamin D-Einnahme fortbesteht, sollte daher der Einsatz von rekombinantem PTH in Erwägung gezogen werden. So ist eine effektive Korrektur des Serumkalziumspiegels und eine Reduzierung der täglichen Kalzium- und Vitamin D-Dosis möglich, in einigen Fällen kann das Vitamin D sogar gänzlich abgesetzt werden. Bei Auftreten einer Hyperkalziurie können Thiaziddiuretika eingesetzt werden. [58], [59], [66]

1.3.4 Risikofaktoren

Obwohl in den letzten Jahrzehnten in zahlreichen Studien nach möglichen Faktoren gesucht wurde, welche die Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus begünstigen können, fehlt noch immer ein allgemeingültiger Konsensus. Die Untersuchungen führten oft zu widersprüchlichen Ergebnissen. Sowohl klinische, chirurgische als auch biologische Faktoren könnten die Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus beeinflussen. [60]

Neben allgemeinen, patientenbezogenen Faktoren, wie dem Alter oder dem Geschlecht, wurden verschiedene Operationsindikationen als mögliche Risikofaktoren in Betracht gezogen

[43], [51], [54], [60], [69], [70]. Auch chirurgische Faktoren wie z.B. das Operationsausmaß, die Darstellung der NSD oder die Erfahrung des Operateurs wurden in der Vergangenheit als Risikofaktoren untersucht [54], [66], [69], [70]. Diskutiert wurde zudem auch die Durchführung von NSD-Autotransplantationen als präemptive Maßnahme. Insbesondere bei rechtzeitig bemerkter akzidenteller Entfernung von NSD-Gewebe oder offenbar devaskularisierten bzw. vermeintlich schlecht durchbluteten NSD wird diese Operationstechnik eingesetzt. Ob eine Autotransplantation von Nutzen ist oder ein Risiko darstellt, bleibt vorerst weiterhin unklar [43], [51], [53], [56], [70].

Des Weiteren könnten histologische Aspekte wie z.B. eine nachgewiesene Hashimoto-Thyreoiditis die Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus begünstigen [30], [43], [51], [69]. Nicht zuletzt kommen auch laborchemische Risikofaktoren wie der PTH-Spiegel, ein perioperativer PTH-Abfall, eine prä- oder postoperative Hypokalzämie oder ein perioperativer Vitamin D-Mangel infrage [30], [43], [51], [69].

2 Fragestellung

Der postoperative Hypoparathyreoidismus ist neben der Parese des N. laryngeus recurrens eine der häufigsten Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen und wird oftmals unterschätzt. Die betroffenen Patienten leiden unter leichten bis hin zu schweren oder gar lebensbedrohlichen Symptomen der konsekutiven Hypokalzämie, weshalb die Lebensqualität erheblich reduziert sein kann. Zur Vermeidung des postoperativen Hypoparathyreoidismus und seinen potenziell gravierenden Folgen ist ein Verständnis der Risikofaktoren essenziell. Obwohl diese bereits in zahlreichen Studien analysiert wurden, existiert in der Literatur dahingehend kein allgemeingültiger Konsensus. Auch die frühpostoperative Prädiktion stellt hinsichtlich der Parameter und der entsprechenden Grenzwerte weiterhin eine Herausforderung dar.

Ziel der Dissertation war es, die Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus an der Universitätsmedizin Rostock zu ermitteln und die Risikofaktoren zu evaluieren. Außerdem wurde zur frühpostoperativen Prädiktion des Hypoparathyreoidismus das am ersten postoperativen Tag gemessene PTH, das Serumkalzium sowie die hypokalzämische Symptomatik als Prädiktoren überprüft. Auch die optimalen Grenzwerte zur Vorhersage eines laborchemischen und permanenten Hypoparathyreoidismus wurden ermittelt. Zuletzt wurde die klinikinterne Standard Operating Procedure zum Management von Patienten nach Schilddrüsenoperationen an der Universitätsmedizin Rostock anhand der errechneten Grenzwerte diskutiert.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 303 Patienten¹ herangezogen, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum von Januar 2016 bis Juni 2021 aufgrund von benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen operiert wurden. Das Follow-up erfolgte postoperativ für mindestens 6 Monate. Die Datenerhebung wurde entsprechend im Dezember 2021 abgeschlossen. Aufgrund mehrzeitiger Operationsverläufe wurden anhand der oben genannten 303 Patienten insgesamt 321 Schilddrüsenoperationen ausgewertet.

Das Patientenkollektiv umfasste Patienten mit primären und sekundären Eingriffen unterschiedlichen Ausmaßes an der Schilddrüse (siehe Kap. 3.2.1). Alle Patienten wurden in Intubationsnarkose operiert.

Definitionsgemäß erlitt ein Patient einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus, wenn das PTH unter einem Grenzwert von 15 pg/ml lag, begleitet von einem normalen oder erniedrigten Serumkalziumwert ($< 2,20$ mmol/l). Als passager wurde ein Hypoparathyreoidismus bewertet, wenn sich der PTH- und Serumkalziumspiegel innerhalb von 6 postoperativen Monaten normalisierte und die Substitutionstherapie beendet werden konnte. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus bestand bei Patienten mit anhaltender Erniedrigung des PTH-Spiegels über 6 Monate hinaus und weiterhin erforderlicher Kalziumsubstitutionstherapie.

3.2 Datenerhebung

Alle in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten wurden retrospektiv erfasst. Die Patientendaten wurden mit Hilfe des Patientenverwaltungsprogramms der Firma SAP an der Universitätsmedizin Rostock erhoben und in eine Datenbank in Microsoft® Excel (Version 16.60) übertragen. Zur statistischen Auswertung wurden die Daten in das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics (Version 27.0) transferiert, welches neben Microsoft® Excel auch zur grafischen Darstellung der Ergebnisse genutzt wurde.

Die Daten wurden anonymisiert und unter strenger Beachtung den geltenden rechtlichen Datenschutzbestimmungen verarbeitet. Eine Herausgabe der Daten an Dritte erfolgte nicht.

¹ Aus Gründen der Leserlichkeit wird in dieser Arbeit auf eine geschlechtsneutrale Differenzierung verzichtet. Grundsätzlich gelten im Sinne der Gleichbehandlung entsprechende Begriffe für beide Geschlechter und schließen somit weibliche und andere Geschlechtsidentitäten mit ein.

3.2.1 Patientenbezogene Daten

Zum Zeitpunkt der Operation wurden allgemeine Daten wie das Geschlecht, das Alter, der Body-Mass-Index (BMI) und der Raucherstatus erfasst. Die Krankenhausverweildauer ergab sich aus dem Operationsdatum und dem Entlassdatum und wurde ebenfalls dokumentiert.

Folgende Operationsindikationen wurden bei der Datenerhebung berücksichtigt: benigne Strumen, maligne Schilddrüsenerkrankungen, Hyperthyreosen infolge einer Autoimmunthyreopathie (Mb. Basedow), amiodaroninduzierte Hyperthyreosen und rezidivierende Schilddrüsenszysten. Außerdem wurden Eingriffe berücksichtigt, bei denen eine Pathologie der NSD mit der Entfernung von Schilddrüsengewebe kombiniert behandelt wurde.

Ebenso wurden ein- und zweizeitige Operationen sowie deren Ausmaße systematisch erfasst und analysiert. Die einzeitigen Eingriffe wurden in primäre Thyreoidektomien und Operationen nach Dunhill-Hartley im Sinne einer Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite differenziert. Darüber hinaus umfassten die einzeitigen Eingriffe primäre Hemithyreoidektomien, partielle Schilddrüsenresektionen und Resektionen des Schilddrüsenisthmus. Unter den zweizeitigen Schilddrüseneingriffen wurden Patienten mit komplettierenden Thyreoidektomien berücksichtigt, bei denen nach einer primären Hemithyreoidektomie sekundär eine Vervollständigung zur totalen Thyreoidektomie durchgeführt wurde. Zudem wurden Patienten mit komplettierenden Operationen nach Dunhill-Hartley erfasst, bei denen ebenfalls sekundär eine Entfernung der Schilddrüse mit unilateralem Erhalt eines kleinen Schilddrüsenrestes erfolgte. Des Weiteren wurden Rest-Thyreoidektomien dokumentiert, bei denen nach initial partiellen Schilddrüsenresektionen die vollständige Entfernung des verbliebenen Schilddrüsengewebes erfolgte. Die eben genannten Operationen wurden unter zweizeitigen Thyreoidektomien (Komplettierungen) zusammengefasst. Weitere sekundäre Eingriffe umfassten komplettierende Hemithyreoidektomien, die nach einer primär partiellen Resektion die vollständige Entfernung einer Schilddrüsenseite beinhalteten, während die Gegenseite unberührt blieb. Außerdem wurden erneute partielle Schilddrüsenoperationen und Re-Lymphadenektomien notiert. Alle sekundären Eingriffe, die nicht als Komplettierungen kategorisiert werden konnten, wurden als Rezidiveingriffe klassifiziert. In Tabelle 1 werden die Operationsausmaße bei ein- und zweizeitigen Schilddrüseneingriffen entsprechend der eben genannten Kategorien aufgeführt.

Die Erforderlichkeit einer Lymphadenektomie bei Ersteingriffen wurde zusätzlich erfasst. Diese inkludierten Lymphadenektomien im Rahmen von Schilddrüsenkarzinomen, ebenso wie die histologische Sicherung von drei oder mehr Lymphknoten.

Tabelle 1: Klassifizierung der Operationsausmaße bei ein- und zweizeitigen Schilddrüseneingriffen.

Einzeitige Schilddrüseneingriffe	Zweizeitige Schilddrüseneingriffe	
	Zweizeitige Thyreoidektomien (Komplettierungen)	Rezidiveingriffe
Primäre Thyreoidektomien	Komplettierende Thyreoidektomien	Komplettierende Hemithyreoidektomien
Operationen nach Dunhill-Hartley	Komplettierende Operationen nach Dunhill-Hartley	Sekundär partielle Schilddrüsenoperationen
Hemithyreoidektomien	Rest-Thyreoidektomien	Re-Lymphadenektomien
Partielle Schilddrüsenresektionen		
Isthmusresektionen		

Der entsprechende Operateur, der inklusive seines Ausbildungsstandes zum Zeitpunkt der Operation vermerkt wurde, konnte ebenso wie die Operationsdauer dem Operationsbericht entnommen werden. Die Kategorisierung erfolgte in Chefärzte, Oberärzte, Fachärzte und Assistenzärzte. Bei Patienten mit primären Thyreoidektomien wurde die Anzahl der intraoperativ visualisierten NSD erfasst. Zudem wurde die Notwendigkeit einer Autotransplantation von NSD-Gewebe dokumentiert. Der histologische Befund gab Aufschluss über das Resektatgewicht, das Vorliegen von Schilddrüsenkarzinomen, von NSD-Gewebe im Resektat und über eine histologisch gesicherte Hashimoto-Thyreoiditis.

Während des stationären Aufenthaltes wurde das Auftreten einer hypokalzämischen Symptomatik, wie Tetanien, Muskelkrämpfe, Parästhesien, Kribbeln und Taubheitsgefühle, und der Bedarf einer Kalzium- und Vitamin D-Substitution erfasst. Zudem wurden die Dosierungen zum Zeitpunkt der Entlassung notiert, ebenso wie die Dauer der Substitutionstherapie nach der Entlassung. Während des stationären Aufenthaltes wurde differenziert zwischen einer oralen und einer intravenösen Substitutionstherapie.

Zur deskriptiven Auswertung weiterer operativer Komplikationen erfolgte die Dokumentation bei Parese des N. laryngeus recurrens und Nachblutungen mit operativer Revision innerhalb von 24 h. Wundinfektionen mit operativer Revision und verstorbene Patienten wurden ebenfalls erfasst.

3.2.2 Biochemischen Daten

Die PTH- und Serumkalziumspiegel wurden, wenn verfügbar, präoperativ erfasst. Frühpostoperative Werte für PTH und Serumkalzium wurden für die ersten 5 postoperativen Tage notiert. Des Weiteren wurden 3 Follow-up-Intervalle festgelegt, sodass weitere PTH- und Serumkalziumspiegel innerhalb der ersten 3 postoperativen Monate, zwischen 3 und 6 Monaten und nach über 6 Monaten herausgearbeitet wurden. Insgesamt wurden die jeweils ersten

gemessenen Spiegel unter dem ersten postoperativen Wert zusammengefasst. Die quantitative Bestimmung der PTH-Werte erfolgte mittels des ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssays "ECLIA", der zur Durchführung an cobas® e Immunoassay-Systemen der Firma Roche vorgesehen ist. Für die quantitative Bestimmung von Serumkalzium wurde ein In-vitro-Test mit den cobas® c Systemen der Firma Roche verwendet. Der Assay-spezifische Referenzbereich des PTH lag bei 15-65 pg/ml, der des Serumkalziums bei 2,20-2,65 mmol/l. In seltenen Fällen war anstatt des Serumkalziumspiegels der ionisierte Kalziumspiegel gemessen worden. Dieser diente dann anstatt des Serumkalziumspiegels zur Identifikation einer postoperativen Hypokalzämie, wobei der Referenzbereich zwischen 1,15-1,29 mmol/l lag. Eine laborchemische Hypokalzämie war dementsprechend mit Serumkalziumwerten von < 2,20 mmol/l und ionisierten Kalziumwerten von < 1,15 mmol/l definiert.

Zur Detektion eines Vitamin D-Defizits wurde, sofern vorhanden, der 25-Hydroxy-Vitamin D-Wert erfasst. Dieser galt bei einem Spiegel von > 50 nmol/l als normwertig. Es wurde der zeitlich jeweils nächstgelegene Wert prä- und postoperativ dokumentiert.

Die Einordnung der präoperativen Schilddrüsenstoffwechsellaage erfolgte anhand der TSH-Spiegel (Referenzbereich 0,27-4,20 µU/ml) in hypo-, eu- und hyperthyreot. Es wurden zudem die präoperativen Kreatininwerte erfasst. Der Referenzbereich lag bei Frauen zwischen 49-90 µmol/l und bei Männern zwischen 64-104 µmol/l. Die erhobenen laborchemischen Parameter und die entsprechenden Referenzbereiche sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Laborwerte mit Einheiten und Referenzbereichen des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock. PTH = Parathormon, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

Laborwert	Einheit	Referenzbereich
PTH	pg/ml	15-65
Serumkalzium	mmol/l	2,20-2,65
Ionisiertes Kalzium	mmol/l	1,15-1,29
25-Hydroxy-Vitamin D	nmol/l	> 50
TSH	µU/ml	0,27-4,20
Kreatinin	µmol/l	Frauen 49-90 Männer 64-104

3.2.3 Follow-up

Das Follow-up begann zum Zeitpunkt der Entlassung und endete nach über 6 postoperativen Monaten. Zielstellung des Follow-up war es, die Dauer der Kalzium- und Vitamin D-Substitution zu ermitteln und den postoperativen Verlauf mithilfe der laborchemischen Parameter zu überwachen. Dabei lag der Fokus insbesondere auf dem PTH und dem Serumkalzium. Diese wurden im Rahmen des Follow-up innerhalb der ersten 3 postoperativen Monate, zwischen 3 und 6 Monaten und nach über 6 Monaten notiert. Sofern sich der PTH-Spiegel innerhalb von

6 Monaten normalisierte und eine Substitutionstherapie beendet wurde, konnte ein permanenter Hypoparathyreoidismus ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit postoperativer NSD-Unterfunktion, die anhand der erhobenen Daten weder dem passageren (< 6 Monate) noch dem permanenten (> 6 Monate) Profil zugeordnet werden konnten, wurde ein erweitertes Follow-up durchgeführt. Auch Patienten, bei denen vorerst kein postoperativer PTH-Spiegel erhoben werden konnte, aber der dringende Verdacht vorlag an einem Hypoparathyreoidismus erkrankt zu sein, wurden einem erweiterten Follow-up zugeführt. Ein dringender Verdacht war bei einer postoperativen Hypokalzämie mit Auftreten einer hypokalzämischen Symptomatik und zusätzlicher Kalzium- und Vitamin D-Substitution bei Entlassung gegeben.

Dabei wurde der entsprechende Hausarzt und/ oder Endokrinologe bzw. der Patient selbst kontaktiert, um die Laborparameter (PTH und Serumkalzium), das Vorliegen einer hypokalzämischen Symptomatik und die Dauer der Substitutionstherapie zu ermitteln. Bei erfolgloser Kontaktierung wurden die entsprechenden Patienten als „Lost to Follow-up“ eingeordnet.

3.3 Klinikinterne Standard Operating Procedure (SOP)

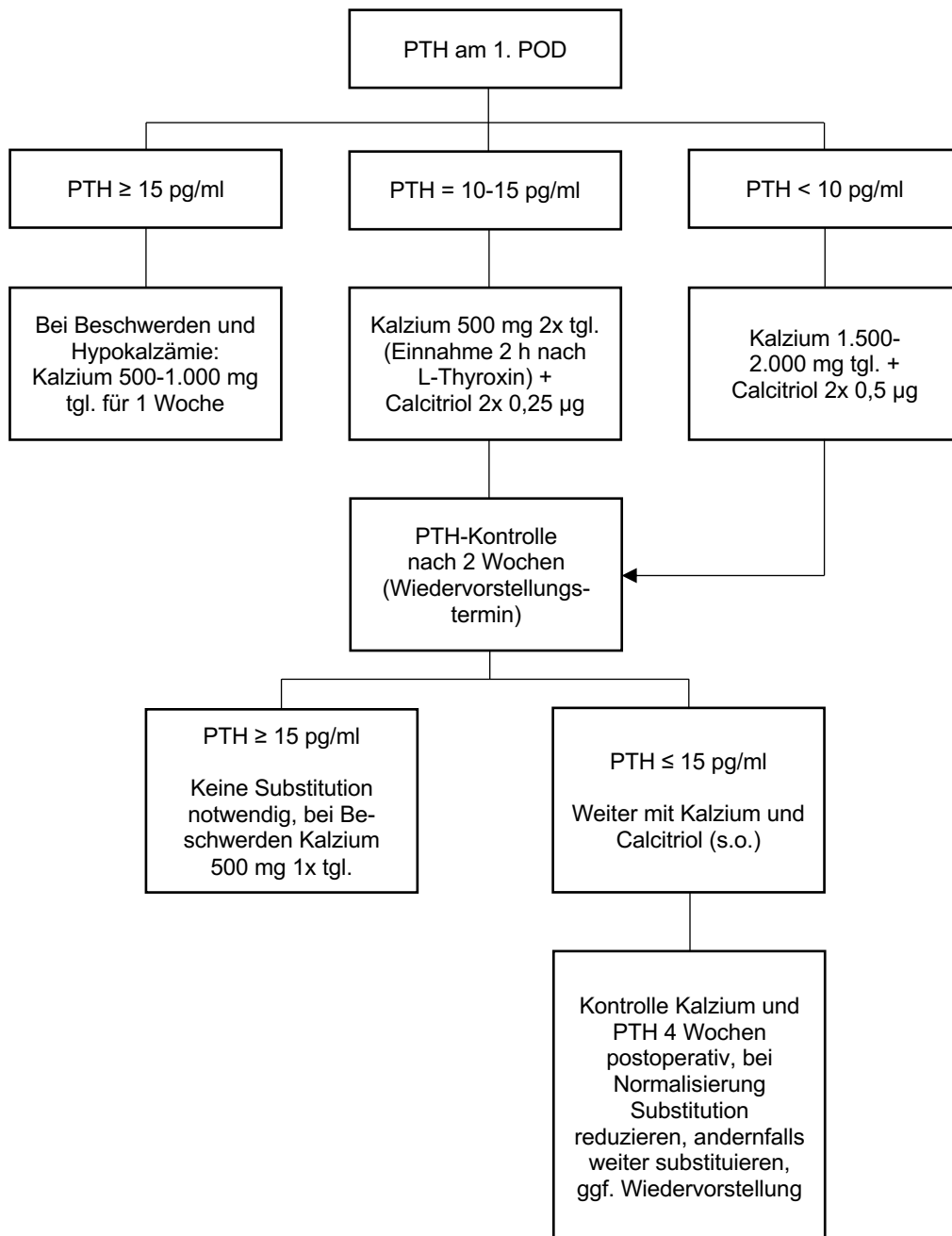
In der chirurgischen Abteilung der Universitätsmedizin Rostock wurde eine Standard Operating Procedure (SOP) zum Management von Patienten nach Schilddrüsenoperationen entwickelt. Diese gilt seit Mai 2020 und basiert auf der Publikation von Selberherr und Niederle [32]. Im Rahmen dieser Arbeit wird das Vorgehen hinsichtlich der postoperativen PTH-Grenzwerte überprüft.

Die SOP stellt ein Substitutionsschema dar, nach dem Patienten mit Thyreoidektomien, Operationen nach Dunhill-Hartley und Rezidiveingriffen in Abhängigkeit vom gemessenen PTH-Wert am ersten postoperativen Tag in Gruppen eingeteilt und entsprechend behandelt werden. Das Substitutionsschema wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

Patienten mit einem PTH-Spiegel von ≥ 15 pg/ml erhalten lediglich bei Beschwerden oder bei einer Hypokalzämie eine Kalziumsubstitution mit 500-1.000 mg oralem Kalzium täglich für 1 Woche. Bei einem PTH-Spiegel von 10-15 pg/ml wird in der SOP der Universitätsmedizin Rostock eine orale Kalziumsubstitution mit 500 mg zweimal täglich und eine Gabe von 0,25 µg Calcitriol zweimal täglich empfohlen. Nach 2 Wochen erfolgt eine Kontrolle des PTH-Spiegels. 1.500-2.000 mg Kalzium täglich und 0,5 µg Calcitriol zweimal täglich werden lediglich bei Patienten mit einem PTH-Wert von < 10 pg/ml substituiert. Nach 2 Wochen ist ebenfalls eine Kontrolle des PTH-Spiegels empfohlen. Nun gilt für Patienten der beiden letztgenannten Gruppen dasselbe Schema. Liegt der PTH-Spiegel nach 2 postoperativen Wochen bei ≥ 15 pg/ml, ist keine Substitution mehr notwendig. Bei anhaltenden Beschwerden wird weiterhin zu einer Einnahme von 500 mg Kalzium einmal täglich geraten. Liegt der PTH-Spiegel trotz

Substitution nach 2 Wochen weiterhin bei ≤ 15 pg/ml, wird die Therapie fortgeführt. Nach weiteren 2 Wochen ist eine erneute PTH-Kontrolle sowie eine Messung des Kalziumspiegels vorgesehen. Bei Normalisierung der Laborwerte wird die Substitutionstherapie reduziert, andernfalls sollte diese fortgeführt werden und eine Wiedervorstellung geplant werden. Nur bei Auftreten einer hypokalzämischen Symptomatik wird eine Kalziumsubstitution parenteral verabreicht. Zu Beginn einer intravenösen Therapie eignet sich eine Ampulle (10 ml) 10 % Kalziumglukonat, die je nach Symptomatik wiederholt gegeben werden kann.

Abbildung 1: Klinikinterne Standard Operating Procedure (Version Mai 2020) zum Management von Patienten nach Schilddrüseneingriffen. POD = postoperativer Tag, tgl. = täglich, s.o. = siehe oben.



3.4 Statistische Methoden

Die deskriptive Analyse der Parameter erfolgte unter Berechnung des arithmetischen Mittelwerts mit Standardabweichung und, sofern angegeben, des Medians sowie der Spannweite mit Minimum und Maximum. Außerdem enthält die statistische Auswertung absolute und relative Häufigkeiten.

Die Analyse der Risikofaktoren und die Überprüfung der Variablen auf Signifikanz erfolgte mit Hilfe der univariaten und der multiplen logistischen Regression. Um den korrekten statistischen Test anzuwenden, wurden die metrischen Variablen zuerst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Anschließend folgte der Vergleich zwischen zwei Gruppen bei normalverteilten Variablen mit dem T-Test und bei nicht normalverteilten Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Der Fisher's Exact Test wurde zum Vergleich von kategorialen Variablen verwendet.

Auch zur Überprüfung des PTH, des Serumkalziums und der hypokalzämischen Symptomatik als frühpostoperative Prädiktoren wurde die logistische Regression angewandt. Für das PTH und das Serumkalzium wurden zudem die Grenzwertoptimierungskurven (Synonym: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven) berechnet und durch Anwendung des Youden-Index die optimalen Cut-offs mit der maximalen Sensitivität und Spezifität ermittelt.

Weiterhin wurde die Korrelation zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen PTH und Serumkalzium verwendet.

Für sämtliche statistische Tests wurde vor der Datenerhebung ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ festgelegt. Ein statistisch signifikantes Ergebnis lag somit bei $p<0,05$ vor.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenrekrutierung

Im Zeitraum von Januar 2016 bis Juni 2021 wurden an der Universitätsmedizin Rostock 321 Schilddrüsenoperationen durchgeführt. Diese umfassten primäre Thyreoidektomien, Operationen nach Dunhill-Hartley, Hemithyreoidektomien, partielle Schilddrüsenresektionen, Isthmusresektionen und Re-Operationen (siehe Kapitel 3.2.1). Fokus dieser Untersuchung und relevant bzgl. eines Hypoparathyreoidismus waren diejenigen, die ein- oder mehrzeitig als Thyreoidektomie mit oder ohne systematische Lymphadenektomie operiert wurden. Deshalb wird im Folgenden die Rekrutierung der entsprechenden Patientengruppe dargestellt.

Die untersuchten Eingriffe wurden an einem Kollektiv von insgesamt 303 Patienten durchgeführt. 16 Patienten (neun Frauen und sieben Männer) wurden mehrzeitig im Bereich der Schilddrüse operiert. 14 Patienten (neun Frauen und fünf Männer) wurden zweifach operiert, zwei Männer dreifach.

Von den 321 Operationen wurden 29,9 % der Eingriffe als Hemithyreoidektomien (n=96), 2,2 % als partielle Schilddrüsenresektionen (n=7) und 0,9 % als Isthmusresektionen (n=3) aufgrund von solitären Knoten im Schilddrüsenisthmus durchgeführt. 9,3 % der Eingriffe erfolgten als Rezidiveingriff (n=30). Gesondert wurden Komplettierungsoperationen (n=24) betrachtet. Dementsprechend wurden insgesamt 185 ein- oder zweizeitige Thyreoidektomien durchgeführt. Die entsprechenden Patienten bildeten die zu untersuchende Zielgruppe (at risk) mit einem Anteil von 61,1 % am gesamten Patientenkollektiv. Unter den einzeitigen Thyreoidektomien wurden, bemessen an allen Eingriffen, 42,7 % primäre Thyreoidektomien (n=137) und 7,5 % Operationen nach Dunhill-Hartley (n=24) zusammengefasst. Weiterhin wurden 7,5 % zweizeitige (komplettierende) Thyreoidektomien (n=24) durchgeführt.

Zu beachten ist, dass lediglich für 129 Patienten der Zielgruppe PTH-Werte in den ersten 5 postoperativen Tagen zur Verfügung standen, welche zur Verifizierung der Diagnose eines laborchemischen, frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus entscheidend war. 56 Patienten, bei denen die NSD-Funktion frühpostoperativ unklar blieb, wurden aus der Berechnung der Inzidenz, der Analyse der Risikofaktoren und der Prädiktion ausgeschlossen. In der deskriptiven Statistik wurden dennoch alle 185 Patienten betrachtet.

In Abbildung 2 wird die Rekrutierung der Zielgruppe in Form eines Flussdiagrammes dargestellt. Abbildung 3 zeigt die prozentuale Verteilung der durchgeführten Eingriffe an der Universitätsmedizin Rostock von Januar 2016 bis Juni 2021.

Abbildung 2: Darstellung der Patientenrekrutierung. PTH = Parathormon.

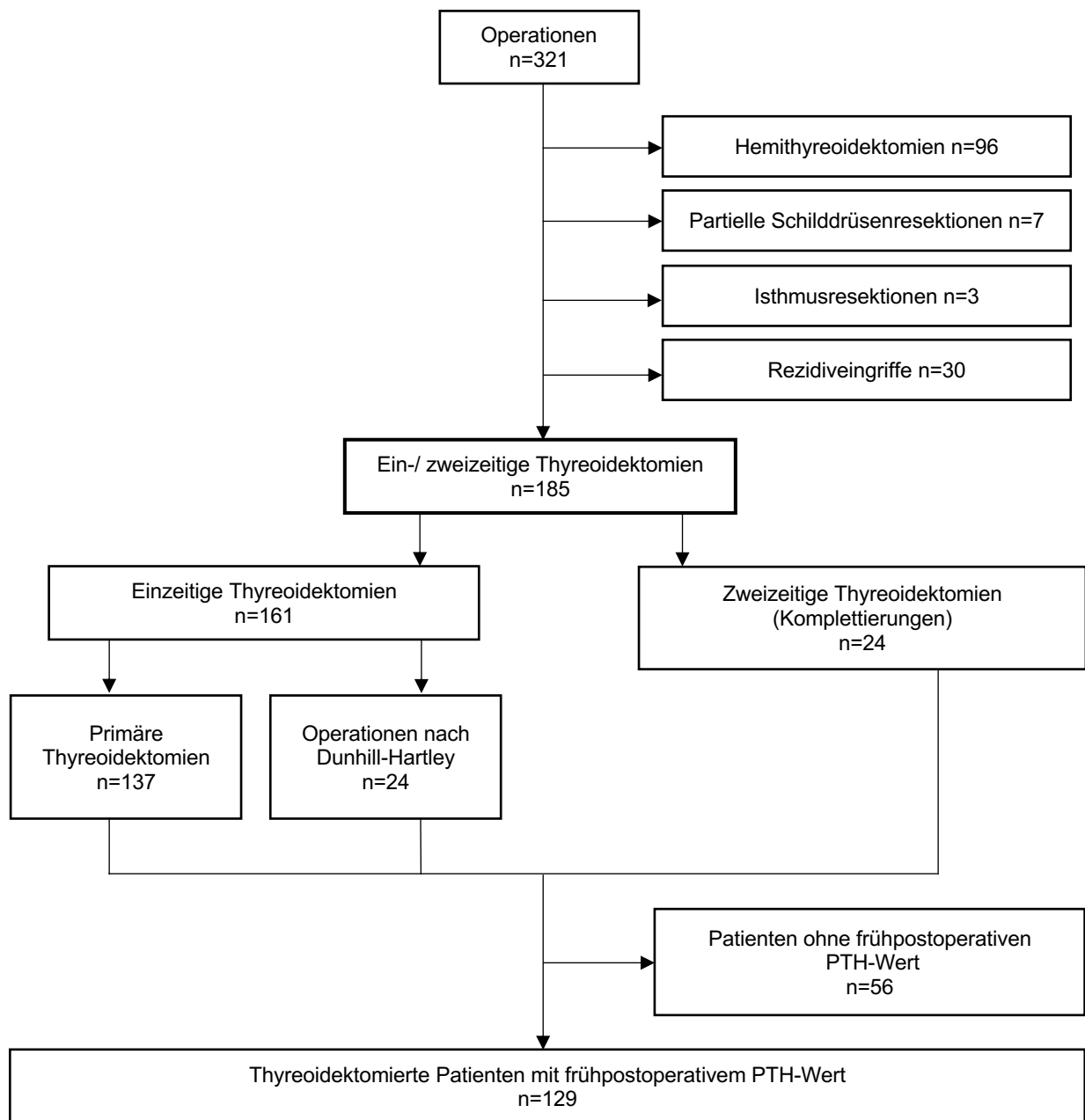
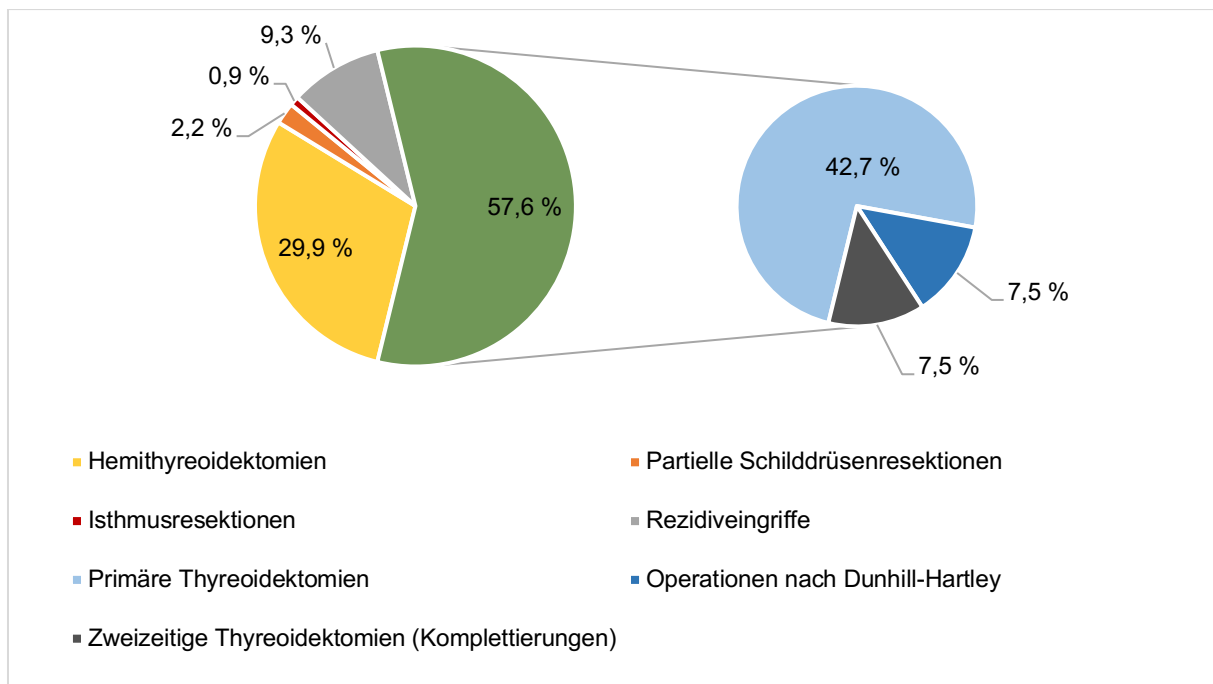


Abbildung 3: Darstellung der durchgeführten Eingriffe (n=321) mit ihrer prozentualen Verteilung.



4.2 Deskriptive Statistik

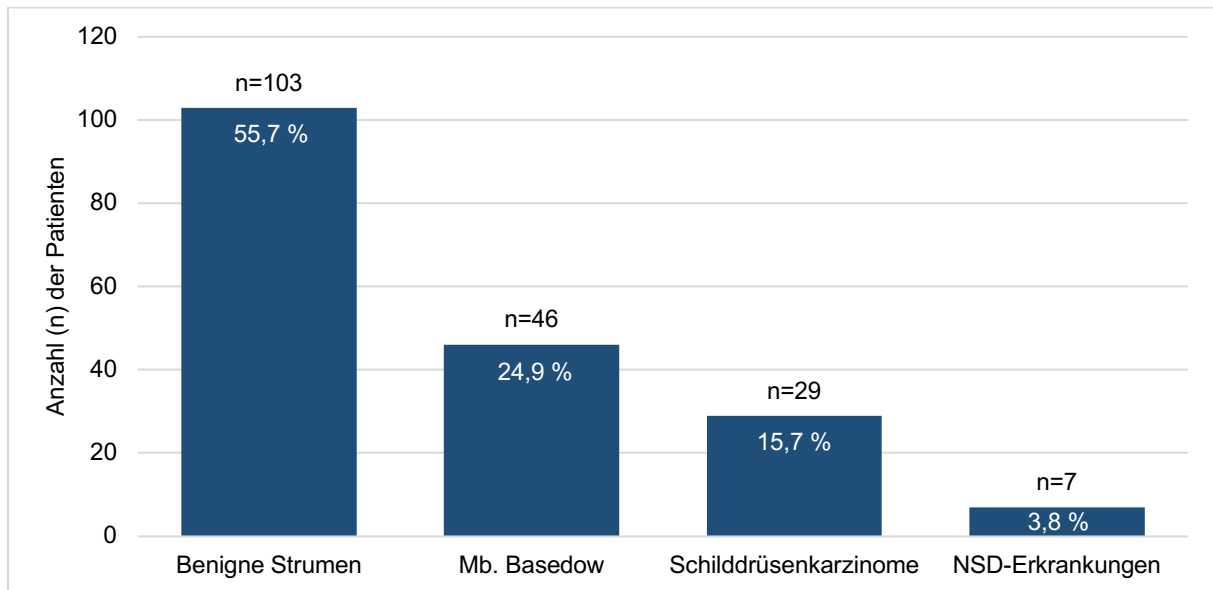
Die deskriptive Auswertung bezieht sich auf 185 Patienten mit ein- und zweizeitiger Thyreoidectomie.

4.2.1 Analyse der patientenbezogenen Daten

In der Universitätsmedizin Rostock wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Juni 2021 insgesamt 63,2 % Frauen (n=117) und 36,8 % Männer (n=68) ein- oder zweizeitig thyreoidectomiert. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug durchschnittlich 55,2 Jahre $\pm$ 15,0 Jahre (18-89 Jahre) und der BMI 28,1 kg/m² $\pm$ 5,5 kg/m² (17,2-48,1 kg/m²). 29,7 % der Patienten (n=55) gaben an, dass sie zum Zeitpunkt der Operation rauchten. Die Krankenhausverweildauer lag im Mittel bei 3,7 Tagen $\pm$ 2,9 Tagen (1-21 Tage).

In Abbildung 4 wird die prozentuale Verteilung der Operationsindikationen bei thyreoidectomierten Patienten dargestellt. Die benigne Struma war mit insgesamt 55,7 % der Eingriffe (n=103) die am häufigsten gestellte Indikation. Dies schließt einen Patienten (n=1) mit rezidivierenden Schilddrüsenzysten ein. 24,9 % der Eingriffe (n=46) erfolgten aufgrund eines Mb. Basedow. Hierbei wurden drei Operationen bei Patienten mit amiodaroninduzierter Hyperthyreose miterfasst. Bei einem Anteil von 15,7 % war die Operation (n=29) aufgrund einer malignen Schilddrüsenerkrankung und bei 3,8 % (n=7) aufgrund einer NSD-Erkrankung indiziert.

Abbildung 4: Anzahl und prozentuale Verteilung der Operationsindikationen bei n=185 thyreoidektomierten Patienten. Mb. = Morbus, NSD = Nebenschilddrüse(n).



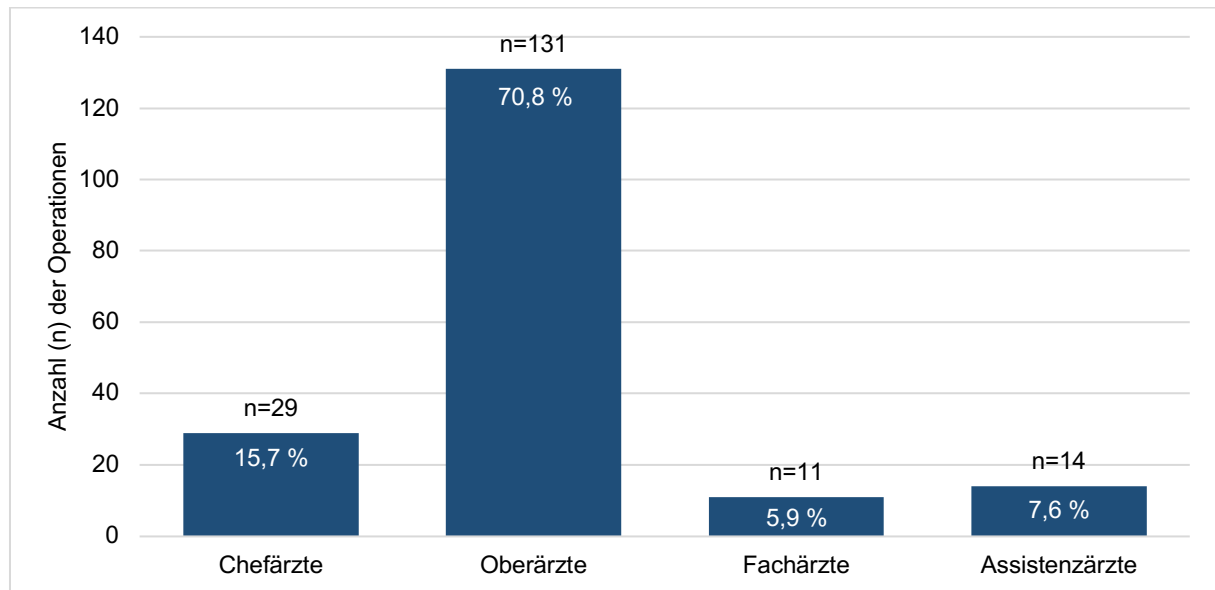
Unter den Patienten mit einer malignen Schilddrüsenerkrankung war das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit 44,8 % der Fälle (n=13) am häufigsten vertreten. Dem folgte mit 31,0 % der Patienten (n=9) das medulläre und mit 20,7 % (n=6) das follikuläre Schilddrüsenkarzinom. Zudem konnte bei 3,4 % der Patienten (n=1) ein thyreoidales Lymphom festgestellt werden. Anaplastische Schilddrüsenkarzinome waren nicht unter den ein- bzw. zweizeitigen Thyreoidektomien zu finden.

Insgesamt wurden 18,9 % der Operationen (n=35) mit Lymphadenektomie durchgeführt.

Die mittlere Operationsdauer der Schilddrüseneingriffe lag bei 157,8 min $\pm$ 76,0 min (66-762 min). Ein Team von insgesamt 14 Operateuren führte die Eingriffe durch. Hierbei zeigte sich, dass 15,7 % der Eingriffe (n=29) von Chefärzten vorgenommen wurden, wohingegen die meisten Schilddrüseneingriffe zu 70,8 % von Oberärzten (n=131) und 5,9 % der Eingriffe von Fachärzten (n=11) durchgeführt wurden. 7,6 % der Operationen wurden von Assistenzärzten (n=14) unter Supervision eines erfahrenen Chirurgen ausgeführt.

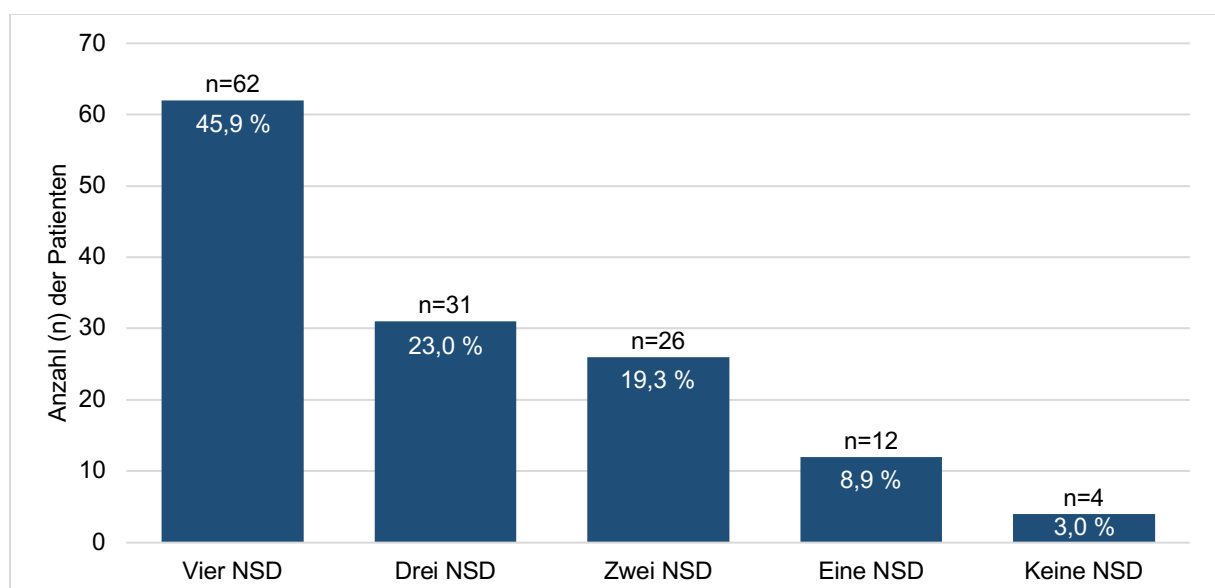
In Abbildung 5 wird die Anzahl und die prozentuale Verteilung der Operationen in Bezug auf den Ausbildungsstand der Chirurgen veranschaulicht.

Abbildung 5: Anzahl und prozentuale Verteilung der Operationen in Bezug auf den Ausbildungsstand der Operateure bei n=185 ein- oder zweizeitigen Thyreoidektomien.



In der vorliegenden Studie wurden die visualisierten NSD nur bei den primären Thyreoidektomien (n=137) ausgewertet, wobei die Anzahl der identifizierten NSD in zwei Fällen nicht ausdrücklich im Operationsbericht beschrieben wurde und sich die angegebenen Häufigkeiten dahingehend auf 135 Patienten beziehen. Bei 45,9 % der Eingriffe (n=62) konnten alle vier und bei 23,0 % (n=31) drei NSD visualisiert werden. Lediglich zwei NSD wurden bei 19,3 % der Operationen (n=26) identifiziert. Bei 8,9 % der Eingriffe (n=12) wurde eine NSD gesehen und in 3,0 % Fällen (n=4) konnte keine NSD identifiziert werden (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Anzahl und prozentuale Verteilung der visualisierten Nebenschilddrüsen bei n=135 Patienten mit primären Thyreoidektomien. NSD = Nebenschilddrüse(n).



Die Autotransplantation von NSD-Gewebe war in 36 von 185 Fällen notwendig (19,5 %). Alle Operationspräparate wurden zur histologischen Beurteilung in die Pathologie der Universitätsmedizin Rostock eingeschickt. Das Resektat bei primären Thyreoidektomien ergab durchschnittlich ein Gewicht von $69,1 \text{ g} \pm 78,3 \text{ g}$ und im Median ein Gewicht von $41,9 \text{ g}$ (1,9-477 g). Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung konnte bei 21,1 % der Operationspräparate (n=39) von ein- und zweizeitigen Eingriffen NSD-Gewebe nachgewiesen werden. Zudem wurde in 13,5 % der Fälle (n=25) histologisch eine Thyreoiditis vom Typ Hashimoto gesichert.

Während des stationären Aufenthaltes wurde das Auftreten einer klinischen Symptomatik aufgrund einer Hypokalzämie erfasst, wobei in 32 Fällen (17,3 %) im Nachhinein diesbezüglich keine Informationen erhoben werden konnten. Bei 153 Patienten konnte somit eine Aussage diesbezüglich getroffen werden. Während des stationären Aufenthaltes zeigten 21,6 % der Patienten (n=33) klinische Symptome einer Hypokalzämie, wohingegen bei 78,4 % der Patienten (n=120) keine Symptomatik vorlag.

46,5 % aller thyreoidektomierten Patienten (n=86) erhielten eine orale Kalziumsubstitution, darüber hinaus bekamen etwa zwei Drittel dieser Patienten (n=58) zusätzlich eine orale Vitamin D-Substitution verordnet. Bei 9,3 % der oral substituierten Patienten (n=8) musste die Kalziumsubstitution unter stationären Bedingungen intravenös mit ein bis zwei Ampullen (je 10 ml) 10 % Kalziumglukonat ergänzt werden. Von den stationär substituierten Patienten konnten 12,8 % (n=11) ohne weitere Therapie entlassen werden. Die orale Kalziumsubstitution erfolgte in Form von Kau- oder Brausetabletten, wobei die mittlere Dosis bei $1.981,5 \text{ mg} \pm 1.173,5 \text{ mg}$ pro Tag lag. Das Vitamin D wurde in Form von Calcitriol (Decostriol® oder Rocaltrol®) mit einer mittleren Dosis von $0,7 \text{ } \mu\text{g} \pm 0,3 \text{ } \mu\text{g}$ täglich eingenommen. Nach Entlassung konnte die Substitutionstherapie durchschnittlich $10,3 \pm 17,2$ Wochen später und im Median nach 4 Wochen (1-104 Wochen) abgesetzt werden.

Die Nachbeobachtungsdauer im Follow-up betrug durchschnittlich 13,8 Monate und im Median 9 Monate (6-54 Monate).

In der aktuellen Studie ließ sich bei 23 Patienten (12,4 %) eine passagere Parese des N. laryngeus recurrens (< 6 Monate) feststellen, 148 Patienten (80,0 %) hatten postoperativ eine normale Stimmbandfunktion und bei 14 Patienten (7,6 %) war keine Aussage möglich. Drei Patienten hingegen (1,6 %) entwickelten eine permanente Rekurrensparese (> 6 Monate), 156 Patienten (84,3 %) bekamen diese Komplikation nicht und bei 26 Patienten (14,1 %) konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

In 4,3 % der Fälle (n=8) war aufgrund von Nachblutungen innerhalb von 24 h nach dem Eingriff eine chirurgische Revision notwendig. Postoperativ wurde bei einem Patienten (0,5 %) eine

Wundinfektion dokumentiert, die eine Revision notwendig machte. Bis Ende des Jahres 2021 starben drei der operierten Patienten (1,6 %).

4.2.2 Analyse der biochemischen Daten

In Tabelle 3 sind die gemessenen PTH-Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten unter Angabe der Anzahl der erhobenen Werte zusammengefasst. Bei insgesamt 23,2 % der Patienten (n=43) wurde kein postoperativer PTH-Wert bestimmt.

Tabelle 3: Übersicht über die erhobenen Parathormonwerte. PTH = Parathormon, POW = postoperativer Wert, POD = postoperativer Tag, POM = postoperativer Monat.

	Konzentration des PTH in pg/ml (Referenzbereich 15-65 pg/ml)					
	präoperativ	1. POW	1. POD	< 3 POM	3-6 POM	> 6 POM
Anzahl (n) der erhobenen Werte	20 (10,8 %)	142 (76,8 %)	113 (61,1 %)	42 (22,7 %)	20 (10,8 %)	22 (11,9 %)
Mittelwert	69,6	23,4	22,6	30,7	35,5	37,9
Standardabweichung	62,4	15,6	13,9	24,0	20,3	31,7
Median	47,8	22,1	21,5	22,7	32,7	31,6
Minimum	7,6	2,5	2,5	4,8	6,0	4,9
Maximum	264,0	87,9	60,5	111,0	71,4	136,0

Die Serumkalziumwerte werden in Tabelle 4 veranschaulicht. Falls lediglich ionisierte Kalziumwerte vorlagen, wurden diese zur Identifizierung einer Hypokalzämie herangezogen. Bei drei Patienten (1,6 %) konnte postoperativ weder ein Serumkalziumspiegel noch ein ionisierter Kalziumwert dokumentiert werden. Somit lag bei 126 von 182 Patienten (69,2 %) laborchemisch eine Hypokalzämie vor. Im Durchschnitt fiel der Serumkalziumspiegel verglichen mit den präoperativen Werten um ca. 0,26 mmol/l in den ersten 24 h nach der Operation ab.

Tabelle 4: Übersicht über die erhobenen Serumkalziumwerte. POW = postoperativer Wert, POD = postoperativer Tag, POM = postoperativer Monat.

	Konzentration des Serumkalziums in mmol/l (Referenzbereich 2,20-2,65 mmol/l)					
	präoperativ	1. POW	1. POD	< 3 POM	3-6 POM	> 6 POM
Anzahl (n) der erhobenen Werte	128 (69,2 %)	179 (96,8 %)	152 (82,2 %)	81 (43,8 %)	30 (16,2 %)	59 (31,9 %)
Mittelwert	2,39	2,12	2,13	2,29	2,27	2,32
Standardabweichung	0,13	0,17	0,17	0,17	0,15	0,13
Median	2,38	2,15	2,15	2,29	2,25	2,34
Minimum	2,13	1,16	1,16	1,83	1,96	2,04
Maximum	2,76	2,51	2,51	2,64	2,54	2,62

Neben den PTH- und Serumkalziumspiegeln wurden die 25-Hydroxy-Vitamin D-Werte präoperativ und postoperativ erhoben, welche in Tabelle 5 dargestellt werden. Insgesamt konnte bei 28 Patienten (15,1 %) präoperativ und bei 46 Patienten (24,9 %) postoperativ ein 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel herausgearbeitet werden. 15 Patienten (53,6 %) zeigten präoperativ und 27 Patienten (58,7 %) postoperativ eine Hypovitaminose, wobei zwei Patienten sowohl prä- als auch postoperativ verminderte 25-Hydroxy-Vitamin D-Werte aufwiesen.

Tabelle 5: Übersicht über die prä- und postoperativen 25-Hydroxy-Vitamin D-Werte.

	Konzentration des 25-Hydroxy-Vitamin D in nmol/l (Referenzbereich > 50 nmol/l)	
	Präoperativ	Postoperativ
Anzahl (n) der erhobenen Werte	28 (15,1 %)	46 (24,9 %)
Anzahl (n) der Patienten mit Hypovitaminose	15 (53,6 %)	27 (58,7 %)
Mittelwert	53,2	54,8
Standardabweichung	39,1	36,9
Median	47,9	41,6
Minimum	13,2	12,1
Maximum	227	215

Um die Stoffwechsellaage der Patienten vor dem Eingriff zu überprüfen, wurde der TSH-Spiegel erhoben. Der TSH-Wert eines Patienten (0,5 %) blieb unbekannt. Durchschnittlich ergab der TSH-Spiegel einen Wert von $1,73 \mu\text{U/ml} \pm 2,33 \mu\text{U/ml}$ und einen Median von $1,19 \mu\text{U/ml}$ ($< 0,005$ - $21,6 \mu\text{U/ml}$). Insgesamt zeigten 71,7 % der Patienten (n=132) eine euthyreote, 22,3 % (n=41) eine hyperthyreote und 5,9 % eine hypothyreote (n=11) Stoffwechsellaage.

Präoperativ waren von allen Patienten (n=185) Kreatinin-Werte vorhanden, wobei 8,1 % der Patienten (n=15) einen Kreatininwert oberhalb des Referenzbereichs zeigten. Im Mittel betrug der präoperative Kreatininwert $70,9 \mu\text{mol/l} \pm 25,4 \mu\text{mol/l}$ (30-214 $\mu\text{mol/l}$).

4.2.3 Ergebnisse des erweiterten Follow-up

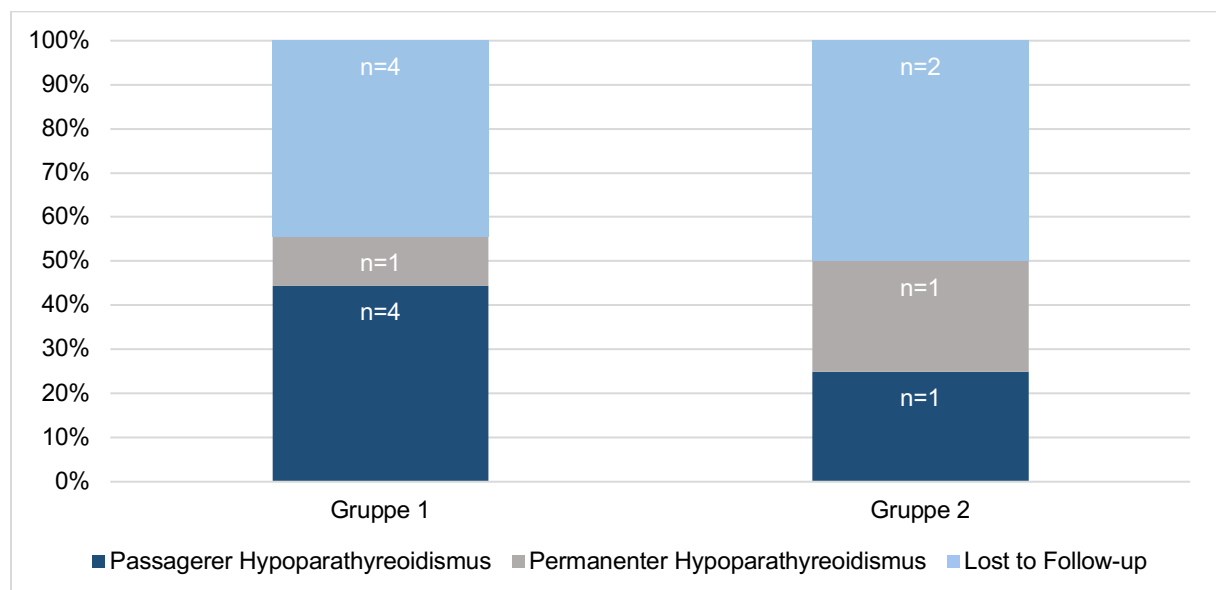
Ein erweitertes Follow-up wurde bei insgesamt 13 Patienten durchgeführt. In neun Fällen war ein Hypoparathyreoidismus durch den frühpostoperativen PTH-Spiegel bestätigt, allerdings konnten sie aufgrund mangelnder Befunde weder dem passageren noch dem permanenten Profil zugeordnet werden (Gruppe 1). Bei vier Patienten, von denen kein PTH-Spiegel einzu- sehen war, bestand der dringende Verdacht auf eine postoperative NSD-Unterfunktion, da eine laborchemische Hypokalzämie inklusive hypokalzämischer Symptomatik sowie einer

Kalzium- und Vitamin D-Substitution zum Zeitpunkt der Entlassung bestand (Gruppe 2). Die Ergebnisse des erweiterten Follow-up werden in Abbildung 7 veranschaulicht.

In Gruppe 1 konnten nach dem erweiterten Follow-up vier Patienten dem passageren Hypoparathyreoidismus zugeordnet werden und ein Patient dem permanenten. Bei den übrigen vier Patienten war auch dann keine Aussage möglich. Sie gelten als Lost to Follow-up. In Gruppe 2 konnte bei zwei Patienten der Verdacht bestätigt werden: ein Patient erlitt eine passagere und ein weiterer eine permanente NSD-Unterfunktion. Bei den beiden anderen Patienten ergab das erweiterte Follow-up keine neuen Erkenntnisse. Diese beiden entfallen somit bei der weiteren Auswertung, da hier weiterhin kein PTH-Spiegel vorlag und entsprechend der hier angewandten Definition kein Hypoparathyreoidismus identifiziert werden konnte.

Zusammenfassend ergab die Abfrage des Langzeitverlaufs bei fünf von 13 Patienten (38,5 %) eine passagere NSD-Unterfunktion. Bei diesen Patienten war im Verlauf laborchemisch keine NSD-Unterfunktion mehr nachweisbar. Bei zwei Patienten (15,4 %) konnte indes ein permanenter Hypoparathyreoidismus festgestellt werden. Weitere sechs Patienten (46,2%) gelten weiterhin als Lost to Follow-up, da die Abfrage keine neuen Erkenntnisse lieferte.

Abbildung 7: Ergebnisse des erweiterten Follow-up. Gruppe 1: Patienten mit bestätigtem Hypoparathyreoidismus, Gruppe 2: Patienten mit dringendem Verdacht auf einen Hypoparathyreoidismus.

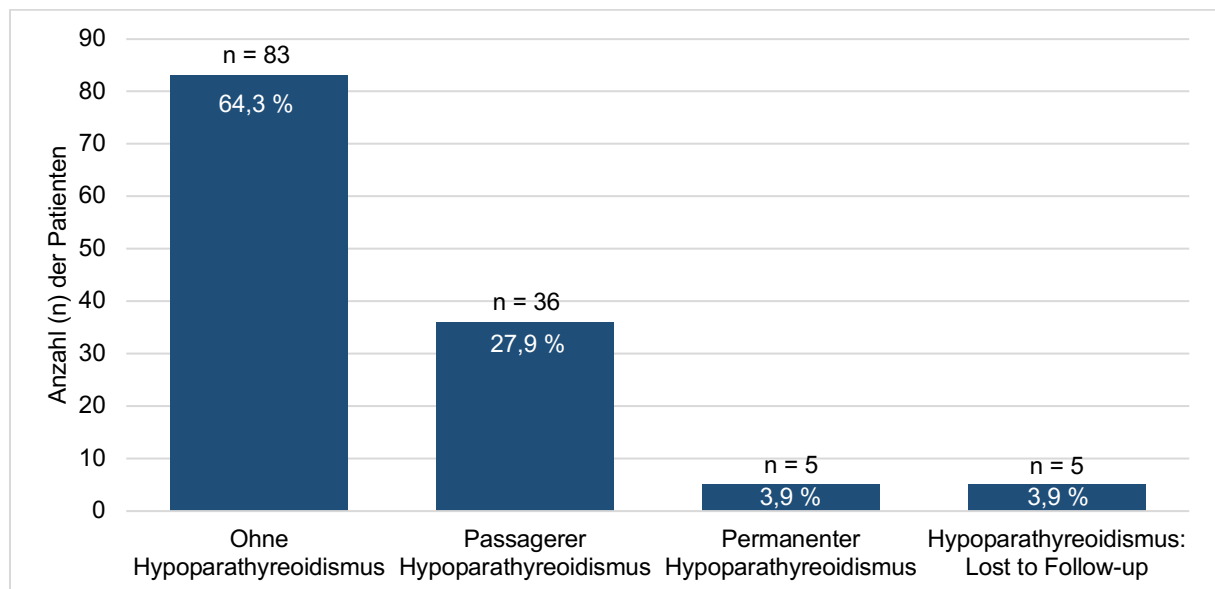


4.3 Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Die Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus inkludiert lediglich 129 Patienten (69,7 %), da von 56 Patienten (30,3 %) in den ersten postoperativen Tagen kein PTH-Wert zu erheben war und daher keine Aussage bezüglich des Auftretens eines postoperativen Hypoparathyreoidismus getroffen werden konnte.

Basierend auf der in Kapitel 3.1 erläuterten Definition konnte eine Gesamtinzidenz des laborchemischen Hypoparathyreoidismus von 35,7 % (n=46) nach Thyreoidektomien festgestellt werden. 27,9 % der Patienten (n=36) unterlagen einem passageren Ereignis, während bei 3,9 % der Patienten (n=5) von einer permanenten Situation ausgegangen werden musste. Bei weiteren 3,9 % der Patienten (n=5) mit laborchemischem Hypoparathyreoidismus war es nicht möglich den Krankheitsverlauf nach der Operation über 6 Monate hinauszuverfolgen, weshalb der Hypoparathyreoidismus keiner zeitlichen Komponente zugeordnet werden konnte. Von vier dieser Patienten ergab das erweiterte Follow-up keine neuen Erkenntnisse. Ein Patient mit Hypoparathyreoidismus starb zeitnah nach der Operation, sodass keine weitere Aussage über den Verlauf der Erkrankung getroffen werden konnte. Die Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus wird in Abbildung 8 gezeigt.

Abbildung 8: Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus bezogen auf ein Patientenkollektiv von n=129.



4.4 Ermittlung der Risikofaktoren

Zur Vermeidung des postoperativen Hypoparathyreoidismus ist die Identifizierung der Risikofaktoren unentbehrlich. Ebenso wie die Inzidenz wurden die Risikofaktoren anhand von 129 Patienten ermittelt.

4.4.1 Univariate logistische Regression

Die Evaluierung der Risikofaktoren erfolgte unter Zuhilfenahme der univariaten logistischen Regression. Die Ergebnisse dichotomer Variablen werden in Tabelle 6 veranschaulicht, die Ergebnisse metrischer Variablen in Tabelle 7.

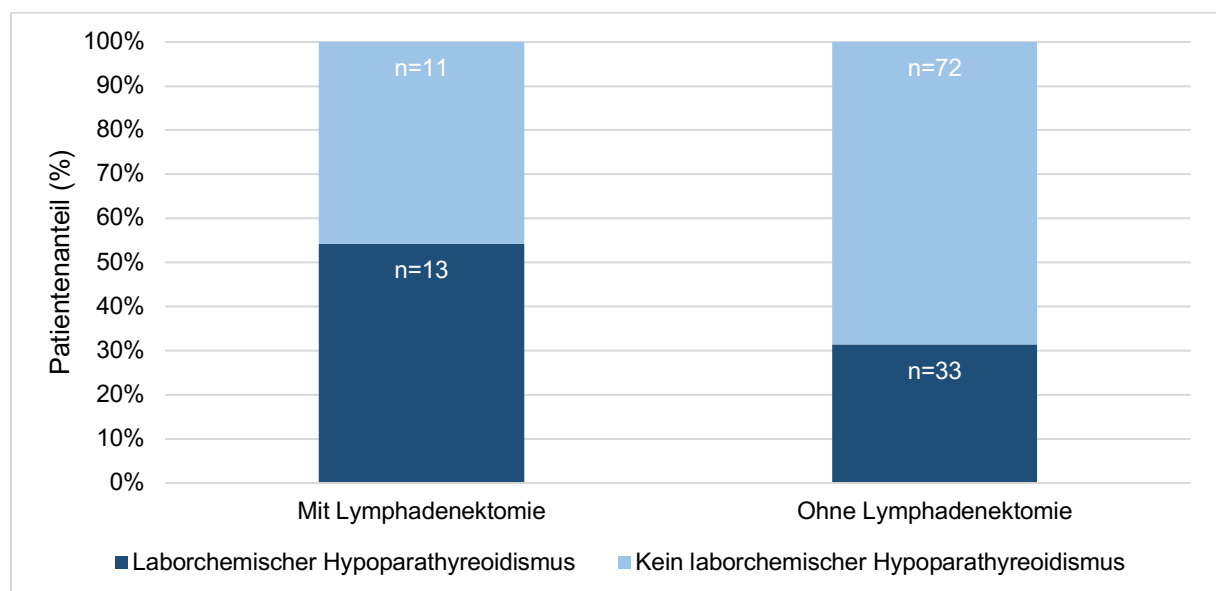
In der vorliegenden Studie erlitten 35,8 % der Frauen (n=29) und 35,4 % der Männer (n=17) einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus nach der Operation und waren somit nahezu gleichhäufig betroffen. Dies führte zu keinem signifikanten Risikounterschied ($p=1,000$). Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation stellte ebenso wie das Geschlecht keinen signifikanten Risikofaktor dar ($p=0,669$) und lag bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus durchschnittlich bei 55,1 Jahren $\pm$ 16,8 Jahren (27-87 Jahre) und bei Patienten ohne NSD-Unterfunktion bei 56,4 Jahren $\pm$ 14,2 Jahren (30-89 Jahre). Auch die Einteilung der Patienten in < 60- und $\geq$ 60-Jährige hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,852$). Des Weiteren konnte auch in Bezug auf den BMI kein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden ($p=0,411$), wobei hier adipöse Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) mit normal- bis übergewichtigen ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) Patienten verglichen wurden. Der Raucherstatus ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,325$).

Ein signifikantes Ergebnis erbrachte hingegen die Krankenhausverweildauer ($p<0,001$). Patienten mit laborchemischem Hypoparathyreoidismus verbrachten durchschnittlich 4,5 Tage $\pm$ 3,4 Tage und im Median 4 Tage (2-21 Tage) im Krankenhaus, wohingegen Patienten ohne die Komplikation im Mittel bereits nach 3,0 Tagen $\pm$ 2,8 Tagen und im Median nach 2 Tagen (1-18 Tage) aus der Klinik entlassen werden konnten.

Die Operationsindikationen ergaben in dieser Studie keine signifikanten Risikounterschiede. 29,4 % der Patienten (n=10), die aufgrund eines Mb. Basedow operiert wurden, entwickelten postoperativ einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus, während 37,9 % der Patienten (n=36) mit einer anderen Operationsindikation die Komplikation bekamen. Es zeigte sich, dass Patienten mit Mb. Basedow kein signifikant höheres Risiko hatten einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus zu entwickeln als Patienten ohne die Autoimmunerkrankung ($p=0,377$). Patienten mit Schilddrüsenkarzinom hatten gegenüber Patienten ohne bösartigen Schilddrüsentumor ebenso kein signifikant erhöhtes Risiko ($p=0,660$). 40,0 % der Patienten (n=8) mit Schilddrüsenkarzinom erkrankten postoperativ an einem Hypoparathyreoidismus, wobei auch 34,9 % der Patienten (n=38) ohne Schilddrüsenkarzinom einen Hypoparathyreoidismus entwickelten. Patienten mit einer Struma hatten gleichfalls mit keinem gesteigerten Risiko zu rechnen ($p=0,453$).

Des Weiteren kam es bei Patienten mit Thyreoidektomie im Vergleich zur Operation nach Dunhill-Hartley zu keiner signifikanten Risikoerhöhung ($p=0,744$). Auch die Risikounterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne Lymphadenektomie waren nicht signifikant ($p=0,057$). 54,2 % der Patienten ($n=13$) mit und 31,4 % der Patienten ($n=33$) ohne Lymphadenektomie entwickelten einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus. Allerdings lag der p-Wert mit 0,057 unmittelbar oberhalb des Signifikanzniveaus. Der Vergleich von Patienten mit bzw. ohne Lymphadenektomie in Bezug auf den laborchemischen Hypoparathyreoidismus wird in Abbildung 9 gezeigt. Ferner war es nicht ausschlaggebend, ob ein Patient ein- oder zweizeitig thyreoidektomiert wurde ($p=0,413$).

Abbildung 9: Anteil der Patienten mit bzw. ohne Lymphadenektomie und der Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,057$).



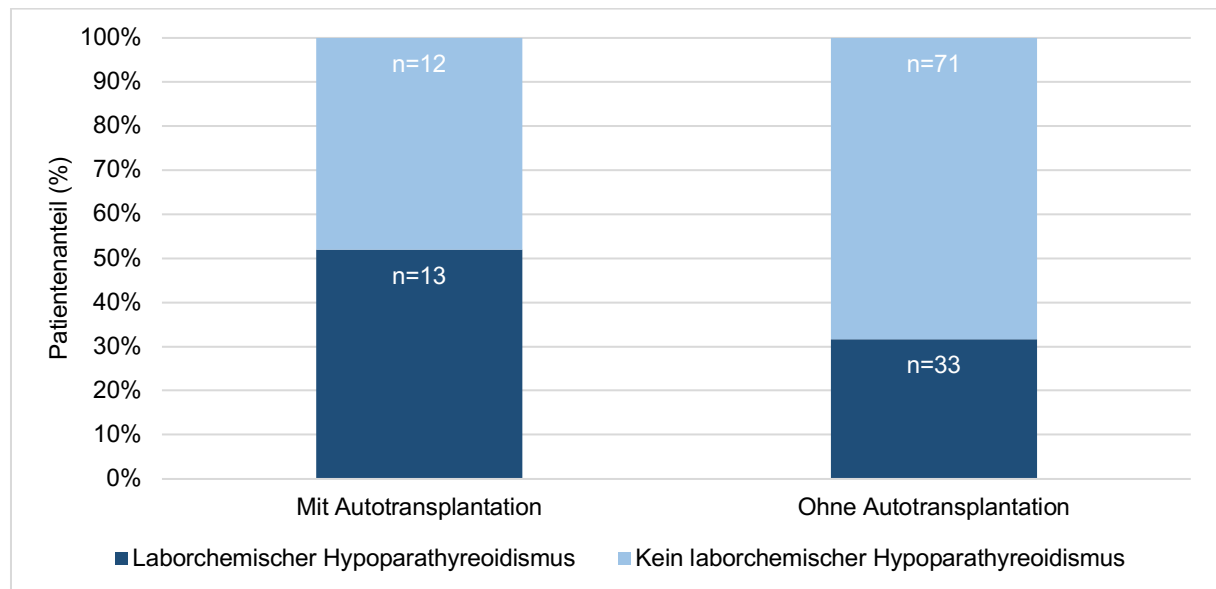
Im Durchschnitt wurden Patienten mit laborchemischem Hypoparathyreoidismus $173,4 \text{ min} \pm 107,8 \text{ min}$ (66-762 min) operiert und Patienten ohne $147,1 \text{ min} \pm 50,2 \text{ min}$ (84-359 min). Dennoch ergab dies keinen signifikanten Risikounterschied hinsichtlich des Auftretens des laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,116$). Auch der Vergleich von Patienten, die $< 120 \text{ min}$ bzw. $\geq 120 \text{ min}$ operiert wurden, zeigte kein signifikantes Ergebnis ($p=0,430$).

Die Gegenüberstellung der Operateure entsprechend ihres Ausbildungsgrades erwies sich als kein signifikanter Faktor. Sowohl der Vergleich von Chefärzten mit Oberärzten ($p=0,120$), als auch die Gegenüberstellung von Chefärzten und Oberärzten gegenüber Fachärzten und Assistenzärzten blieb nicht signifikant ($p=0,923$).

Die intraoperative Visualisierung von zwei oder weniger und mehr als zwei NSD zeigte keinen signifikanten Risikounterschied ($p=0,395$).

In dieser Studie kam es auch bei der Autotransplantation von NSD-Gewebe zu keiner signifikanten Erhöhung des Risikos ($p=0,066$), wobei 52,0 % der Patienten ($n=13$) mit Autotransplantation und 31,7 % der Patienten ($n=33$) ohne Autotransplantation eine laborchemische NSD-Unterfunktion nach dem Eingriff entwickelten (siehe Abbildung 10).

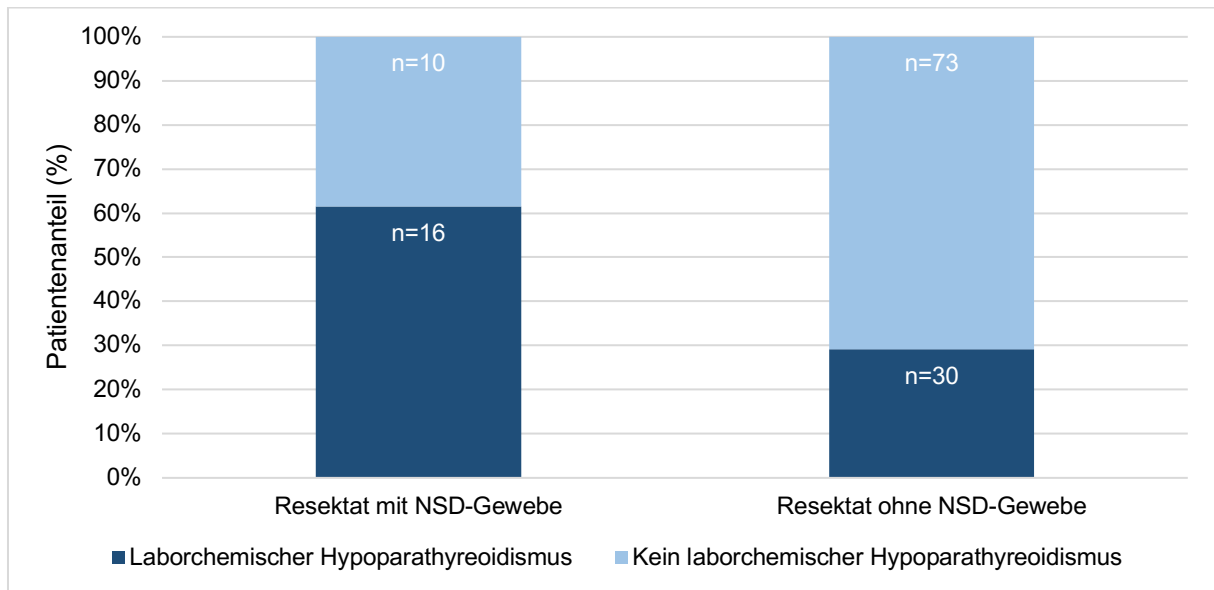
Abbildung 10: Anteil der Patienten mit bzw. ohne Autotransplantation und der Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,066$).



Das Resektatgewicht konnte hingegen als signifikanter Einflussfaktor identifiziert werden ($p=0,037$). Mit einem durchschnittlichen Resektatgewicht von $94,5 \text{ g} \pm 98,6 \text{ g}$ und einem Median von $63,8 \text{ g}$ ($12,5\text{-}466 \text{ g}$) lagen Patienten mit laborchemischem Hypoparathyreoidismus deutlich über dem mittleren Resektatgewicht von $63,8 \text{ g} \pm 77,5 \text{ g}$ und einem Median von $40,1 \text{ g}$ ($1,9\text{-}477 \text{ g}$) der Patienten, die diese Komplikation nicht entwickelten. Eine Einteilung in Patientengruppen mit $< 100 \text{ g}$ bzw. $\geq 100 \text{ g}$ führte zu keinem signifikanten Unterschied ($p=0,241$).

Weiterhin erhöhte der histologische Nachweis von NSD-Gewebe im Resektat die Wahrscheinlichkeit an einem laborchemischen Hypoparathyreoidismus zu erkranken signifikant ($p=0,003$). 61,5 % der Patienten ($n=16$) mit und 29,1 % der Patienten ($n=30$) ohne NSD-Gewebe im Resektat entwickelten eine postoperative NSD-Unterfunktion, wie in Abbildung 11 verdeutlicht wird. Demgegenüber spielte das Auftreten einer histologisch gesicherten Hashimoto-Thyreoiditis keine wesentliche Rolle ($p=0,599$).

Abbildung 11: Anteil der Patienten mit bzw. ohne Nebenschilddrüsengewebe im Resektat und der Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,003$). NSD = Nebenschilddrüse(n).



Die Untersuchung der präoperativen Hypokalzämie als Einflussfaktor erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p=0,162$). Patienten mit einem Vitamin D-Mangel hatten ebenfalls kein erhöhtes Risiko eine laborchemische NSD-Unterfunktion zu erleiden ($p=0,524$). Wohingegen ein laborchemischer Hypoparathyreoidismus signifikant häufiger bei Patienten mit präoperativer Hyperthyreose auftrat ($p=0,015$). So konnte bei 55,2 % der Patienten ($n=16$) mit präoperativer Hyperthyreose und bei 29,2 % der Patienten ($n=26$) mit präoperativer Euthyreose postoperativ ein Hypoparathyreoidismus festgestellt werden (siehe Abbildung 12). Eine präoperative Erhöhung des Kreatininwertes stellte jedoch keinen Faktor mit signifikantem Einfluss dar ($p=0,280$).

Abbildung 12: Anteil der Patienten mit präoperativer Hyper- bzw. Euthyreose und der Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,015$).

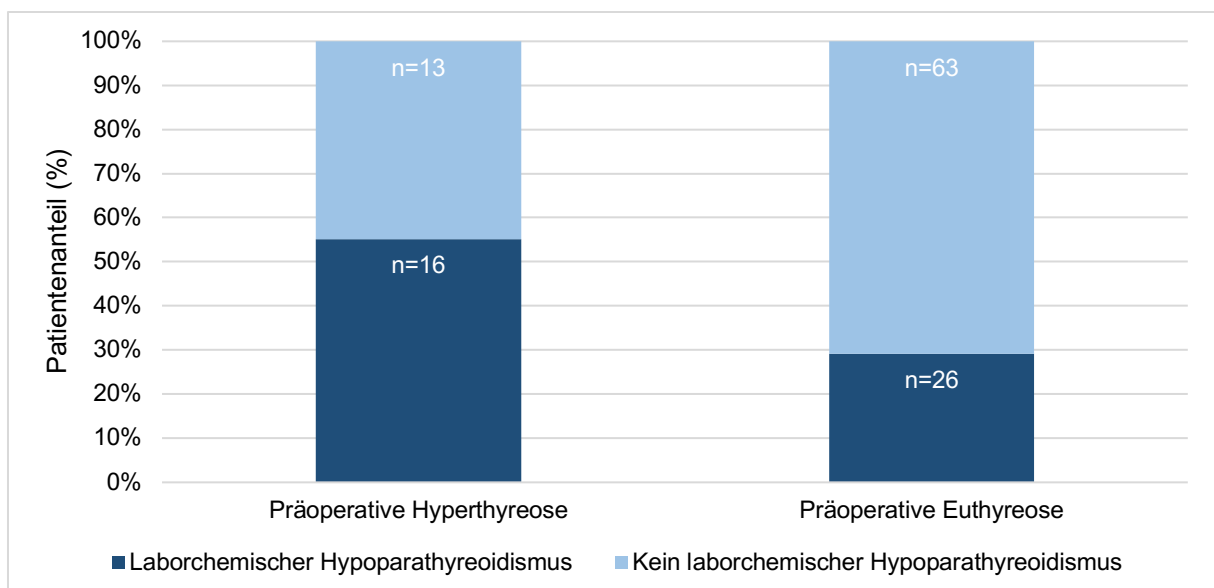


Tabelle 6: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression von dichotomen Variablen zur Analyse der Risikofaktoren des laborchemischen Hypoparathyreoidismus. Vs = versus, BMI = Body-Mass-Index, Mb. = Morbus, NSD = Nebenschilddrüse(n).

Variable	Anzahl der Patienten mit laborchemischem Hypoparathyreoidismus	p-Wert	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall
Allgemeine Faktoren				
Weiblich vs. Männlich	29/81 (35,8 %) vs. 17/48 (35,4 %)	1,000	0,983	0,433-2,202
< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre	28/76 (36,8 %) vs. 18/53 (34,0 %)	0,852	1,130	0,512-2,541
BMI < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	30/92 (32,6 %) vs. 15/36 (41,7 %)	0,411	0,680	0,286-1,632
Raucher vs. Nichtraucher	12/42 (28,6 %) vs. 33/85 (38,8 %)	0,325	1,580	0,671-3,889
Operationsindikationen				
Mb. Basedow vs. kein Mb. Basedow	10/34 (29,4 %) vs. 36/95 (37,9 %)	0,377	0,683	0,293-1,592
Schilddrüsenkarzinom vs. kein Schilddrüsenkarzinom	8/20 (40,0 %) vs. 38/109 (34,9 %)	0,660	1,246	0,469-3,311
Struma vs. keine Struma	28/68 (41,2 %) vs. 18/61 (29,5 %)	0,453	1,396	0,625-3,165
Prozeduren/Operationsausmaße				
Thyreoidektomie vs. Operation nach Dunhill-Hartley	39/102 (38,2 %) vs. 3/11 (27,3 %)	0,744	0,608	0,098-2,732
Operationen mit vs. ohne Lymphadenektomie	13/24 (54,2 %) vs. 33/105 (31,4 %)	0,057	0,391	0,142-1,057
Einzeitige vs. zweizeitige Thyreoidektomie	42/113 (37,2 %) vs. 4/16 (25,0 %)	0,413	0,566	0,125-2,025
Operative Daten				
Operationsdauer < 120 min vs. ≥ 120 min	12/40 (30,0 %) vs. 34/89 (38,2 %)	0,430	0,695	0,282-1,640
Chefärzte vs. Oberärzte	7/11 (63,6 %) vs. 31/95 (32,6 %)	0,120	0,305	0,068-1,364
Chef-/ Oberärzte vs. Fach-/ Assistenzärzte	38/106 (35,8 %) vs. 8/23 (34,8 %)	0,923	1,048	0,407-2,697
Anzahl der visualisierten NSD: ≤ 2 vs. > 2 NSD	12/26 (46,2 %) vs. 26/71 (36,6 %)	0,395	1,484	0,597-3,685
Autotransplantation vs. keine Autotransplantation	13/25 (52,0 %) vs. 33/104 (31,7 %)	0,066	0,432	0,160-1,150
Histologische Daten				
Resektatgewicht < 100 g vs. ≥ 100 g	29/86 (33,7 %) vs. 12/25 (48,0 %)	0,241	0,554	0,203-1,514
Resektat mit vs. ohne NSD-Gewebe	16/26 (61,5 %) vs. 30/103 (29,1 %)	0,003	0,257	0,094-0,688
Histologisch Hashimoto-Thyreoiditis vs. keine Hashimoto-Thyreoiditis	7/17 (41,2 %) vs. 39/112 (34,8 %)	0,599	0,765	0,241-2,566
Laborchemische Daten				
Präoperative Hypokalzämie vs. präoperative Normokalzämie	0/5 (0 %) vs. 31/86 (36,1 %)	0,162	0	0-2,080
Perioperativer Vitamin D-Mangel vs. perioperativer Normovitaminose	9/31 (29,0 %) vs. 7/17 (41,2 %)	0,524	1,690	0,410-6,960
Präoperative Hyperthyreose vs. präoperative Euthyreose	16/29 (55,2 %) vs. 26/89 (29,2 %)	0,015	0,339	0,129-0,869

Präoperative Kreatinin- erhöhung vs. präoperativ normwertiges Kreatinin	5/9 (55,6 %) vs. 41/120 (34,2 %)	0,280	2,391	0,486-12,736
---	-------------------------------------	-------	-------	--------------

Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression von metrischen Variablen zur Analyse der Risikofaktoren des laborchemischen Hypoparathyreoidismus.

Labor- chemischer Hypopara- thyreoidismus	Anzahl (n) der Patienten	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Spannweite
Alter in Jahren (p=0,669)					
Vorhanden	46	55,1	16,8	55	27-87
Nicht vorhanden	83	56,4	14,2	57	30-89
Krankenhausverweildauer in Tagen (p<0,001)					
Vorhanden	45	4,5	3,4	4	2-21
Nicht vorhanden	83	3,0	2,8	2	1-18
Operationsdauer in Minuten (p=0,116)					
Vorhanden	46	173,4	107,8	157	66-762
Nicht vorhanden	83	147,1	50,2	132	84-359
Resektatgewicht in Gramm (p=0,037)					
Vorhanden	41	94,5	98,6	63,8	12,5-466
Nicht vorhanden	70	63,8	77,5	40,1	1,9-477

4.4.2 Multiple logistische Regression

Die signifikanten Risikofaktoren der univariaten Analyse wurden einer multiplen logistischen Regression unterzogen, um einen Einfluss durch andere Faktoren auszuschließen.

Es zeigte sich, dass sowohl histologisch nachweisbares NSD-Gewebe im Resektat (p=0,003) als auch eine präoperative Hyperthyreose (p=0,009) signifikante Risikofaktoren für einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus darstellen.

Die Krankenhausverweildauer hingegen führte zu einer nicht signifikanten Erhöhung des Risikos (p=0,059), wenn auch der p-Wert leicht oberhalb des Signifikanzniveaus lag. Auch das Resektatgewicht blieb in der multiplen logistischen Regression ein nicht signifikanter Faktor (p=0,706). Somit sind die Ursachen für den Einfluss der Krankenhausverweildauer und des Resektatgewichts in Bezug auf den laborchemischen Hypoparathyreoidismus in anderen Risikofaktoren zu suchen. Die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression werden in Tabelle 8 veranschaulicht.

Tabelle 8: Ergebnisse der multiplen logistischen Regression zur Analyse der Risikofaktoren des laborchemischen Hypoparathyreoidismus. Vs = versus, NSD = Nebenschilddrüse(n).

Variable	p-Wert	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall
Resektat mit vs. ohne NSD-Gewebe	0,003	0,183	0,060-0,559
Präoperative Hyperthyreose vs. präoperative Euthyreose	0,009	0,247	0,086-0,706
Krankenhausverweildauer	0,059	0,824	0,674-1,007
Resektatgewicht	0,706	1,001	0,995-1,008

4.4.3 Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus

In der untersuchten Kohorte von 129 Patienten entwickelten 3,9 % der Patienten (n=5) eine permanente NSD-Unterfunktion. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus war eine logistische Regression zur Untersuchung der Risikofaktoren nicht sinnvoll. Daher werden hier lediglich absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Betroffen waren drei Frauen (2,3 %) und zwei Männer (1,6 %), die bei der Operation durchschnittlich 46,2 Jahre $\pm$ 12,7 Jahre (29-59 Jahre) alt und somit im Vergleich zu allen thyreoidektomierten Patienten deutlich jünger waren. Der mittlere BMI betrug 28,0 kg/m² $\pm$ 5,1 kg/m² (22,8-35,6 kg/m²). Unter ihnen befand sich lediglich ein Raucher (0,8 %). Durchschnittlich verbrachten sie 6,8 Tage $\pm$ 4,1 Tage und im Median 7 Tage (3-13 Tage) im Krankenhaus, fast doppelt so lange verglichen mit allen thyreoidektomierten Patienten.

Drei Patienten (2,3 %) wurden aufgrund einer benignen Struma und zwei Patienten (1,6 %) aufgrund eines Mb. Basedow operiert, keiner dieser Patienten litt an einem Schilddrüsenkarzinom. Alle fünf Patienten (3,9 %) erhielten eine primäre Thyreoidektomie ohne Lymphadenektomie.

Die Operationsdauer war bei Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus durchschnittlich etwa 50 min länger, wobei die mittlere Operationsdauer bei 206,4 min $\pm$ 67,6 min (147-323 min) lag. Dreimal wurde der Eingriff (2,3 %) von einem Oberarzt, einmal (0,8 %) von einem Chefarzt und einmal (0,8 %) von einem Facharzt durchgeführt. Diese konnten je einmal eine, zwei und drei NSD und zweimal vier NSD intraoperativ identifizieren. Es wurde bei einem Patienten (0,8 %) eine NSD autotransplantiert.

Das Resektatgewicht der Operationspräparate ergab durchschnittlich 88,4 g $\pm$ 82,4 g und im Median 68,4 g (30,6-230 g) und war somit rund 20 g schwerer im Vergleich zum gesamten Kollektiv. Bei lediglich einem Patienten (0,8 %) wurde durch den Pathologen NSD-Gewebe im Resektat nachgewiesen. Keiner der fünf Betroffenen (0,0 %) zeigte das Zellbild einer Hashimoto-Thyreoiditis.

Alle fünf Patienten (3,9 %) mit permanentem Hypoparathyreoidismus äußerten Beschwerden im Rahmen einer Hypokalzämie und erhielten eine orale Kalzium- und Vitamin D-Substitution. In zwei Fällen (1,6 %) war zusätzlich eine intravenöse Kalziumsubstitution erforderlich. Bei Entlassung erhielten vier Patienten (3,1 %) 1.500 mg Kalzium täglich, ein Patient (0,8 %) benötigte eine Kalziumsubstitution von 3.000 mg pro Tag. Bei vier Patienten (3,1 %) erfolgte die Vitamin D-Gabe oral mit Rocaltrol® zu je 0,75 µg täglich, während ein Patient (0,8 %) 0,50 µg Rocaltrol® täglich erhielt (siehe Tabelle 9). Die Substitutionstherapie musste bei allen fünf Patienten (3,9 %) auch noch nach über zwei Jahren fortgesetzt werden.

Einer der Patienten (0,8 %) mit permanenter NSD-Unterfunktion entwickelte zusätzlich eine passagere Parese des N. laryngeus recurrens. Von anderen Komplikationen war nicht auszugehen.

Aus der Analyse der PTH-Werte wird ersichtlich, dass Patienten mit einem permanenten Hypoparathyreoidismus in den ersten postoperativen Tagen deutlich erniedrigte PTH-Spiegel aufzeigten. In Mittel betrug der erste gemessene PTH-Wert 5,9 pg/ml $\pm$ 2,6 pg/ml. Auch nach über 6 postoperativen Monaten war der PTH-Spiegel nicht wesentlich angestiegen, hier lag der Mittelwert bei 6,8 pg/ml $\pm$ 2,0 pg/ml.

Zudem war der Serumkalziumspiegel bei Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus wesentlich vermindert. Der erste gemessene Serumkalziumspiegel nach der Operation lag im Durchschnitt bei 1,90 mmol/l $\pm$ 0,06 mmol/l. Tabelle 9 zeigt die ersten postoperativ gemessenen PTH- und Serumkalziumwerte.

Tabelle 9: Übersicht über die Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus hinsichtlich der ersten postoperativ gemessenen Parathormon- und Serumkalziumwerte sowie der entsprechenden Substitutionstherapie. PTH = Parathormon.

Patienten-nummer	1. postoperativer PTH-Wert (pg/ml)	1. postoperativer Serumkalziumwert (mmol/l)	Kalzium-substitution (mg)	Vitamin D-Substitution (µg)
1	4,6	1,96	1.500	0,75
2	9,4	1,85	1.500	0,75
3	7,9	1,87	1.500	0,50
4	4,1	1,83	1.500	0,75
5	3,4	1,97	3.000	0,75

Bei drei Patienten (2,3 %) konnte der postoperative 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel erhoben werden, wobei einer (0,8 %) unter einem Vitamin D-Mangel litt. Der mittlere TSH-Wert lag vor der Operation bei 0,83 µU/ml $\pm$ 0,78 µU/ml (0,02-1,90 µU/ml). Drei Patienten (2,3 %) hatten präoperativ eine euthyreote und zwei Patienten (1,6 %) eine hyperthyreote Schilddrüsenfunktion. Alle fünf Patienten (3,9 %) hatten präoperativ normwertige Kreatininspiegel.

4.5 Frühpostoperative Prädiktion

4.5.1 Parathormon, Serumkalzium und Symptomatik als Prädiktoren

Das am ersten postoperativen Tag gemessene PTH und das Serumkalzium sowie die hypokalzämische Symptomatik wurden als Prädiktoren für den laborchemischen Hypoparathyreoidismus mit Hilfe der logistischen Regression überprüft. Für die metrischen Prädiktoren wurden zudem Grenzwertoptimierungskurven erstellt und die optimalen Cut-offs ermittelt.

Es zeigte sich, dass sowohl das PTH, das Serumkalzium und die hypokalzämische Symptomatik signifikant mit dem laborchemischen Hypoparathyreoidismus assoziiert sind und dieser durch alle drei Parameter vorhergesagt werden kann. Die Ergebnisse werden in Tabelle 10 dargestellt und im Anschluss erläutert.

Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regression zur Analyse der Prädiktoren in Bezug auf den laborchemischen Hypoparathyreoidismus. PTH = Parathormon.

Prädiktor	p-Wert	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall
PTH	<0,001	1,410	1,225-1,623
Serumkalzium	0,003	54,543	3,728-797,985
Hypokalzämische Symptomatik	<0,001	22,588	6,900-73,947

Der PTH-Spiegel des ersten postoperativen Tages erbrachte ein hoch signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$) mit einer Odds Ratio von 1,4 und einem engen Konfidenzintervall von 1,225-1,623. Die ROC-Analyse ergab zudem eine Fläche unter der Kurve (area under the curve (AUC)) von 0,960 (0,926-0,995), was auf einen sehr hohen prädiktiven Wert des PTH hinweist. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass das PTH trotz moderater Effektstärke (Odds Ratio 1,4) ein äußerst präziser und zuverlässiger Prädiktor für den laborchemischen Hypoparathyreoidismus ist. Der optimale Cut-off betrug 14,56 pg/ml mit einer maximalen Sensitivität von 97,8 % und einer maximalen Spezifität von 92,8 %. Bei einem PTH-Grenzwert von 15 pg/ml betrugen die Sensitivität und Spezifität 95,7 % und 92,7 % und bei einem Grenzwert von 10 pg/ml 97,8 % und 86,8 % (siehe Tabelle 11).

Auch der Serumkalziumspiegel des ersten postoperativen Tages zeigte eine signifikante Assoziation ($p = 0,003$) mit dem Auftreten eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus. Die berechnete Odds Ratio lag bei 54,5 und das Konfidenzintervall bei 3,728-797,985, sodass ein erniedrigter Serumkalziumspiegel die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus mit 54,5-fachem Risiko steigert. Allerdings lässt die Breite des Konfidenzintervalls auf eine geringe Genauigkeit des Tests schließen. Durch die ROC-Analyse

wurde zudem eine AUC von 0,695 (0,582-0,808) ermittelt. Diese bestätigt zwar das Serumkalzium als Prädiktor, allerdings unterliegt die Vorhersagekraft der des PTH. Somit bleibt der prädiktive Wert hinter dem des PTH zurück. Es konnte ein optimaler Cut-off von 2,09 mmol/l mit einer maximalen Sensitivität von 55,3 % und einer maximalen Spezifität von 83,1 % ermittelt werden. Ein Cut-off von 2,2 mmol/l ergab eine Sensitivität und Spezifität von 94,8 % und 0,0 %, ein Cut-off von 2,0 mmol/l von 13,2 % und 84,6 % und ein Cut-off von 1,8 mmol/l von 2,7 % und 100,0 % (siehe Tabelle 11). Die ROC-Kurven für das PTH und das Serumkalzium werden in Abbildung 13 veranschaulicht.

Abbildung 13: ROC-Analyse für das am ersten postoperativen Tag gemessene Parathormon und das Serumkalzium in Bezug auf den laborchemischen Hypoparathyreoidismus. PTH = Parathormon, sCa = Serumkalzium, POD = postoperativer Tag.

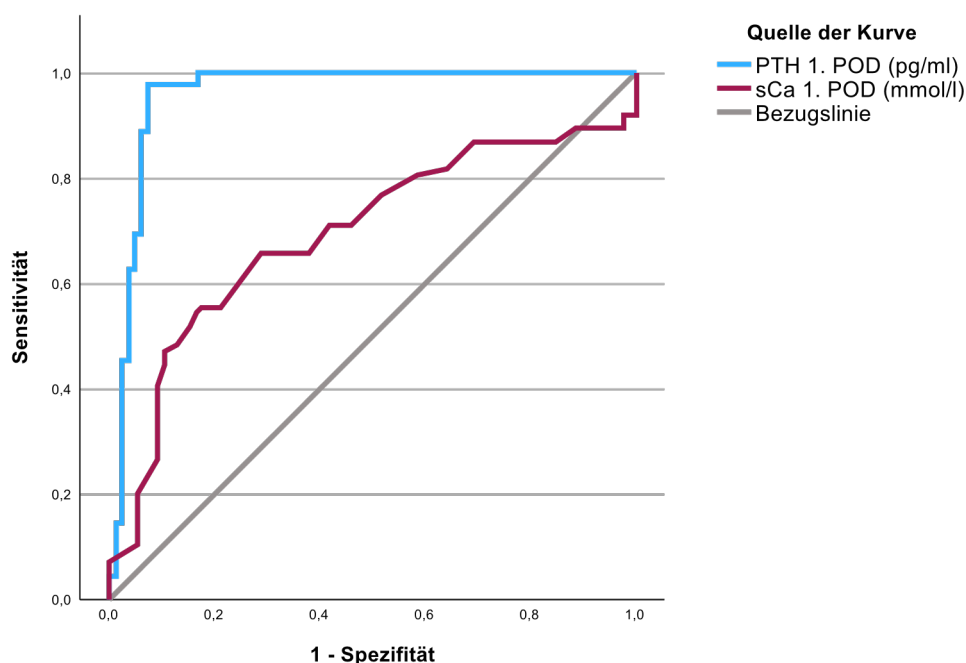


Tabelle 11: Übersicht der ROC-Analyse des Parathormons und des Serumkalziums des ersten postoperativen Tages mit den optimalen Cut-offs zur Vorhersage eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus. AUC = area under the curve, PTH = Parathormon.

Prädiktor	AUC (95 %-Konfidenzintervall)	Cut-off	Sensitivität	Spezifität
PTH	0,960 (0,926-0,995)	15 pg/ml	95,7 %	92,7 %
		14,56 pg/ml	97,8 %	92,8 %
		10 pg/ml	97,8 %	86,8 %
Serumkalzium	0,695 (0,582-0,808)	2,2 mmol/l	94,8 %	0,0 %
		2,09 mmol/l	55,3 %	83,1 %
		2,0 mmol/l	13,2 %	84,6 %
		1,8 mmol/l	2,7 %	100,0 %

Des Weiteren erbrachte die logistische Regression der postoperativ aufgetretenen hypokalzämischen Symptomatik mit dem Hypoparathyreoidismus ein hoch signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$). Patienten mit hypokalzämischer Symptomatik hatten ein 22,6-fach höheres Risiko an einem laborchemischen Hypoparathyreoidismus zu erkranken als Patienten ohne klinische Anzeichen einer Hypokalzämie. Aufgrund der hohen Signifikanz, der großen Effektstärke und des vergleichsweise engen Konfidenzintervalls kann von einem starken und präzisen Prädiktor gesprochen werden. Zur weiteren Untersuchung der hypokalzämischen Symptomatik als Prädiktor wurde das am ersten postoperativen Tag gemessene PTH und das Serumkalzium zur frühpostoperativen Vorhersage einer hypokalzämischen Symptomatik herangezogen und eine ROC-Analyse durchgeführt. Die Berechnung der AUC ergab für beide untersuchten Parameter ein ähnliches Ergebnis. Die AUC des PTH lag bei 0,818 (0,688-0,948) und die des Serumkalziums bei 0,802 (0,685-0,902). Folglich können beide Parameter die hypokalzämische Symptomatik vorhersagen, wobei das PTH eine geringfügig bessere Voraussagekraft besitzt. Der bestmögliche Grenzwert des PTH zur Vorhersage einer hypokalzämischen Symptomatik ergab bei 14,55 pg/ml eine maximale Sensitivität von 85,0 % und eine maximale Spezifität von 80,3 %. Als optimalen Grenzwert für das Serumkalzium eignete sich ein Spiegel von 2,13 mmol/l mit einer maximalen Sensitivität von 90,0 % und einer maximalen Spezifität von 67,6 %. Die ROC-Analysen zur Vorhersage einer hypokalzämischen Symptomatik werden in Abbildung 14 dargestellt, die dazugehörigen optimalen Grenzwerte in Tabelle 12.

Abbildung 14: ROC-Analyse für das am ersten postoperativen Tag gemessene Parathormon und das Serumkalzium in Bezug auf die hypokalzämische Symptomatik. PTH = Parathormon, sCa = Serumkalzium, POD = postoperativer Tag.

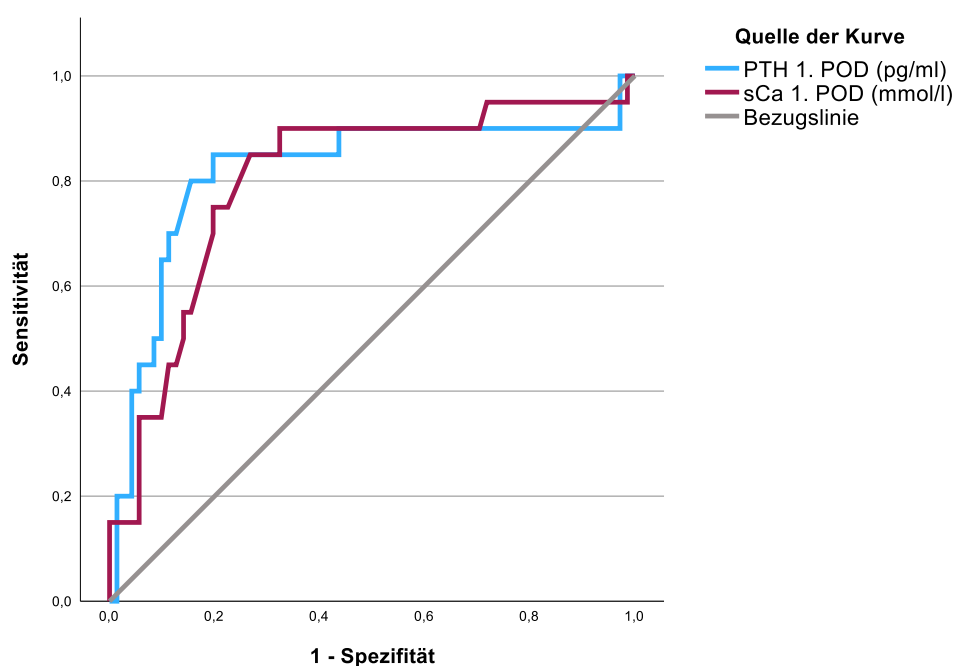


Tabelle 12: Übersicht der ROC-Analyse des Parathormons und des Serumkalziums des ersten postoperativen Tages mit den optimalen Cut-offs zur Vorhersage einer hypokalzämischen Symptomatik. AUC = area under the curve, PTH = Parathormon.

Prädiktor	AUC (95 %-Konfidenzintervall)	Optimaler Cut-off	Maximale Sensitivität	Maximale Spezifität
PTH	0,818 (0,688-0,948)	14,55 pg/ml	85,0 %	80,3 %
Serumkalzium	0,802 (0,685-0,902)	2,13 mmol/l	90,0 %	67,6 %

4.5.2 Korrelation zwischen Parathormon und Serumkalzium

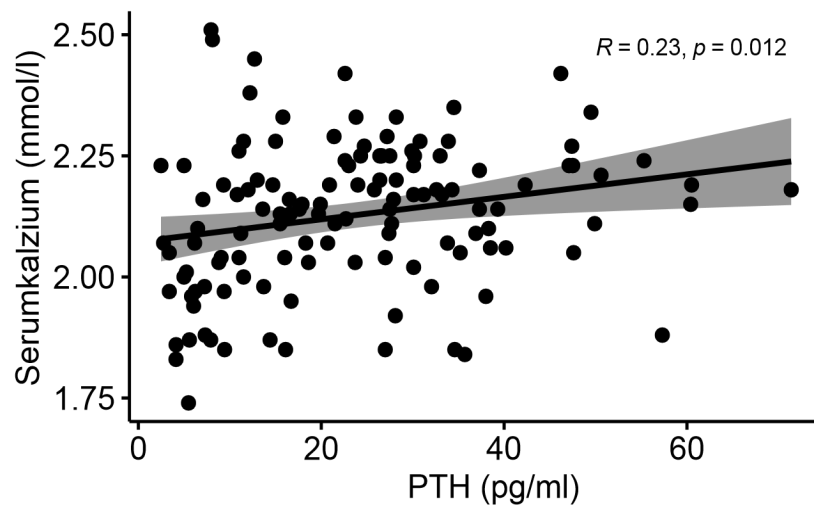
Um den Zusammenhang zwischen den PTH- und Serumkalziumspiegeln zu untersuchen, erfolgte zunächst die Eingruppierung von Patienten entsprechend der PTH-Konzentrationen des ersten postoperativen Tages, die anschließend in Beziehung zu den Serumkalziumspiegeln gesetzt wurden. Tabelle 13 ist zu entnehmen, dass Patienten mit erniedrigten PTH-Spiegeln (< 15 pg/ml) zumeist auch verminderte Serumkalziumspiegel ($< 2,2$ mmol/l) aufzeigten. Patienten mit PTH-Konzentrationen < 10 pg/ml waren deutlich anfälliger für Serumkalziumwerte von $< 2,0$ mmol/l (45,8 %) als Patienten mit PTH-Spiegeln zwischen 10-15 pg/ml (16,7 %) oder ≥ 15 pg/ml (9,7 %). Wenige Patienten allerdings hatten trotz erniedrigtem PTH-Wert keine laborchemische Hypokalzämie.

Tabelle 13: Vergleich der Parathormon- und Serumkalziumspiegel des ersten postoperativen Tages. PTH = Parathormon.

PTH in pg/ml (Referenzbereich 15-65 pg/ml)	Anzahl (n) der Patienten (%)	Serumkalziumspiegel in mmol/l (Referenzbereich 2,20-2,65 mmol/l)		
		$< 2,0$	2,0-2,19	$\geq 2,2$
		n (%)	n (%)	n (%)
≥ 15	72 (66,7 %)	7 (9,7 %)	37 (51,4 %)	28 (38,9 %)
10-15	12 (11,1 %)	2 (16,7 %)	6 (50,0 %)	4 (33,3 %)
< 10	24 (22,2 %)	11 (45,8 %)	9 (37,5 %)	4 (16,7 %)
Gesamt	108 (100,0 %)	20 (18,5 %)	52 (48,1 %)	36 (33,3 %)

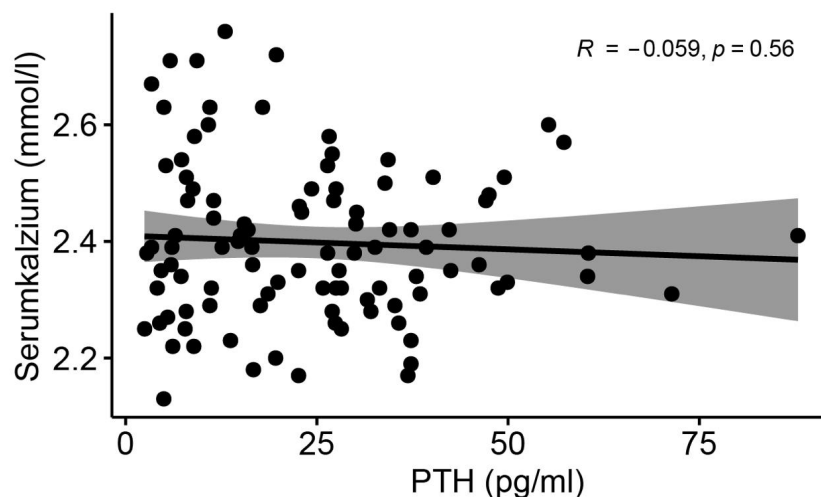
Zwischen den am ersten postoperativen Tag gemessenen PTH- und Serumkalziumkonzentrationen ließ sich anschließend zwar eine signifikante positive Korrelation nachweisen ($p=0,012$), jedoch war der Zusammenhang nicht sonderlich stark ausgeprägt ($R=0,23$) (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15: Korrelation zwischen den am ersten postoperativen Tag gemessenen Serumkalziumspiegeln (mmol/l) und den am selben Tag gemessenen Parathormonspiegeln (pg/ml). Parathormon = PTH.



Im Vergleich dazu korrelierten die präoperativen Serumkalziumspiegel nicht signifikant mit den PTH-Konzentrationen des ersten postoperativen Tages ($p=0,560$). Es bestand somit kein Zusammenhang zwischen den beiden getesteten Parametern ($R= -0,059$) (siehe Abbildung 16).

Abbildung 16: Korrelation zwischen den präoperativen Serumkalziumspiegeln (mmol/l) und den am ersten postoperativen Tag gemessenen Parathormonspiegeln (pg/ml). Parathormon = PTH.



4.5.3 Vorhersage des permanenten Hypoparathyreoidismus

Zur Vorhersage des permanenten Hypoparathyreoidismus wurde ebenfalls für das am ersten postoperativen Tag gemessene PTH und Serumkalzium sowie für die hypokalzämische Symptomatik eine logistische Regression durchgeführt und für die metrischen Parameter mit Hilfe

der ROC-Kurven die optimalen Grenzwerte berechnet. Die Ergebnisse der logistischen Regression werden in Tabelle 14 präsentiert.

Tabelle 14: Ergebnisse der logistischen Regression zur Analyse der Prädiktoren in Bezug auf den permanenten Hypoparathyreoidismus. PTH = Parathormon.

Prädiktor	p-Wert	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall
PTH	0,100	1,570	0,917-2,687
Serumkalzium	0,030	90,727	1,562-5.268,780
Hypokalzämische Symptomatik	0,997	384.636.867,346	-

Für das am ersten postoperativen Tag bestimmte PTH konnte keine signifikante Assoziation ($p=0,100$) mit dem permanenten Hypoparathyreoidismus festgestellt werden. Die berechnete Grenzwertoptimierungskurve ergab jedoch eine sehr hohe AUC von 0,935 (0,861-1,000). Damit erwies sich das PTH als ein sehr guter Prädiktor mit hoher Genauigkeit für den permanenten Hypoparathyreoidismus. Der nicht signifikante p-Wert könnte auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen sein, während die ROC-Analyse die starke prädiktive Eigenschaft des PTH hervorhebt.

Das am ersten postoperativen Tag gemessene Serumkalzium erreichte im Gegensatz zum PTH in der logistischen Regressionsanalyse ein signifikantes Ergebnis ($p=0,030$) mit einer hohen Odds Ratio von 90,7 (1,562-5.268,780). Das Konfidenzintervall wies jedoch eine erhebliche Breite auf. Die AUC des Serumkalziums war mit 0,924 (0,855-0,993) ebenfalls sehr hoch und vergleichbar mit der AUC des PTH. Somit ist auch das Serumkalzium ein geeigneter prädiktiver Parameter zur Vorhersage des permanenten Hypoparathyreoidismus.

Der optimale Cut-off für das PTH am ersten postoperativen Tag lag bei 7,93 pg/ml und der für das Serumkalzium bei 1,98 mmol/l mit jeweils einer maximalen Sensitivität von 100,0 % und einer maximalen Spezifität von 85,7 %. In Abbildung 17 werden die ROC-Kurven dargestellt, während Tabelle 15 eine Übersicht über die errechneten AUCs, die optimalen Cut-offs sowie die maximalen Sensitivitäten und Spezifitäten zeigt.

Die hypokalzämische Symptomatik erwies sich als ungeeigneter Prädiktor für den permanenten Hypoparathyreoidismus. Es konnte kein signifikantes Ergebnis ($p=0,997$) nachgewiesen werden. Die sehr hohe Odds Ratio von 384.636.867,346 und das Fehlen eines Konfidenzintervalls deuten auf sehr kleine Fallzahlen hin.

Abbildung 17: ROC-Analyse für das am ersten postoperativen Tag gemessene Parathormon und das Serumkalzium in Bezug auf den permanenten Hypoparathyreoidismus. PTH = Parathormon, sCa = Serumkalzium, POD = postoperativer Tag.

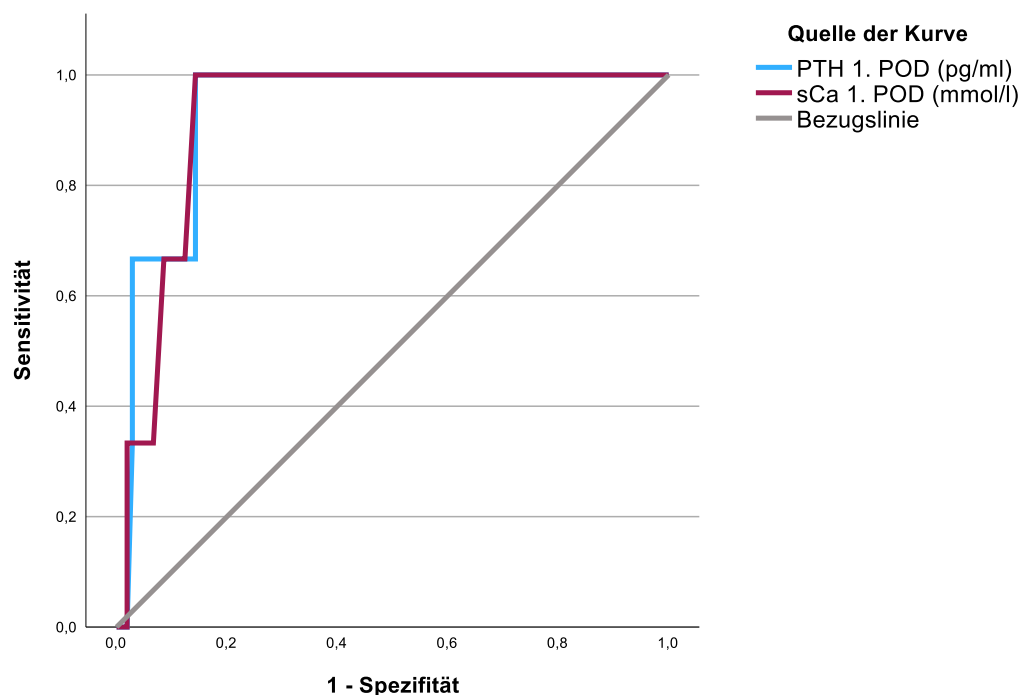


Tabelle 15: Übersicht der ROC-Analyse des Parathormons und des Serumkalziums des ersten postoperativen Tages mit den optimalen Cut-offs zur Vorhersage eines permanenten Hypoparathyreoidismus. AUC = area under the curve, PTH = Parathormon.

Prädiktor	Anzahl der Patienten	AUC (95 %-Konfidenzintervall)	Optimaler Cut-off	Maximale Sensitivität	Maximale Spezifität
PTH	3	0,935 (0,861-1,000)	7,93 pg/ml	100,0 %	85,7 %
Serumkalzium	4	0,924 (0,855-0,993)	1,98 mmol/l	100,0 %	85,7 %

5 Diskussion

Trotz einer sinkenden Tendenz der Operationszahlen über die Jahre zählen Schilddrüsenoperationen noch immer zu den häufigsten viszeralen Eingriffen. Dem statistischen Bundesamt zufolge wurden im Jahr 2021 knapp 55.000 Schilddrüseneingriffe durchgeführt, wobei sich die Resektionsstrategien von subtotalen Verfahren hin zu radikaleren Methoden wie der Hemithyreoidektomie und der totalen Thyreoidektomie wandelten [1], [2], [4]. Zumeist wird eine Operationsindikation aufgrund einer benignen Schilddrüsenerkrankung gestellt [2]. Anlässlich der hohen Operationszahlen müssen die eingriffstypischen Komplikationen wie die Parese des N. laryngeus recurrens und Nachblutungen beachtet werden, die Hauptproblematik unter den postoperativen Komplikationen stellt allerdings der Hypoparathyreoidismus dar [2], [24], [31]. Im Rahmen von Schilddrüsenoperationen kann es zur direkten Verletzung, zur Devaskularisation oder zu akzidentiellen Entfernungen von NSD kommen [31], [32], [33], [53], [56], [60]. Die dadurch bedingte Beeinträchtigung der PTH-Sekretion und die daraus resultierende Hypokalzämie können akute Symptome verursachen, gravierende Folgeerkrankungen nach sich ziehen und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [31], [66]. Auch die sozioökonomischen Folgen sind enorm [66].

In der bestehenden Literatur finden sich zahlreiche Definitionen des postoperativen Hypoparathyreoidismus, was zu großen Schwankungen der Inzidenz und zu einer erschwerten Vergleichbarkeit von Studien führt [47], [48], [50], [51], [56]. Zu differenzieren ist eine passagere Form, bei der sich die NSD-Funktion erholt, von einer permanenten Form, die mit einer anhaltend verminderten PTH-Produktion einhergeht [31], [32]. Die zeitliche Grenze und die Kriterien, die einen passageren von einem permanenten Hypoparathyreoidismus abgrenzen, variieren in der Literatur. In den meisten Publikationen, wie auch in der vorliegenden Studie, wurde eine zeitliche Grenze von 6 Monaten festgelegt [47].

Um die Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus zu minimieren und die zum Teil mit schwerwiegenden Folgen einhergehende Komplikation zu vermeiden, sind Kenntnisse über die Risikofaktoren unentbehrlich. Diese wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht und kontrovers diskutiert [43], [60]. Außerdem ist eine frühzeitige Vorhersage des Hypoparathyreoidismus notwendig, denn nur so kann zügig eine Behandlung eingeleitet oder andernfalls eine frühe und sichere Entlassung aus dem Krankenhaus gewährleistet werden [50], [60], [71]. Bei der Vorhersage des postoperativen Hypoparathyreoidismus herrscht Uneinigkeit hinsichtlich der prädiktiven Faktoren, der Blutentnahmezeitpunkte und der entsprechenden Grenzwerte [30], [50]. Eine allgemeingültige Leitlinie zur Diagnostik und Therapie existiert derzeit nicht.

Ziel der Studie war es, die Inzidenz des Hypoparathyreoidismus an thyreoidektomierten Patienten der Universitätsmedizin Rostock zu ermitteln und die Risikofaktoren zu evaluieren. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung von PTH, Serumkalzium und der hypokalzämischen Symptomatik als frühpostoperative Prädiktoren und die Bestimmung der optimalen Grenzwerte. In diesem Zusammenhang sollte eine Anpassung der klinikinternen SOP diskutiert werden.

Es wurden insgesamt 321 Schilddrüsenoperationen an einem Gesamtkollektiv von 303 Patienten von Januar 2016 bis Juni 2021 an der Universitätsmedizin Rostock untersucht. Jedoch wurden lediglich 185 Patienten ein- oder zweizeitig thyreoidektomiert und flossen daher in die deskriptive Analyse ein. Die Berechnung der Inzidenz, die Analyse der Risikofaktoren und der Prädiktion erfolgte anhand von verfügbaren Daten von 129 Patienten, da nur bei ihnen ein frühpostoperativer PTH-Wert vorlag und somit eine Aussage bezüglich der Entwicklung des Hypoparathyreoidismus möglich war. Entsprechend der angewandten Definition lag ein laborchemischer Hypoparathyreoidismus dann vor, wenn der PTH-Spiegel nach der Operation unter 15 pg/ml fiel und der Serumkalziumspiegel normal oder erniedrigt war. Dies traf auf insgesamt 35,7 % der Patienten zu (n=46). 27,9 % (n=36) unterlagen der passageren Form, bei der sich die NSD-Funktion innerhalb von 6 Monaten erholte. 3,9 % der Patienten (n=5) zeigten auch nach über 6 Monaten noch einen erniedrigten PTH-Spiegel und benötigten weiterhin eine Substitutionstherapie, weshalb hier definitionsgemäß von einer permanenten NSD-Unterfunktion ausgegangen wurde. Somit war der postoperative Hypoparathyreoidismus auch in unserer Studie ein zumeist vorübergehendes Ereignis. Bei 3,9 % der Probanden (n=5) wurde frühpostoperativ eine NSD-Unterfunktion festgestellt, diese konnten allerdings in Ermangelung verwertbarer Langzeitdaten nicht weiterverfolgt werden (Lost to Follow-up). Anhand der verfügbaren Daten war somit keine zeitliche Zuordnung möglich.

In der Literatur wurden Inzidenzen des passageren Hypoparathyreoidismus von 14-60 % und des permanenten von 0-33 % angegeben [31], [49], [55], [56]. Im Vergleich dazu lagen unsere Zahlen der Patienten mit passagerem (27,9 %) und permanentem (3,9 %) Hypoparathyreoidismus im unteren Drittel. Ähnliche Inzidenzen erzielte auch eine Studie des Universitätsklinikums in Ulm, die von Juli 2011 bis Mai 2014 361 Patienten mit bilateralen Schilddrüsenoperationen untersuchte. Hier ergab die Inzidenz des passageren Hypoparathyreoidismus 34,3 % und des permanenten 3,6 % [72]. Die starken Schwankungen der Inzidenz in anderen wissenschaftlichen Arbeiten sind unter anderem auf den Mangel einer homogenen Definition zurückzuführen. Mehanna et al. verglichen in ihrer Studie die Inzidenzen des postoperativen Hypoparathyreoidismus anhand von zehn unterschiedlichen Definitionen an einem Kollektiv von 202 thyreoidektomierten Patienten [73]. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz des passageren und permanenten Hypoparathyreoidismus allein aufgrund von verschiedenen Definitionen zwischen 0-46 % und 0,9-4,4 % schwanken kann [56], [73]. Diese Erkenntnisse

untermauern die Bedeutsamkeit und Notwendigkeit einer standardisierten Definition. Manche Autoren, wie Kakava et al. [30], legten der Definition lediglich den postoperativen Kalziumspiegel zugrunde. So hätte die Gesamtinzidenz in der vorliegenden Studie 69,2 % betragen und wäre somit beinahe doppelt so hoch.

Außerdem berichten einige Autoren von einer Erholung der NSD-Funktion bei bis zu 30 % der Patienten mit diagnostiziertem permanentem Hypoparathyreoidismus nach mehr als 6 postoperativen Monaten [56], [57], [74]. Aufgrund der hohen Anzahl der Patienten mit einer sich erholenden NSD-Funktion nach über 6 Monaten empfehlen Qiu et al. die Diagnose eines permanenten Hypoparathyreoidismus erst nach einem Jahr zu stellen [56]. Dies würde zwar in der vorliegenden Studie keine Veränderung der Rate des permanenten Hypoparathyreoidismus bedeuten, allerdings trifft dies nicht zwangsläufig auf andere Studien zu. Außerdem implizieren diese Erkenntnisse auch, dass die Diagnose eines postoperativen Hypoparathyreoidismus nicht immer als definitiv und die Wiederherstellung der NSD-Funktion als ein dynamischer Prozess betrachtet werden kann [57].

Neben uneinheitlichen Definitionen erschweren auch die unterschiedlichen Zusammensetzungen der Studienkohorten, die verschiedenen Stichprobenumfänge und die vielfältigen Methoden und laborspezifischen Referenzbereiche, ebenso wie die Durchführung des Follow-up die Vergleichbarkeit von Studien [57], [75].

5.1 Vermeidung des postoperativen Hypoparathyreoidismus

5.1.1 Allgemeine Einflussfaktoren

In der vorliegenden Studie stellte das Geschlecht keinen signifikanten Risikofaktor dar ($p=1,000$), da weibliche (35,8 %) und männliche (35,4 %) Patienten etwa gleich häufig von einem laborchemischen Hypoparathyreoidismus betroffen waren. Auch Ritter et al. konnten das Geschlecht in ihrem Kollektiv von 1.054 Patienten nicht als signifikanten Einflussfaktor identifizieren [51], obwohl im Gegensatz dazu in der Mehrzahl der Studien ein signifikanter Risikounterschied festgestellt werden konnte [43], [52], [54], [56], [57], [60], [69], [72]. So hatten Frauen im Vergleich zu Männern in den meisten Studien ein erhöhtes Risiko an einem postoperativen Hypoparathyreoidismus zu erkranken. Allerdings belegten mehrere Analysen, dass das Geschlecht oftmals nur in einer signifikanten Beziehung zum passageren Hypoparathyreoidismus steht und hinsichtlich des permanenten Hypoparathyreoidismus mit keinem gesteigerten Risiko für das weibliche Geschlecht zu rechnen ist [54], [57], [69]. Die einschlägige Fachliteratur liefert bis heute keine abschließende Erklärung für die Ursachen möglicher Geschlechtsunterschiede. Einige Autoren vermuten unterschiedliche Effekte der Sexual-

hormone auf die PTH-Sekretion und genetische Variationen zwischen zellulären Signalwegen. Auch anatomische Differenzen zwischen Frauen und Männern könnten dieses Phänomen erklären. Meist liegt bei weiblichen Personen ein schmaleres Operationsfeld vor, was zu häufigeren iatrogenen Verletzungen der NSD führen kann. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass der Geschlechtsunterschied möglicherweise auch auf eine erhöhte Rate eines Vitamin D-Mangels bei weiblichen Personen zurückzuführen ist. [47], [56], [76]

Auch das Patientenalter bei der Operation zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,699$) und auch die Eingruppierung in < 60 -Jährige und ≥ 60 -Jährige ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,852$). Im Mittel waren Probanden mit der Komplikation lediglich 1,3 Jahre jünger. Andere Studien ergaben sehr heterogene Ergebnisse. Einige Autoren berichteten über eine Assoziation zum fortgeschrittenen Lebensalter [56], [77] und andere zum jüngeren Alter [30], [43], [57]. Während das Alter die NSD-Funktion in manchen Studien nicht beeinflusste [51], [55], [69], [72], [76]. Die aktuelle Metaanalyse von Qin et al. inkludierte 13 Artikel mit 4.077 thyreoidektomierten Patienten und stellte eine erhöhte Hypokalzämierate bei jüngeren Patienten fest [43]. Wohingegen Edafe et al. einige Jahre zuvor in einer Metaanalyse mit fünf Studien und 2.576 Patienten mit bilateralen Schilddrüsenoperationen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der transienten Hypokalzämierate beobachten konnten [55]. Folglich bestehen bis heute starke Diskrepanzen das Alter als Einflussfaktor betreffend. Die Assoziation eines Hypoparathyreoidismus mit dem höheren Lebensalter könnte allerdings durch eine zunehmende Vitamin D-Defizienz bei älteren Personen erklärt werden [78].

Der BMI ist als Einflussfaktor seltener Gegenstand von Studien. In unserem Kollektiv ließ sich keine signifikante Risikoerhöhung für adipöse Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nachweisen ($p=0,411$). Eine französische Studie verglich übergewichtige ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) mit normalgewichtigen ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) Patienten nach Schilddrüsenoperationen. Es kristallisierte sich heraus, dass die Rate an einem passageren Hypoparathyreoidismus zu erkranken bei übergewichtigen gegenüber normalgewichtigen Patienten nicht erhöht war [79].

Auch der Raucherstatus schien als Risikofaktor bei thyreoidektomierten Patienten von untergeordneter Bedeutung zu sein ($p=0,325$), wie die Studie von Palmhag et al. bestätigte [50].

Allerdings wiesen Patienten mit postoperativer NSD-Unterfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler NSD-Funktion eine signifikant längere Krankenhausverweildauer auf ($p<0,001$). Im Durchschnitt verbrachten Patienten mit Hypoparathyreoidismus 1,5 Tage und im Median 2 Tage länger im Krankenhaus als Patienten ohne eine Funktionsstörung der NSD. Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus verweilten sogar im Mittel 3,8 Tage und im Median

5 Tage länger in der Klinik. Die multiple logistische Regressionsanalyse bestätigte die Krankenhausverweildauer jedoch nicht als Risikofaktor ($p=0,059$), obwohl der p-Wert nur leicht oberhalb des Signifikanzniveaus lag. Ursächlich für dieses grenzwertige Ergebnis könnten zum einen die geringen Fallzahlen sein, zum anderen könnte die Krankenhausverweildauer auch durch andere Faktoren beeinflusst sein. Wie gezeigt werden konnte, ist das Auffinden von NSD-Gewebe im Resektat ein unbeeinflusster Risikofaktor für den laborchemischen Hypoparathyreoidismus. Um diesen entsprechend zu behandeln ist ggf. ein verlängerter Krankenhausaufenthalt notwendig.

Diese Erkenntnisse verdeutlichen somit die Bedeutung der frühpostoperativen Prädiktion des Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüseneingriffen und die Notwendigkeit eines adäquaten Managements. Mit einer präzisen Vorhersage kann eine Therapie frühzeitig eingeleitet und schwerwiegende Komplikationen der Hypokalzämie vermieden werden. Außerdem ist so eine frühe und sichere Entlassung der Patienten ohne Verzögerungen möglich, mit der Folge die Gesamtkosten ohne negative Auswirkungen auf die Patienten zu reduzieren [60].

5.1.2 Indikationen und Resektionsausmaße als Einflussfaktoren

Entgegen den Ergebnissen sämtlicher Studien war in unserem Kollektiv von keiner Erhöhung des Risikos durch die untersuchten Operationsindikationen auszugehen. Sowohl der Mb. Basedow ($p=0,377$), als auch das Schilddrüsenkarzinom ($p=0,660$) und die benigne Struma ($p=0,453$) beeinflussten die Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus nicht. Die Operationsindikationen bei Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus wurden lediglich aufgrund eines Mb. Basedows (1,6 %) oder einer benignen Struma (2,3 %) gestellt. Im Gegensatz zu unseren Resultaten postulierten Thomusch et al. in ihrer Studie mit 5.846 bilateral operierten Patienten den Mb. Basedow als Faktor mit signifikant höheren Raten des passageren und permanenten Hypoparathyreoidismus [54]. Zu eben diesen Erkenntnissen gelangten auch Qin et al. in der Metaanalyse bezüglich der transienten und permanenten Hypokalzämie [43].

Da der Mb. Basedow mit einer lokalen Inflammation und einer gesteigerten Vaskularisation der Schilddrüse einhergeht, können Schilddrüseneingriffe technisch sehr anspruchsvoll sein. Dementsprechend führen intraoperative Blutungen zu erheblichen Einschränkungen des Sichtfeldes und der Erhalt der NSD kann zur Herausforderung werden. Edafe und Balasubramanian empfehlen daher den Schilddrüsenstatus vor der Operation zu optimieren, einen präoperativen Vitamin D-Mangel zu behandeln, die Vaskularisation der Schilddrüse mit einer Lugolschen Lösung zu reduzieren und eine Kapseldissektion vorsichtig vorzunehmen [47]. Diese Maßnahmen sollen zur Senkung der Rate des postoperativen Hypoparathyreoidismus beitragen. [43], [47]

Das Schilddrüsenkarzinom wurde als Einflussfaktor in der Literatur umfangreich diskutiert. Gemäß unseren Ergebnissen gelangten auch andere Autoren zu der Annahme, dass maligne Schilddrüsenerkrankungen keinen signifikanten Einfluss auf eine postoperative NSD-Unterfunktion haben [30], [54], [72], [76]. Thomusch et al. analysierten 166 Patienten mit malignen Schilddrüsentumoren, wovon 19,3 % an einem transienten und 5,4 % an einem permanenten Hypoparathyreoidismus erkrankten. Malignität spielte jedoch hinsichtlich des transienten und permanenten Hypoparathyreoidismus keine Rolle [54].

Im Widerspruch dazu stehen Studien mit signifikantem Zusammenhang zwischen Schilddrüsenkarzinomen und dem postoperativen Hypoparathyreoidismus. Analog zu Qin et al. [43] stellten Cho et al. [60] in ihrer Studie mit 1.030 Patienten zwar eine signifikante Risikoerhöhung hinsichtlich der transienten Hypokalzämie fest, jedoch konnte diese, im Gegensatz zu Qin et al., nicht für die permanente Hypokalzämie nachgewiesen werden. Cho et al. erwarteten anlässlich des hohen Anteils der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen (88,3 %) am Gesamtkollektiv bereits ein positives Ergebnis in der univariaten Analyse [60]. In einer weiteren Studie, in der 99 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen und 343 Patienten mit Strumen gegenübergestellt wurden, konnte eine höhere Rate der postoperativen Hypokalzämie bei Probanden mit Schilddrüsenkarzinomen bestätigt werden [70]. Das gesteigerte Risiko könnte von der radikalen Resektionsstrategie der Schilddrüse gemeinsam mit der posterioren Kapsel herrühren, bei der die NSD einer hohen Verletzungsgefahr ausgesetzt sind [76].

Interessante Resultate zeigte auch die Studie von Díez et al., bei der die Anwesenheit eines Schilddrüsenkarzinoms negativ mit dem permanenten Hypoparathyreoidismus assoziiert war. Dies bedeutet, dass bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen geringere Raten des permanenten Hypoparathyreoidismus zu erwarten waren [57]. Bei Villarroya-Marquina et al. war die Anwesenheit einer malignen Schilddrüsenerkrankung die einzige signifikante klinische Variable, welche mit einer Erholung der NSD-Funktion nach 6 postoperativen Monaten in Zusammenhang gebracht werden konnte [74].

Über die letzten Jahre wandelten sich die Operationsstrategien hinsichtlich der Resektionsausmaße von partiellen und subtotalen Verfahren hin zu Hemithyreoidektomien und totalen Thyreoidektomien. Grund dafür war die wissenschaftlich fundierte Erkenntnis, dass mit zunehmender Restschilddrüsengröße das Risiko für Rezidivereignisse steigt und somit das Risiko für einen erneuten chirurgischen Eingriff [28]. Nach dem Einsatz vermehrter radikaler Resektionsstrategien wurde eine Zunahme der Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus beschrieben, insbesondere für Patienten mit Thyreoidektomie, zentraler Lymphknotendissektion und nach Komplettierungseingriffen [57], [80], [81].

In unserer Studie kam es zu keinem Risikoanstieg des laborchemischen Hypoparathyreoidismus bei totalen Thyreoidektomien verglichen mit der Operation nach Dunhill-Hartley

($p=0,744$). Auch der Vergleich von Patienten mit und ohne Lymphadenektomie ergab kein signifikantes Ergebnis ($p=0,057$). Des Weiteren wurden die ein- und zweizeitigen Operationen betrachtet, die gleichfalls zu einem nicht signifikanten Resultat führten ($p=0,413$).

Thomusch et al. stellten in ihrer Studie die bilateral subtotalen, unilateral subtotalen mit kontralateraler Lobektomie und die totalen Thyreoidektomien gegenüber [54]. Die Raten des passageren und permanenten Hypoparathyreoidismus stiegen bei den bilateral subtotalen Resektionen um 6 % und 0,9 %, bei den unilateral subtotalen mit kontralateraler Lobektomie um 9,0 % und 2,3 % und bei den totalen Thyreoidektomien um 23,7 % und 9,0 %. Die multivariate Analyse zeigte, dass das Ausmaß der Resektion den stärksten unabhängigen Risikofaktor für den postoperativen Hypoparathyreoidismus darstellte [54]. Die subtotalen Resektionsstrategien bieten die Möglichkeit unter Sicht außerhalb der kritischen anatomischen Zonen dorsal der Schilddrüse zu operieren, insbesondere dann, wenn ein Schilddrüsenlappen bereits reseziert wurde und ein Schaden der NSD befürchtet wird [80].

In der Metaanalyse von Feroci et al. wurden insgesamt 23 Studien mit 3.242 Patienten mit Mb. Basedow betrachtet und subtotale mit totalen Schilddrüsenoperationen verglichen. Die totale Thyreoidektomie erwies sich als die deutlich effektivere Methode einen Mb. Basedow zu kurieren, da bei den subtotalen Thyreoidektomien eine signifikant höhere Rate an rezidivierenden Hyperthyreosen auftrat. Allerdings kam es bei den totalen Thyreoidektomien zu einem Anstieg des temporären und permanenten Hypoparathyreoidismus. [82]

Auch Erbil et al. kamen zu dem Ergebnis eines signifikanten Risikounterschieds für Patienten mit totalen Thyreoidektomien gegenüber near-total-Resektionen, da 13,5 % mit totaler und 2,5 % mit near-total-Operation einen postoperativen Hypoparathyreoidismus entwickelten [78].

In der Regel wird Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, bis auf wenige Ausnahmen, zur totalen Thyreoidektomie geraten. Die totale Thyreoidektomie in Kombination mit einer Ausräumung der zentralen zervikalen Lymphknoten reduziert signifikant die Rate der Lokalrezidive verglichen mit der alleinigen totalen Thyreoidektomie (4,7 % vs. 8,6 %). Daher steht eine therapeutische Lymphknotendisektion bei Schilddrüsenkarzinomen außer Frage. Allerdings divergieren die Standpunkte hinsichtlich der prophylaktischen Lymphknotendisektion, da die radikale Entfernung der Halslymphknoten oftmals mit einer Erhöhung des Risikos für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus einhergeht [47]. Dies konnte mehrfach in Studien belegt werden [29], [43], [57], [60], [69], [70]. Ursächlich kann ein direkter Schaden der NSD oder deren Blutversorgung durch die Lymphknotendisektion sein [69]. Auch in unserer Studie war der Anteil der Patienten mit Hypoparathyreoidismus und Lymphadenektomie deutlich höher (54,2 %) als der Anteil ohne Lymphadenektomie (31,4 %). Da der p-Wert mit 0,057

unmittelbar oberhalb des Signifikanzniveaus lag, kann trotz nicht signifikantem Ergebnis von einem gewissen Einfluss der Lymphadenektomie auf die Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus ausgegangen werden.

In einer weiteren Studie von Su et al., in welcher die Risikofaktoren bei 903 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen und Thyreoidektomien mit Lymphknotendissektion evaluiert wurden, entwickelten 44,2 % einen passageren und 1,1 % einen permanenten Hypoparathyreoidismus [83]. Es kristallisierte sich heraus, dass Patienten mit bilateraler zentraler Lymphknotendissektion sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse ein gesteigertes Risiko für einen transienten Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu Patienten mit unilateraler zentraler Lymphknotendissektion hatten. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang in der multivariaten Analyse bezüglich der bilateralen zentralen Lymphknotendissektion und dem permanenten Hypoparathyreoidismus festgestellt werden. Die Autoren nehmen an, dass dieses Ergebnis auf die Erfahrungheit der Operateure zurückzuführen ist und raten daher, Thyreoidektomien mit beidseitiger zentraler Lymphknotendissektion erfahrenen Operateuren zu überlassen [83]. Außerdem ist eine Beschränkung der Lymphknotendissektion auf die ipsilaterale Seite des Schilddrüsenkarzinoms vor allem bei prophylaktischen Lymphknotendissektionen in Betracht zu ziehen, um die Rate des postoperativen Hypoparathyreoidismus zu senken [47].

Wie auch in unserer Studie stellten Ru et al. [69] und Díez et al. [57] ein- und zweizeitige Thyreoidektomien gegenüber. Ru et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie mit 537 Patienten einen signifikanten Einfluss durch sekundäre Operationen auf den passageren Hypoparathyreoidismus erkennen, allerdings ohne ein gesteigertes Risiko hinsichtlich des permanenten Hypoparathyreoidismus zu beobachten [69]. Wohingegen Díez et al. sehr wohl eine signifikante Assoziation zwischen zweizeitigen Thyreoidektomien und einem permanenten Hypoparathyreoidismus feststellen konnten [57]. In unserem Kollektiv erlitten prozentual mehr Patienten mit einzeitiger Thyreoidektomie (37,2 %) einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus verglichen mit Patienten mit zweizeitiger Thyreoidektomie (25,0 %) ohne ein signifikantes Ergebnis zu erzielen ($p=0,413$). Unter den Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus befanden sich nur einzeitig operierte Patienten.

Eine mögliche Erklärung für die nicht signifikanten Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich der Operationsindikationen und Resektionsausmaße sind die geringen Probandenzahlen. In unserem Kollektiv befanden sich lediglich 20 Patienten, die aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden, elf Patienten mit einer Operation nach Dunhill-Hartley und 24 Patienten mit einer Lymphadenektomie.

Insgesamt sollte entsprechend der Operationsindikation ein patientenadaptiertes Vorgehen geplant werden und bei der Wahl des Operationsausmaßes zwischen einem zurückhaltenden bzw. subtotalen Resektionsverfahren und maximaler Radikalität abgewogen werden [24].

5.1.3 Operative und histologische Einflussfaktoren

Die Operationszeit erwies sich in unserer Studie als kein signifikanter Einflussfaktor auf die Entstehung des laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,116$). Auch der Vergleich von Patienten, die < 120 min bzw. ≥ 120 min operiert wurden, ergab kein signifikantes Ergebnis ($p=0,430$).

In einer Düsseldorfer Studie aus dem Jahr 2014 mit insgesamt 305 Patienten wurde die Operationsdauer als Risikofaktor in Bezug auf die postoperative Hypokalzämie und die Lähmung des N. laryngeus recurrens untersucht. Wie in der vorliegenden Studie teilten die Autoren die Probanden in die Kontrollgruppe mit einer Operationsdauer von < 120 min und in eine Studiengruppe mit einer Operationsdauer von ≥ 120 min. Analog zu unseren Ergebnissen führte eine längere Operationsdauer zu keinen signifikanten Risikounterschieden, weder für die transiente noch für die permanente Hypokalzämie. Verglichen mit unserer Studie waren die Operationszeiten für Thyreoidektomien jedoch insgesamt geringer ($102 \pm 14,8$ min für Patienten der Kontrollgruppe und 150 ± 22 min für die Studiengruppe). [84]

Oftmals wird in der einschlägigen Fachliteratur von einer verminderten Komplikationsrate bei erfahrenen Operateuren gesprochen [31], [33], [85], [86]. González-Sánchez et al. untersuchten in ihrer prospektiven Kohortenstudie 30 Patienten, die von Operateuren mit weniger als fünf Schilddrüsenoperationen pro Jahr operiert wurden, gegenüber 195 Patienten, die von Chirurgen mit über 40 Schilddrüsenoperationen pro Jahr (sub-)total thyreoidektomiert wurden [86]. Das Fallvolumen der Operateure stellte sich als ein signifikanter Prädiktor für die Morbidität nach Schilddrüsenoperationen heraus. Chirurgen mit hohem Fallvolumen hatten eine signifikant geringere Inzidenz der Patienten mit postoperativer Hypokalzämie nach 6 postoperativen Monaten. Eine Empfehlung für die Mindestanzahl der jährlichen Operationen zum Erhalt optimaler Operationsergebnisse konnte nicht festgelegt werden. Diskutiert wurde jedoch die niedrigste Komplikationsrate bei Operateuren mit über 100 endokrinen Operationen pro Jahr, die höchste bei unter vier Operationen pro Jahr [86].

Thomusch et al. [54] und Asari et al. [53] erkannten hingegen in ihren Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Fallvolumen und der Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Die Hypothese, dass die Erfahrung der Operateure in einem signifikanten Zusammenhang mit dem postoperativen Hypoparathyreoidismus steht, konnte in unserer Studie zudem nicht bestätigt werden. Dies ist ggf. dadurch zu erklären, dass

Operateure mit wenig Erfahrung während der Operation zu jeder Zeit durch erfahrene Kollegen supervidiert wurden [54], ebenso wie in unserer Studie. Des Weiteren ist in der vorliegenden Studie die Einteilung in erfahrene und unerfahrene Chirurgen aufgrund der geringen jährlichen Fallzahlen komplex. Daher wurden die Operateure entsprechend des klinischen Ausbildungsstandes eingeteilt und nicht anhand der jährlichen Anzahl der Operationen.

Nach vorherrschender Meinung in der Literatur stellt der Erhalt der NSD in situ mit ihrer intakten Blutversorgung den Schlüssel zur Vermeidung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus bzw. einer Hypokalzämie dar [5], [31], [34], [60], [70], [87], [88]. Dies bestätigt auch die Studie von Song et al., bei der die Inzidenz des transienten Hypoparathyreoidismus bei drei oder weniger erhaltenen NSD signifikant anstieg [87].

Um den Erhalt der NSD in situ zu erzielen, wird die intraoperative Sichtung und Identifizierung der NSD diskutiert. Hierzu sind gute anatomischen Kenntnisse erforderlich. Einige Forscher legen großen Wert auf die Identifizierung einer größtmöglichen Anzahl der NSD, wobei eine Sollzahl nicht immer festgelegt wird [34], [70], [77], [80]. So ist außerdem eine abschließende Beurteilung der identifizierten NSD am Ende des Eingriffs möglich [89]. Werden diese nicht identifiziert, kann dies das Risiko der Verletzung oder akzidentiellen Exzision erhöhen [29], [89]. Hilfestellungen zur Visualisierung können Vergrößerungsgläser oder intraoperative Färbemethoden sein [31], [89]. Die Bedeutung der intraoperativen Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie zur Feststellung einer intakten NSD-Perfusion und Vorhersage eines postoperativen Hypoparathyreoidismus wird derzeit noch erprobt [90]. Eine vor kurzem veröffentlichte Studie erbrachte jedoch Hinweise darauf, dass die Autofluoreszenz das Risiko niedriger PTH-Werte am ersten postoperativen Tag nicht beeinflusst. Eine Subanalyse stellte lediglich einen Profit der Autofluoreszenz bei Patienten mit zentraler Lymphknotendisektion fest [91]. Pattou et al. [92] zeigten in ihrer Studie, dass die Rate der Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus bei weniger als drei intraoperativ identifizierten NSD anstieg, während diese bei Thomusch et al. [54] schon bei weniger als zwei gesehenen NSD erhöht war. Orloff et al. befinden die Visualisierung aller vier NSD jedoch nicht für notwendig, um das Risiko einer postoperativen Hypokalzämie zu reduzieren [31].

Im Gegensatz dazu betrachten andere Autoren die Visualisierung der NSD jedoch insgesamt kritisch, da bei der gezielten Suche nach NSD mechanische Verletzungen oder Devaskularisationen begünstigt werden können [76]. Manipulationen nahe der NSD kann vorübergehend den Blutfluss beeinträchtigen und den venösen Abfluss der NSD behindern. Es wird außerdem dazu geraten, die terminalen Gefäßäste, welche die Schilddrüse versorgen, so nah wie möglich am Schilddrüsenparenchym abzusetzen. Zudem ist die Identifizierung aller NSD aufgrund der hohen Lagevariabilität insbesondere der unteren NSD nicht immer möglich [80], [87], [89], [93]. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der

Anzahl der identifizierten NSD und dem Auftreten eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus. Zu demselben Ergebnis kamen auch Lombardi et al. [94] und Cho et al. [60]. In Anbetracht der Ergebnisse unserer und anderer Studien ist eine vorsichtige Präparation und Ausschauh alten nach NSD empfohlen, um eine Schädigung der NSD zu vermeiden. Eine umfangreiche Suche nach NSD während der Operation erscheint jedoch nicht sinnvoll [47].

Zwar spielte die Anzahl der identifizierten NSD intraoperativ eine untergeordnete Rolle, hingegen zeigte sich sowohl in der univariaten ($p=0,003$) als auch der multiplen ($p=0,003$) logistischen Regression, dass das histologisch gesicherte NSD-Gewebe im Resektat und damit die akzidentielle Exzision von NSD-Gewebe in signifikantem Zusammenhang mit dem Auftreten des laborchemischen Hypoparathyreoidismus steht. Dies untermauern zahlreiche weitere wissenschaftliche Arbeiten [43], [51], [56], [57], [60], [70], [87], [89], [93], insbesondere die Metaanalyse von Qin et al. [43]. Hierbei wurden 17 Studien hinsichtlich einer transienten und vier Studien hinsichtlich einer permanenten postoperativen Hypokalzämie untersucht. Ersichtlich wurde der signifikante Anstieg der Inzidenz sowohl der Patienten mit transienten als auch der mit permanenten Hypokalzämien bei akzidentiellen NSD-Exzisionen [43]. Die Studie von Song et al. ergab einen Anstieg der Rate des transienten Hypoparathyreoidismus bei NSD-Nachweis in der Histologie, allerdings unabhängig von der Anzahl der histologisch gesicherten NSD. Die Autoren raten daher, die Anzahl der in situ belassenen NSD anhand der im Resektat ersichtlichen NSD zu bestimmen [87]. Kritisch ist dies jedoch dahingehend zu betrachten, dass nicht immer vollständig exzidierte NSD nachzuweisen sind, sondern ggf. lediglich Anteile der NSD, welches ebenfalls zu einem postoperativen Hypoparathyreoidismus führen kann, wie die vorliegende Studie darlegt.

Bai et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse von insgesamt 35 inkludierten Studien die Risikofaktoren und das Outcome von akzidentiellen Parathyreoidektomien im Rahmen von Thyreoidektomien und ermittelten eine Inzidenz der unbeabsichtigten NSD-Exzisionen von 2,9-31,0 % mit einer Gesamtinzidenz vom 12 % [93]. In der vorliegenden Studie wurde in 21,1 % der Resektate histologisch NSD-Gewebe nachgewiesen, dies entspricht einer verhältnismäßig hohen Rate. Ungeachtet dessen, ist eine akzidentielle Parathyreoidektomie nicht grundsätzlich vermeidbar, da intrathyreoidale Lagen der NSD möglich sind [47], [93]. Wie Bai et al. beschrieben, lagen in 2,2-50,0 % der histologisch untersuchten Präparate intrathyreoidale NSD vor [93].

Die selektive Autotransplantation ist ein weit verbreitetes Verfahren zum Erhalt akzidentell exzidierter und devaskularisierter NSD. Ob diese Methode einem postoperativen Hypoparathyreoidismus vorbeugen kann, ist aktuell noch unklar und wird kontrovers diskutiert [75]. In einigen Studien konnte festgestellt werden, dass eine Autotransplantation im Rahmen von

Schilddrüseneingriffen oftmals mit einer transient verminderten NSD-Funktion einhergeht, jedoch eine permanente NSD-Unterfunktion vermieden werden kann [31], [43], [54], [57], [88], [95]. So legten Qin et al. in ihrer Metaanalyse ebendiese Erkenntnisse dar: das Risiko für eine passagere Hypokalzämie war durch eine Autotransplantation zwar signifikant um das 1,93-fache erhöht, allerdings war die Autotransplantation nicht mit einer permanenten Hypokalzämie assoziiert [43]. Bei Thomusch et al. entwickelten von 120 untersuchten Patienten mit Autotransplantation ca. 15 % (18 Patienten) einen transienten Hypoparathyreoidismus, jedoch benötigte keiner dieser Patienten nach 6 postoperativen Monaten eine Kalzium- oder Vitamin D-Substitution. Dementsprechend erlitt kein einziger der untersuchten Patienten einen permanenten Hypoparathyreoidismus [54].

Manzini et al. führten in den Jahren 2011 bis Juli 2014 bei 44,9 % aller Thyreoidektomien Autotransplantationen durch, mit der Folge eines transienten Hypoparathyreoidismus bei 30,7 % und eines permanenten Hypoparathyreoidismus bei 3,6 % der operierten Patienten. In den Folgejahren, Juli 2014 bis Juni 2017, wurde daraufhin die Zahl der Autotransplantationen reduziert, welches die Verminderung der Patientenanzahl mit passagerem (22 %) und permanentem (1 %) Hypoparathyreoidismus zur Folge hatte. [72]

In unserer Studie zeigte die Autotransplantation keine signifikante Erhöhung des Risikos für einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus ($p=0,066$), wobei im Vergleich mehr Patienten mit einer Autotransplantation (52,0 %) einen postoperativen Hypoparathyreoidismus entwickelten als Patienten ohne Autotransplantation (31,7 %). Aufgrund des geringen p-Wertes war hier mit einem gewissen Einfluss der Autotransplantation auf die Entstehung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus zu rechnen, auch wenn dieser nicht signifikant war. Hinzuweisen ist an dieser Stelle auf einen unserer Patienten, der trotz Autotransplantation einen permanenten Hypoparathyreoidismus entwickelte. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus ist entsprechend unserer Datenlage somit nicht sicher auszuschließen. Zu dieser Erkenntnis gelangten auch zahlreiche anderen Forschenden [53], [70], [72], [80], [92] wie z.B. Sitges-Serra et al. [70], in deren Studie die Prävalenz von Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus mit Autotransplantation um 3 % höher war als bei Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus ohne Autotransplantation.

In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse wurde bei 18 inkludierten Studien mit insgesamt 7.291 Patienten der Einfluss der Anzahl der autotransplantierten NSD auf die Entstehung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus erforscht. Es ergab sich ein signifikanter Einfluss von ein, zwei und drei autotransplantierten NSD auf die Entstehung eines transienten Hypoparathyreoidismus, wobei zwei oder drei reimplantierte NSD eine höhere Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus hervorriefen als die Reimplantation eines einzelnen Epithelkörperchens. Die Autotransplantation von zwei oder drei NSD ergab schließlich keine signifikanten Risikounterschiede. [88]

Insgesamt kann somit zur Vermeidung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus und insbesondere der permanenten Form zur strengen Indikationsstellung einer Autotransplantation geraten werden. Bei akzidentiellen Parathyreoidektomien ist jedoch die Autotransplantation die einzige Möglichkeit zum Erhalt der entfernten NSD.

Eine dunkle Verfärbung der NSD als Hinweis auf eine Durchblutungsstörung und Indikation zur Autotransplantation ist in jeder operativen Situation kritisch zu hinterfragen, da bei dunkel verfärbten NSD auch lediglich eine vorübergehende Abflussbehinderung der venösen Drainage vorliegen oder ein subkapsuläres Hämatom eine regelrecht kolorierte, funktionsfähige NSD verschleiern kann. Kuhel und Carew zeigten, dass von 17 devaskularisierten NSD lediglich fünf NSD überhaupt eine Farbveränderung aufzeigten. Dementsprechend sind auch nicht alle devaskularisierten NSD intraoperativ sofort zu erkennen. [96]

So steht der sichere Erhalt der NSD in situ und die vorsichtige Präparation weiterhin im Vordergrund. Ob die Funktion eines reimplantierten Epithelkörperchens wieder vollständig hergestellt werden kann, ist aktuell nicht sicher bestätigt [80], [88].

Verschiedene Studien haben den Zusammenhang zwischen einem schweren Schilddrüsenresektat und dem Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus untersucht [55], [57], [72], [89], [97]. Bei einigen Studien wurde festgestellt, dass Patienten mit einem schweren Schilddrüsenresektat signifikant häufiger von einer NSD-Unterfunktion betroffen waren. Unter anderem die Studie von Hallgrimsson et al., welche 1.157 operierte Patienten mit Mb. Basedow analysierte, belegte dies [97]. Das Resektatgewicht steigerte auch in der univariaten Regressionsanalyse der vorliegenden Studie das Risiko für einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus signifikant ($p=0,037$), was in der multiplen logistischen Regression nicht untermauert werden konnte. Somit ist das gesteigerte Risiko durch ein erhöhtes Resektatgewicht eher in anderen Ursachen zu suchen, z.B. in einer präoperativen Hyperthyreose, die zu einer Vergrößerung der Schilddrüse führen kann.

Die Einteilung der Patienten entsprechend des Resektatgewichts in < 100 g und ≥ 100 g ergab in der univariaten Analyse kein signifikantes Ergebnis ($p=0,241$). Um hier ein signifikantes Ergebnis zu erhalten, hätte dementsprechend ein anderer Grenzwert gewählt werden müssen. Die Patienten mit permanenter NSD-Unterfunktion neigten zudem zu schwereren Schilddrüsen, im Mittel lag das Resektatgewicht ca. 20 g höher im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Weitere wissenschaftliche Arbeiten wie die von Edafe et al. [55] und Dedivitis et al. [89] zeigten insbesondere ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung eines permanenten Hypoparathyreoidismus.

Die histologisch nachgewiesene Hashimoto-Thyreoiditis stellte in dieser Studie keinen signifikanten Risikofaktor dar ($p=0,559$). Untermuert wird dies durch gleichgesinnte Ergebnisse anderer wissenschaftlicher Arbeiten [30], [43], [51], [72]. Abweichend hierzu ergaben die Untersuchungen von Dedivitis et al. eine Assoziation der Thyreoiditis mit dem steigenden Risiko eines permanenten Hypoparathyreoidismus [89]. In unseren Daten war unter den Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus kein Patient mit Hashimoto-Thyreoiditis zu finden.

5.1.4 Biochemische Einflussfaktoren

In weiteren wissenschaftlichen Arbeiten wurde auch der Zusammenhang des präoperativ gemessenen Blutkalziumspiegels mit dem postoperativen Hypoparathyreoidismus untersucht [29], [30], [57], [65], [69], [76], [78]. Entgegen unseren Ergebnissen ($p=0,162$) bestätigte sich in einigen Studien der präoperative Kalziumspiegel als ein signifikanter Risikofaktor [29], [30], [57], [69]. Bei Ru et al. zeigte sich präoperativ ein durchschnittlicher Blutkalziumspiegel von $2,40 \pm 0,08$ mmol/l und am ersten postoperativen Tag von $2,23 \pm 0,12$ mmol/l. Mit $p<0,001$ konnte ein signifikanter Einfluss des präoperativen Kalziumspiegels auf den transienten Hypoparathyreoidismus nachgewiesen werden, jedoch ohne signifikanten Einfluss auf den permanenten Hypoparathyreoidismus [69]. Erbil et al. [78] und Del Rio et al. [76] konnten dahingehend jedoch keinen signifikanten Risikounterschied aufzeigen.

Die erwähnten Studien sind aufgrund stark variierender Studiendesigns untereinander jedoch nur eingeschränkt vergleichbar. Z.B. untersuchten Ru et al. [69] überwiegend Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, Kakava et al. [30] inkludierten nur Frauen in ihre Studie und bei Díez et al. [57] handelte es sich um eine multizentrische Studie. Unklar bleibt in manchen Studien weiterhin, zu welchem Zeitpunkt präoperativ der Kalziumspiegel abgenommen wurde.

Inwieweit ein präoperativer Vitamin D-Mangel zu einem postoperativen Hypoparathyreoidismus beiträgt, ist derzeit unklar [98]. Um postoperativ eine optimale Kalziumabsorption zu gewährleisten, wird jedoch empfohlen eine präoperative Vitamin D-Defizienz zu behandeln [31]. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem präoperativen Vitamin D-Mangel und einem laborchemischen Hypoparathyreoidismus ergab sich im Rahmen unserer Studie nicht ($p=0,524$). Untermuert wird das Ergebnis durch die Studie von Manzini et al. [72]. Dabei zeigte sich bei Patienten mit schwerem präoperativem Vitamin D-Mangel (< 10 ng/ml) zwar ein (nicht signifikanter) Trend zu einem höheren Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus, ein permanenter Hypoparathyreoidismus konnte jedoch nicht vorhergesagt werden. Auch ein hoher präoperativer Vitamin D-Spiegel konnte einen permanenten Hypoparathyreoidismus nicht verhindern [72].

Demgegenüber stehen einige Studien mit konträren Resultaten [55], [78], [98], [99]. Vibhata-vata et al. sahen in einem präoperativen Vitamin D-Mangel einen unabhängigen Risikofaktor in Bezug auf eine signifikante und symptomatische Hypokalzämie bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperationen [99]. Entsprechend der ROC eignete sich ein präoperativer 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel von $< 19,6$ ng/ml ($=49$ nmol/l) mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 70 % am besten zur Vorhersage einer signifikanten Hypokalzämie [99]. Erbil et al. konnten sogar ein 28-fach erhöhtes Risiko für eine postoperative Hypokalzämie bei Patienten mit präoperativem 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel von < 15 ng/ml ($=37,5$ nmol/l) feststellen [78].

Die prophylaktische Gabe von Kalzium und Vitamin D prä- und postoperativ wird aktuell noch diskutiert. In einer Metanalyse, in der zehn Studien mit insgesamt 1.620 Probanden untersucht wurden, konnte festgestellt werden, dass die prophylaktische postoperative Gabe von Kalzium das Risiko einer Hypokalzämie signifikant reduzieren und dieser Effekt durch die zusätzliche Gabe von Vitamin D verstärkt werden kann. Auch der Bedarf einer intravenösen Kalziumsubstitution konnte somit gesenkt werden [81]. In einer weiteren Studie von Uruno et al. zeigten sich nach einer intravenösen Gabe von Kalzium 3-8 h nach der Operation signifikant höhere Serumkalziumspiegel bei den Probanden, ohne einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den PTH-Spiegel des ersten postoperativen Tages zu bewirken [100]. Die Prävalenz von Taubheitsgefühlen und/ oder Tetanien am ersten postoperativen Tag war bei Patienten mit prophylaktischer Kalziumsubstitution signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Die prophylaktische Kalziuminfusion reduzierte die Prävalenz der Tetanien von 8,6 % auf 2,1 %. Somit kann eine prophylaktische intravenöse Kalziumsubstitution die Entwicklung einer symptomatischen Hypokalzämie senken und die Besorgnis der Patienten vor hypokalzämischen Symptomen lindern [100].

Kannan et al. analysierten in ihrer Studie den Einfluss einer präoperativen prophylaktischen Gabe von Vitamin D auf den permanenten Hypoparathyreoidismus. Eine Woche vor der totalen Thyreoidektomie wurden 300.000 IU Cholecalciferol verabreicht. 8,5 % aller Patienten entwickelten eine permanente NSD-Unterfunktion, 5,3 % der Cholecalciferol-Gruppe und 11 % der Kontrollgruppe. Das Ergebnis war nicht signifikant. [71]

Zu bedenken ist bei einer prophylaktischen Gabe von Kalzium und Vitamin D das Risiko einer Hyperkalzämie bei Patienten mit normwertigen Kalziumspiegeln sowie das Auftreten von möglichen renalen Beeinträchtigungen durch eine Übertherapie [31]. Des Weiteren wird der physiologische Feedbackmechanismus zur PTH-Sekretion unterdrückt und kann somit sogar einen Risikofaktor für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus darstellen [49].

Ein weiterer, eher selten untersuchter biochemischer Faktor stellt die präoperative Hyperthyreose dar. Palmhag et al. verglichen im retrospektiven Teil ihrer Studie 243 Patienten mit Hyperthyreose mit 123 Patienten mit hormonell inaktiver Struma. Die Prävalenz des Hypoparathyreoidismus am ersten postoperativen Tag lag bei 30 % zu 20 % in den jeweiligen Gruppen und ergab einen signifikanten Risikounterschied [50]. In unserer Studie konnte sogar bei 55,2 % der Patienten mit präoperativer Hyperthyreose und bei 29,2 % der Patienten mit Euthyreose ein laborchemischer Hypoparathyreoidismus festgestellt werden ($p=0,015$). Die genaue Ursache ist nicht eindeutig geklärt, allerdings könnte dies darauf zurückzuführen sein, dass eine Schilddrüse bei Hyperthyreose tendenziell vergrößert ist und eine sehr gute Durchblutung aufweist. Dies kann zu äußerst anspruchsvollen Operationen führen [76]. Die multiple logistische Regressionsanalyse der vorliegenden Studie zeigte jedoch, dass eine präoperative Hyperthyreose ein unabhängiger Risikofaktor ist.

Der präoperative Kreatininspiegel war in der vorliegenden Studie nicht mit einer postoperativen NSD-Unterfunktion assoziiert ($p=0,280$). Analog hierzu konnten auch Erbil et al. [78] und Edafe et al. [55] keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den genannten Variablen erkennen, was unsere Ergebnisse dahingehend bekräftigt.

5.2 Prädiktion und Management

Neben den Risikofaktoren liegt auch die korrekte Vorhersage des postoperativen Hypoparathyreoidismus bezüglich der Prädiktoren, der bestmöglichen Zeitpunkte zu deren Bestimmung und die optimalen Grenzwerte im Fokus aktueller und vergangener wissenschaftlicher Arbeiten. Diese zielen darauf ab einen Hypoparathyreoidismus frühzeitig zu erkennen, um einer klinischen Symptomatik vorzubeugen und die Dauer und Kosten des Krankenhausaufenthaltes zu reduzieren. [89]

In früheren Studien wurde angenommen, dass das Serumkalzium, welches in den ersten 24 h nach der Operation gemessen wurde, einen guten Prädiktor für den postoperativen Hypoparathyreoidismus darstellt [101], [102]. Über die Zeit wurden weitere Parameter wie das PTH, das Magnesium und Phosphat oder die hypokalzämische Symptomatik auf ihren prädiktiven Wert hin untersucht. Auch die Kombination aus mehreren Parametern wurde überprüft. Die jüngere Literatur liefert Hinweise darauf, dass das PTH, gemessen innerhalb der ersten 24 h postoperativ, ein starker prädiktiver Parameter ist [32], [49], [53], [55], [65].

Asari et al. untersuchten in einer prospektiven Studie mit 170 Patienten die Hypothese, dass die Kombination aus der Messung des iPTH und des Serumkalziums nützlich ist, um einen postoperativen Hypoparathyreoidismus mit minimalem laborchemischem Aufwand sowie geringen Kosten vorherzusagen. Die Messung des iPTH 24 h nach der Operation in

Kombination mit dem Serumkalziumspiegel des zweiten postoperativen Tages konnte den postoperativen Hypoparathyreoidismus mit hoher Sensitivität (96,3 %), Spezifität (96,1 %) und hohem positiv prädiktivem Wert (86,0 %) vorhersagen. Der beste Cut-off des iPTH lag bei 15 pg/ml mit einer Sensitivität von 88,0 % und einer Spezifität von 92,0 % bei der alleinigen Vorhersage durch das iPTH am ersten postoperativen Tag. Das Serumkalzium des ersten postoperativen Tages als alleiniger Prädiktor sagte bei einem Cut-off von 2,1 mmol/l lediglich mit einer Sensitivität von 18,6 % und einer Spezifität von 96,1 % den postoperativen Hypoparathyreoidismus vorher. Bereits am zweiten postoperativen Tag stiegen die Sensitivität und Spezifität des Serumkalziums bis hin zu einer maximalen Sensitivität von 72,1 % und einer maximalen Spezifität von 92,9 % am dritten postoperativen Tag. Der optimale Cut-off lag hier bei 1,9 mmol/l. [53]

Das Konzept einer alleinigen Vorhersage durch das Serumkalzium würde daher mit einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer, gesteigerten Kosten und zusätzlichen Blutentnahmen einhergehen [32]. Außerdem sollte bei Hinweisen auf einen postoperativen Hypoparathyreoidismus so früh wie möglich eine Substitutionstherapie mit Kalzium und Vitamin D begonnen werden, sodass nachfolgend eine korrekte Vorhersage durch das Serumkalzium nur eingeschränkt möglich wäre.

In einer weiterführenden Studie von Selberherr et al. wurde ein Kollektiv von 237 Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen nach totalen Thyreoidektomien untersucht [67]. Der iPTH-Spiegel des ersten postoperativen Tages konnte die Funktion der NSD sehr gut und schon frühzeitig auch unabhängig vom Serumkalzium voraussagen. In ≥ 99 % der Fälle konnte die postoperative NSD-Funktion durch das iPTH am Morgen des ersten postoperativen Tages korrekt vorhergesagt werden. Der am ersten postoperativen Tag gemessene Kalziumspiegel allein korrelierte kaum mit der Prognose zur Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. [32], [67]

Ähnliche Ergebnisse spiegelten sich in der vorliegenden Studie wider. Es konnten signifikante Assoziationen zwischen dem PTH und dem Serumkalzium, welche am ersten postoperativen Tag gemessen wurden, mit dem laborchemischen Hypoparathyreoidismus festgestellt werden. Der prädiktive Wert des PTH war deutlich stärker ausgeprägt als der des Serumkalziums. Anhand der ROC-Kurven wurde ersichtlich, dass beide Parameter Prädiktoren für den laborchemischen Hypoparathyreoidismus darstellen, wobei das PTH eine sehr viel genauere Vorhersage treffen konnte und das Serumkalzium trotz seiner höheren Effektstärke eine untergeordnete Rolle spielte. Beide Parameter konnten unabhängig voneinander den postoperativen Hypoparathyreoidismus vorhersagen, auch wenn diese miteinander korrelierten. Der Zusammenhang beider Parameter war nur schwach ausgeprägt. Dies bestätigte sich auch in den Untersuchungen von Lombardi et al., die ebenfalls einen signifikanten, aber schwach ausgeprägten Zusammenhang zwischen dem am ersten postoperativen Tag gemessenen

Serumkalzium und dem iPTH, welches 4 h nach der Operation gemessen wurde, feststellen konnten [94].

Eine pathophysiologische Erklärung für die bessere frühpostoperative Vorhersagekraft des PTH liegt in dem verzögerten Abfall der Kalziumkonzentration nach Absinken des PTH-Spiegels mit dem Tiefpunkt nach erst 24-72 h nach dem Eingriff [31], [32]. Wie Tabelle 13 in Kapitel 4.5.2 untermauert, hatten acht Patienten mit einem PTH-Spiegel von < 15 pg/ml am ersten postoperativen Tag noch normwertige Serumkalziumwerte. Da außerdem die Halbwertszeit des PTH lediglich 3-5 min beträgt, führt eine Beeinträchtigung der NSD-Funktion schon frühzeitig zu einem Abfall der PTH-Konzentration im Blut [31], [94]. Daher erscheint es schlüssig, dass Risikopatienten mit Hilfe des PTH-Spiegels früher erkannt werden können als durch den Serumkalziumspiegel. Des Weiteren reflektiert der Serumkalziumspiegel den Hydratationszustand des Patienten und weist dynamische Veränderungen durch andere Einflussfaktoren auf. Er ist somit deutlich anfälliger als der PTH-Spiegel. Ein unbehandelter Hypoparathyreoidismus führt letztlich jedoch immer zu einer Hypokalzämie, auch wenn diese erst Stunden bis Tage später auftreten kann [31].

Auch wenn das Serumkalzium einen geringeren prädiktiven Wert für den postoperativen Hypoparathyreoidismus hat, ist eine Messung des Serumkalziumspiegels unverzichtbar. In der Studie von Barczyński et al. konnte gezeigt werden, dass eine frühe postoperative Überwachung der Serumkalziumkonzentration zur Identifizierung von Patienten mit dem Risiko einer postoperativen Hypokalzämie nützlich ist [103]. Daher empfehlen wir, wie auch andere Autoren, die zusätzliche Bestimmung des Serumkalziums nach totalen Thyreoidektomien [65], [94], [103].

Die am ersten postoperativen Tag gemessenen PTH- und Serumkalziumwerte konnten ebenfalls den permanenten Hypoparathyreoidismus vorhersagen. Während das PTH in unserer Analyse keine signifikante Assoziation ($p=0,100$) zum permanenten Hypoparathyreoidismus aufwies, deutete die hohe AUC von 0,935 jedoch darauf hin, dass der PTH-Spiegel ein ausgezeichneter Prädiktor für den permanenten Hypoparathyreoidismus ist. Das nicht signifikante Ergebnis könnte auf die sehr geringe Stichprobengröße in unserer Studie zurückzuführen sein. Im Gegensatz dazu zeigte das Serumkalzium ein signifikantes Ergebnis ($p=0,030$) und erwies sich ebenfalls als ein geeigneter prädiktiver Parameter. Entsprechend der errechneten AUCs konnte der permanente Hypoparathyreoidismus durch beide Parameter annähernd gleich gut vorhergesagt werden.

Von ähnlichen Ergebnissen berichteten Almquist et al., die in ihrer Forschungsarbeit mit 519 Patienten eine signifikante Assoziation zwischen dem am ersten postoperativen Tag gemessenen PTH und Kalzium mit einer permanenten NSD-Unterfunktion aufzeigen konnten [95]. Auch Wang et al. bestätigten, dass beide Parameter 24 h postoperativ das Auftreten

eines permanenten Hypoparathyreoidismus vorhersagen können [104]. Zudem postulierten Julián et al. [105] und Díez et al. [57] eine starke Assoziation zwischen dem PTH und dem permanenten Hypoparathyreoidismus. Im Gegensatz dazu kommen Kannan et al. in ihrer multizentrischen Studie zu dem Schluss, dass der PTH-Spiegel des ersten postoperativen Tages zwar einen Prädiktor für den postoperativen Hypoparathyreoidismus darstellt, jedoch nicht zur Prognose des permanenten Hypoparathyreoidismus beiträgt [71]. Die Datenlage bleibt dementsprechend weiterhin kontrovers.

Aktuell gibt es keinen allgemeingültigen Konsensus hinsichtlich des optimalen Zeitpunktes zur Bestimmung der PTH-Konzentration für die frühpostoperative Prädiktion [43], [103]. Der frühestmögliche Zeitpunkt wäre eine intraoperative Messung des PTH-Spiegels. Eine intraoperative PTH-Messung ist zur Vorhersage des postoperativen Hypoparathyreoidismus trotz der geringen Halbwertszeit jedoch weniger zu empfehlen, wie in der Metaanalyse von Nagel et al. verdeutlicht wird [49]. Im Rahmen von 13 Studien erfolgte der direkte Vergleich zwischen intra- und postoperativen PTH-Messungen. Die Autoren von acht Studien mit insgesamt 652 Patienten bestätigten die postoperative PTH-Messung als eine sensitivere und spezifischere Methode einen Hypoparathyreoidismus vorherzusagen als eine intraoperative PTH-Messung. Die Sensitivität und Spezifität der intraoperativen PTH-Bestimmung lagen mit 80 % und 92 % unter der Sensitivität und Spezifität der postoperativen PTH-Messung mit 87 % und 95 % [49]. Belegt wird dies in der Studie von Barczyński et al., in der ein Vergleich zwischen einer intraoperativen iPTH-Messung bei Hautnaht und einer Messung 4 h nach der Operation aufgestellt wurde. Es zeigte sich, dass die Bestimmung der iPTH-Konzentration mit einem Cut-off von 10 pg/ml 4 h postoperativ mit der höchsten Genauigkeit eine Hypoparathyreoidismus-assoziierte Hypokalzämie vorhersagen konnte. [103]

Darüber hinaus wurde in mehreren Forschungsarbeiten der optimale postoperative Zeitpunkt zur Bestimmung der PTH-Konzentration untersucht, welcher in der Literatur zwischen 10 min bis hin zu 24 h nach der Operation variiert [31], [43]. In der Metaanalyse von Nagel et al. mit 21 Artikeln lagen die untersuchten Zeitpunkte zwischen 1 h und 6 h bis zu 24 h postoperativ und innerhalb des ersten postoperativen Tages. Insgesamt ergab sich kein bestimmter Zeitpunkt innerhalb eines Tages nach dem Eingriff, der für eine PTH-Bestimmung empfohlen werden konnte [49]. Selberherr et al. verifizierten die Messung des PTH-Spiegels am ersten postoperativen Morgen (12-24 h) als optimalen Zeitpunkt zur Prädiktion einer NSD-Unterfunktion [67]. Da eine postoperative Beobachtung der Patienten aufgrund von möglichen Nachblutungen ohnehin über 24 h empfohlen ist, erschien den Autoren dieser Zeitpunkt als geeignet [32]. Anhand der vorliegenden Studie bestätigte sich, dass eine Messung des PTH-Spiegels innerhalb des ersten postoperativen Tages, einer genauen Zeitangabe unerheblich, als prädiktiver Parameter geeignet ist.

Angesichts der Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit verschiedener PTH-Tests und der geringen Halbwertszeit des PTH wurde in der Literatur auch der perioperative PTH-Abfall überprüft, um eine Manifestation des postoperativen Hypoparathyreoidismus vorherzusagen [49], [94]. Laut Hermann fällt die PTH-Sekretion im Rahmen von beidseitigen Schilddrüsenoperationen durchschnittlich auf zwei Drittel des ursprünglichen Wertes ab [80]. In der Metaanalyse von Nagel et al. variierte die relative PTH-Reduktion zwischen 19,4-88,0 % [49]. Eine mögliche Ursache wurde hierbei in den unterschiedlichen Zeitpunkten der perioperativen PTH-Messungen, abhängig von der jeweiligen Studie, erkannt. Die Metaanalyse ergab einen PTH-Abfall von > 70 % nach der Operation als prädiktiven Faktor zur Vorhersage eines postoperativen Hypoparathyreoidismus [49]. Barczyński et al. betrachteten den perioperativen PTH-Abfall als Prädiktor kritisch. Ein perioperativer iPTH-Abfall konnte nur mit wesentlich geringerer Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit eine Hypoparathyreoidismus-assoziierte Hypokalzämie vorhersagen, als eine einzelne Messung des iPTH 4 h postoperativ [103]. Der perioperative PTH-Abfall als Prädiktor ist folglich nur mit Einschränkungen anzuwenden. Neben den physiologischen Schwankungen könnten auch andere Faktoren wie der präoperative Vitamin D-Spiegel einen Einfluss auf den relativen PTH-Abfall haben [49].

Entsprechend der jüngsten Ergebnisse und dem derzeitigen Stand der Wissenschaft ist somit eine einzelne Messung der PTH-Konzentration am ersten postoperativen Tag zur frühpostoperativen Prädiktion einer intraoperativen PTH-Messung und einer Vorhersage durch einen perioperativen PTH-Abfall vorzuziehen. Dies erlaubt eine zügige Einleitung der Substitutionstherapie zur Vermeidung einer konsekutiven Hypokalzämie und deren Symptomen.

Die optimalen Grenzwerte zur Einleitung einer Substitutionstherapie divergieren in der Literatur jedoch enorm. So wurden in der Metaanalyse von Nagel et al. in 81 Studien 40 unterschiedliche PTH-Grenzwerte als zuverlässige Prädiktoren erklärt [49].

Kakava et al. deklarierten einen PTH-Cut-off von 9,4 pg/ml mit einer Sensitivität von 84,9 % und einer Spezifität von 71,4 % als einen guten frühpostoperativen Vorhersagewert [30]. Wohingegen Palmhag et al. einen Cut-off von 1,1 pmol/l (=10,37 pg/ml) als optimalen Grenzwert bezeichneten. Mit einer AUC von 0,887 bestätigte sich zudem das PTH, welches 2 h nach dem Eingriff gemessen wurde, als starker Prädiktor [50]. In den vorliegenden Daten konnte der postoperative Hypoparathyreoidismus bei einem Cut-off von 14,56 pg/ml am besten vorhergesagt werden. Die maximale Sensitivität und Spezifität lagen bei 97,8 % und 92,8 %. Mögliche Erklärungen für die divergierenden Grenzwerte in der Literatur stellen zum einen die unterschiedlichen Analyseverfahren des PTH je nach Institution dar, zum anderen sind wiederum die uneinheitlichen Abnahmezeitpunkte zu diskutieren [106].

Oftmals wurden in Forschungsarbeiten auch die Cut-offs der jeweiligen PTH-Assays von < 15 pg/ml und < 10 pg/ml getestet und konnten die Entwicklung einer NSD-Unterfunktion mit

hoher Sensitivität und Spezifität voraussagen [53], [67], [94], [103]. Selberherr et al. bestätigten dies mit einer Sensitivität für das iPTH von < 15 pg/ml und < 10 pg/ml von jeweils 100 % und 83 % sowie einer Spezifität von 92 % und 99 % [67]. Auch in der vorliegenden Arbeit konnten diese Grenzwerte hohe Sensitivitäten und Spezifitäten erzielen. Zusammenfassend konnte außerdem eine Metaanalyse zeigen, dass beide Grenzwerte zur Vorhersage des Hypoparathyreoidismus geeignet sind [49].

Meist lagen die errechneten Cut-offs für die Vorhersage des permanenten Hypoparathyreoidismus in der Literatur unterhalb einer Grenze von 10 pg/ml. So identifizierten Song et al. Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen permanenten Hypoparathyreoidismus anhand eines Cut-offs von $\leq 9,8$ pg/ml 24 h nach der Operation mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 57,6 % [87]. Bei Canu et al. entwickelte kein Patient mit einem iPTH-Spiegel von $\geq 6,3$ pg/ml am ersten postoperativen Tag einen permanenten Hypoparathyreoidismus [64]. In einer weiteren Studie konnte eine permanente NSD-Unterfunktion bei einem Grenzwert von $> 5,8$ pg/ml ausgeschlossen werden [105]. Wang et al. zeigten, dass das iPTH 24 h postoperativ ein sehr starker Prädiktor ist und den permanenten Hypoparathyreoidismus mit einem optimalen Grenzwert von $\leq 3,15$ pg/ml vorhersagen kann [104]. Anhand der vorliegenden Daten konnte ein permanenter Hypoparathyreoidismus am besten bei einem Cut-off von 7,93 pg/ml mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 85,7 % vorhergesagt werden, womit dieser Grenzwert zwischen den in der Literatur angegebenen Cut-offs liegt. Da die Fallzahlen hierbei sehr gering ausfielen, ist in einer weiterführenden Studie zu überprüfen, inwiefern diese Daten auf die Grundgesamtheit übertragbar sind.

Des Weiteren konnte in der vorliegenden Studie das Serumkalzium des ersten postoperativen Tages annähernd gleich gut wie das PTH einen permanenten Hypoparathyreoidismus vorhersagen. Der optimale Grenzwert lag hier bei 1,98 mmol/l mit 100 % Sensitivität und 85,7 % Spezifität. Eine ähnlich hohe Sensitivität (100 %) und Spezifität (63 %) erhielt Wang et al., wobei hier der entsprechende Grenzwert bei 2,03 mmol/l lag [104]. In dieser Studie konnte allerdings im Gegensatz zu unseren Resultaten die iPTH-Konzentration den permanenten Hypoparathyreoidismus etwas besser vorhersagen als die Serumkalziumkonzentration. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ist ggf. die postoperative, prophylaktische Gabe von 1,5 g Kalzium bei Wang et al. [104].

Neben den laborchemischen Parametern hat auch das Auftreten einer hypokalzämischen Symptomatik einen prädiktiven Wert für den postoperativen Hypoparathyreoidismus. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur bisher selten erforscht. In den vorliegenden Daten war die hypokalzämische Symptomatik signifikant ($p < 0,001$) mit dem Auftreten eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus assoziiert und kann aufgrund der großen Effektstärke sowie des engen Konfidenzintervalls als starker und präziser Prädiktor verstanden werden. Das

Risiko einen laborchemisch Hypoparathyreoidismus zu entwickeln war bei Patienten mit hypokalzämischer Symptomatik 22,6-fach erhöht. Darüber hinaus konnte die hypokalzämische Symptomatik sowohl durch das PTH als auch das Serumkalzium des ersten postoperativen Tages entsprechend der AUC etwa gleichwertig vorhergesagt werden. Im Gegensatz dazu ermittelten Bashir et al. den iPTH-Spiegel unmittelbar nach der Operation als einzigen Prädiktor für eine symptomatische Hypokalzämie, während der Kalziumspiegel 24 h nach der Operation keine signifikanten Unterschiede zeigte. Der optimale Cut-off lag hier bei 19,95 pg/ml mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 71,8 % [106]. In einer weiteren Studie, in der Patienten mit und ohne Symptomatik einer Hypokalzämie nach totalen Thyreoidektomien gegenübergestellt wurden, sagte eine PTH-Konzentration von 12,1 ng/l (=pg/ml) die Entwicklung einer Symptomatik mit einer Sensitivität von 93,7 % und einer Spezifität von 91,6 % vorher [107]. Auch Lombardi et al. verdeutlichten den prädiktiven Wert des iPTH, welches 4 h postoperativ gemessen wurde, in Bezug auf die Vorhersage der hypokalzämischen Symptomatik. Der optimale Grenzwert wurde bei < 10 pg/ml berechnet [94]. Dieses Resultat spiegelte sich auch in der Metaanalyse wider, in der ein Cut-off von < 10 pg/ml mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 90 % die Entwicklung von Symptomen vorhersagen konnte [49]. Der optimale Cut-off für das PTH in der vorliegenden Arbeit lag zwischen den genannten Grenzwerten bei 14,55 pg/ml, der des Serumkalziums bei 2,13 mmol/l. Die hypokalzämische Symptomatik spielte in der vorliegenden Arbeit jedoch bei der Prädiktion des permanenten Hypoparathyreoidismus keine Rolle ($p=0,997$). Allerdings erscheint das Ergebnis aufgrund einer sehr hohen Odds Ratio und den fehlenden Konfidenzintervallen fraglich. Zurückzuführen ist dies am ehesten auf die geringen Probandenzahlen der Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus.

Basierend auf den Ergebnissen unseres Patientenkollektivs ist die hypokalzämische Symptomatik neben den biochemischen Parametern ein weiterer relevanter Prädiktor. Sein prädiktiver Wert sollte insbesondere beim Management des postoperativen Hypoparathyreoidismus nicht unterschätzt werden. Im Unterschied zu den biochemischen Prädiktoren ist die hypokalzämische Symptomatik ein direkter klinischer Indikator, der die aktuelle Befindlichkeit des Patienten reflektiert. Die biochemischen Marker geben indes lediglich indirekte Hinweise über den aktuellen Zustand des Patienten. Die hypokalzämische Symptomatik ist daher in der unmittelbaren therapeutischen Entscheidungsfindung ein tragendes Element.

5.3 Diskussion der klinikinternen Standard Operating Procedure (SOP)

Die klinikinterne SOP der Universitätsmedizin Rostock (siehe Kapitel 3.3) wird zum Management von Patienten nach Schilddrüseneingriffen herangezogen. Diese basiert auf dem am ersten postoperativen Tag bestimmten PTH-Spiegel, welcher sich, wie auch in unserer Studie belegt werden konnte, als starken Prädiktor für den postoperativen Hypoparathyreoidismus herauskristallisiert hat. Die klinikinterne SOP kann vorerst beibehalten werden, wie im Nachfolgenden erläutert wird.

Da ein innerhalb des Referenzbereiches von 15-65 pg/ml liegender PTH-Spiegel an der Universitätsmedizin Rostock als normwertig gilt, wird lediglich bei Auftreten einer hypokalzämischen Symptomatik oder einer laborchemischen Hypokalzämie eine Kalziumsubstitution etabliert. Unterschreitet der frühpostoperativ gemessene PTH-Wert den laborspezifischen Referenzbereich, wird eine Behandlung mit Kalzium und Calcitriol eingeleitet. Liegt ein PTH-Wert von < 10 pg/ml vor, wird eine intensivisierte Substitutionstherapie begonnen.

Gleichfalls gingen Selberherr et al. anhand ihrer Daten davon aus, dass Patienten mit einem normwertigen PTH-Spiegel (Referenzbereich 15-65 pg/ml) eine regelrechte NSD-Funktion besitzen und verzichteten daher auf eine Kalzium- und/ oder Vitamin D-Substitution [67]. Lag der PTH-Spiegel unter einer Schwelle von 10 pg/ml, so wurde von einer NSD-Unterfunktion ausgegangen und eine Substitutionstherapie mit Kalzium und Calcitriol entsprechend ihres Standardprotokolls begonnen. Ein PTH-Spiegel von 10-15 pg/ml wurde als „Grauzone“ beschrieben, da die Entwicklung der NSD-Funktion ungewiss blieb. Im Folgenden wurden Patienten dieser Gruppe entweder nach dem Standardprotokoll substituiert und aus dem Krankenhaus entlassen oder erhielten keine medikamentöse Therapie mit anschließender Messung des PTH-Wertes am zweiten postoperativen Tag. Zehn Patienten in dieser Gruppe hatten bereits am zweiten postoperativen Tag normwertige PTH-Spiegel, benötigten keine Therapie und konnten entlassen werden. Patienten, deren PTH-Spiegel unverändert in der „Grauzone“ lag, erhielten eine Substitutionstherapie entsprechend des Standardprotokolls. [32], [67]

In der vorliegenden Studie lag der optimale PTH-Cut-off zur Prädiktion des laborchemischen Hypoparathyreoidismus entsprechend der maximalen Sensitivität (97,8 %) und Spezifität (92,8 %) bei 14,56 pg/ml. Da der Cut-off von 15 pg/ml lediglich eine leicht verminderte Sensitivität (95,7 %) und Spezifität (92,7 %) mit trotzdem sehr gutem Ergebnis aufwies, besteht die Möglichkeit, diesen Schwellenwert in der klinikinternen SOP beizubehalten. Außerdem konnte anhand der untersuchten Daten ein optimaler PTH-Grenzwert von 14,55 pg/ml zur Vorhersage einer hypokalzämischen Symptomatik errechnet werden. Zu deren Vermeidung sollte

ebenfalls eine Substitutionstherapie eingeleitet werden, was für die Beibehaltung des Grenzwertes von (gerundet) 15 pg/ml zur Einleitung einer Substitutionstherapie spricht.

Basierend auf den aktuell verfügbaren Daten und unter Beachtung der verschiedenen Referenzbereiche der jeweiligen Analyseverfahren vertritt auch die American Thyroid Association die Auffassung, dass ein postoperativer PTH-Spiegel < 15 pg/ml auf ein gesteigertes Risiko für einen akuten Hypoparathyreoidismus hinweist und somit die Einleitung einer effektiven Behandlung mit Kalzium und Vitamin D indiziert ist. Ein intensives Monitoring des Serumkalziumspiegels sowie eine Kalziumsubstitutionstherapie ist bei einer PTH-Konzentration von ≥ 15 pg/ml, gemessen ≥ 20 min nach der Operation, hingegen entbehrlich. [31]

Gleichermaßen empfiehlt die aktuell in Deutschland geltende S2k-Leitlinie „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“ die Initiierung einer oralen Kalzium- und Vitamin D-Substitution bei einem Serumkalziumwert von $< 2,0$ mmol/l in Kombination mit einem PTH-Wert von < 15 pg/ml oder einer symptomatischen Hypokalzämie. Die genannten laborchemischen Parameter sollen innerhalb der ersten 24 h nach dem Eingriff erhoben werden. [7]

Weiterhin ist der klinikinterne Leitfaden hinsichtlich des PTH-Cut-offs von 10 pg/ml als Indikator zu einer intensiveren Substitutionstherapie zu diskutieren. In einigen Studien, wie auch in der vorliegenden, bestätigte sich der PTH-Grenzwert von 10 pg/ml ebenfalls als ein guter Vorhersageparameter für den laborchemischen Hypoparathyreoidismus. Die entsprechende Spezifität (86,8 %) war in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu der Spezifität (92,8 %) des optimalen Cut-off etwas reduziert, die Sensitivität lag bei beiden Grenzwerten bei 97,8 %, was insgesamt für die Beibehaltung des Grenzwertes von 10 pg/ml spricht.

Zur Prädiktion des permanenten Hypoparathyreoidismus erwies sich an der Universitätsmedizin Rostock ein Cut-off von 7,93 pg/ml mit einer maximalen Sensitivität (100 %) und Spezifität (85,7 %) als optimal. Wenn man anhand des krankenhauseigenen Patientenkollektivs den Cut-off für die Vorhersage eines permanenten Hypoparathyreoidismus als Kriterium für eine intensivere Therapie heranziehen möchte, müsste der untere Grenzwert dementsprechend in der klinikinternen SOP angepasst werden. Zu berücksichtigen sind hierbei die geringen Fallzahlen der Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus, weshalb der errechnete Cut-off in einer Studie mit größeren Fallzahlen bestätigt werden sollte.

Die International Task Force überarbeitete mit 50 Experten die Guidelines des chronischen Hypoparathyreoidismus und veröffentlichte diese im Jahr 2022 [108]. Ein PTH-Spiegel von > 10 pg/ml 12-24 h postoperativ schließt nach Ansicht der Experten einen permanenten Hypoparathyreoidismus aus, wohingegen ein PTH-Spiegel von < 10 pg/ml in den ersten 12-24 h einen chronischen Hypoparathyreoidismus vorhersagen kann. Empfohlen wird initial eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D, die Notwendigkeit einer

Langzeitbehandlung besteht bei einem PTH-Spiegel von > 10 pg/ml allerdings nicht. Tritt eine Hypokalzämie in Anwesenheit einer nicht messbaren oder inadäquat geringen PTH-Konzentration nach mehr als 12 Monaten auf, so wird der postoperative Hypoparathyreoidismus als permanent definiert. Kann dieser unter der konventionellen Therapie nicht adäquat kontrolliert werden, besteht die Indikation zur Gabe eines Präparates mit einem rekombinanten PTH [108]. Wie bereits in Kapitel 5.2 erläutert wurde, liegen die optimalen PTH-Grenzwerte zur Prädiktion eines permanenten Hypoparathyreoidismus in der Literatur stets < 10 pg/ml. Dementsprechend wäre auch die Beibehaltung eines Cut-offs von 10 pg/ml zur Initiierung einer intensiveren Therapie gerechtfertigt.

Ob die klinikinterne SOP der Universitätsmedizin Rostock ein adäquates Substitutionsschema darstellt und ob eine intensivierte Therapie das Outcome einer permanenten NSD-Unterfunktion verbessert, muss in einer fortführenden Studie überprüft werden. Hinweise darauf, dass eine höhere Dosierung des Kalziums und Calcitriols zu einem verbesserten Outcome führt, lieferten bereits Sitges-Serra et al. [70].

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Bereits zu Beginn dieser Forschungsarbeit stellte sich heraus, dass es an einer allgemeingültigen Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus mangelt. Diese Uneinheitlichkeit erschwert vor allem die Vergleichbarkeit von Studien, was besonders eindrücklich an den stark schwankenden Inzidenzen zu erkennen ist. Des Weiteren stellt sie die Grundlage für den Prozess der Diagnosestellung und die Einleitung einer Therapie dar. Hierauf sowie auf weiteren prospektiven Studien basierend sollte in Zukunft eine allgemeingültige Leitlinie erstellt werden.

Weiterhin herrscht aktuell kein Konsensus über die tatsächlichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Sie variieren je nach Studie erheblich. In Metaanalysen lassen sich jedoch Tendenzen feststellen. Eine wichtige Erkenntnis der vorliegenden Studie ist, dass der Verbleib aller NSD in situ mit dem Erhalt einer intakten Perfusion die höchste Priorität besitzt. Denn nur so kann eine vollumfängliche Erholung der NSD-Funktion sichergestellt und einem postoperativen Hypoparathyreoidismus vorgebeugt werden. Intraoperative Methoden zur Detektion einer beeinträchtigten Blutversorgung sind Themen der aktuellen Forschung. Zur Visualisierung aller vier NSD wird derzeit jedoch nicht geraten. Vielmehr ist die aufmerksame Präparation der Schilddrüse sowie die anschließende Inspektion des Schilddrüsenresektats sinnvoll, um versehentliche NSD-Exzisionen zu bemerken. Auch wenn es zunehmend Hinweise darauf gibt, dass die Autotransplantation nicht vor einem permanenten Hypoparathyreoidismus schützen kann, so ist sie die einzige Möglichkeit

bereits exziiertes NSD-Gewebe in situ zu erhalten. Eine selektive Autotransplantation ist nicht empfehlenswert.

Zudem lässt die vorliegende Arbeit Schlüsse auf einen negativen Einfluss des Resektionsausmaßes auf die postoperative NSD-Funktion zu. Die Rate der Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus war bei durchgeführter Lymphadenektomie sowie gesteigertem Resektatgewicht erhöht, weshalb hier eine besonders vorsichtige Präparation zu empfehlen ist. Anhand der untersuchten Daten bestätigte sich eine verzögerte Entlassung der Patienten mit Hypoparathyreoidismus aus dem Krankenhaus. Eine präzise frühpostoperative Prädiktion der Komplikation ist zur zügigen Einleitung einer Therapie, Vermeidung von Symptomen und Reduzierung der Kosten entscheidend. Untermauert werden konnte die Bedeutsamkeit des PTH als ein geeigneter Prädiktor in der vorliegenden Studie, während der prädiktive Wert des Serumkalziumspiegels dem des PTH deutlich unterlag. Die Vorhersage war durch beide Parameter unabhängig voneinander möglich. Eine einzelne PTH-Messung am ersten postoperativen Tag reicht somit zur Prädiktion des postoperativen Hypoparathyreoidismus aus. Des Weiteren rückt der PTH-Grenzwert von 15 pg/ml immer mehr in den Vordergrund und wird zunehmend in Leitlinien integriert. Die in der Literatur angegebenen PTH-Cut-offs zur Vorhersage der permanenten Form unterschreiten alle eine Schwelle von 10 pg/ml. Zur Feststellung einer Hypokalzämie wird die Messung des Kalziumspiegels in Zukunft dennoch unverzichtbar sein. Die Rolle der hypokalzämischen Symptomatik als Vorhersageparameter sollte in weiteren prospektiven Studien erforscht werden, da ihr als Prädiktor möglicherweise eine größere Bedeutung zukommt, als zurzeit angenommen wird.

Die in der klinikinternen SOP verwendeten Grenzwerte zur Einleitung einer Therapie können nach eigenen Ergebnissen und nach deren Einordnung in den aktuellen Wissensstand vorerst beibehalten werden. Besteht der Wunsch den unteren Grenzwert von 10 pg/ml anhand des optimalen PTH-Cut-offs zur Vorhersage des permanenten Hypoparathyreoidismus entsprechend des krankenhauseigenen Patientenkollektivs anzupassen, so sollte in einer prospektiven Studie der vorliegende Grenzwert von 7,93 pg/ml bestätigt werden. Außerdem ist in einer fortführenden Studie zu überprüfen, ob das Substitutionsschema mittels Kalzium und Calcitriol mit den entsprechenden Dosierungen das Outcome eines permanenten Hypoparathyreoidismus verbessert.

Eine Stärke der aktuellen Studie liegt in dem gewählten Studien-Setting. Die Durchführung der Operationen erfolgte nicht durch Chirurgen aus einem hochspezialisierten endokrin-chirurgischen Zentrum, was eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse ausschließt. Aufgrund der unterschiedlichen Ausbildungsgrade der Operateure kann die alltägliche Praxis adäquat repräsentiert werden. Ein weiterer Vorteil ist in der Kontaktierung der Hausärzte und/ oder

Endokrinologen zu sehen, denn auf diese Weise konnte der Verlust von Follow-up-Daten reduziert und weitere Patienten einer zeitlichen Komponente des Hypoparathyreoidismus zugeordnet werden. Zudem ermöglicht der hohe prädiktive Wert des PTH die frühzeitige Risikoeinschätzung und ggf. die umgehende Initiierung einer Substitutionstherapie, ohne eine Übertherapie mit ihren schwerwiegenden Folgen zu generieren.

Als Limitation erwiesen sich die vergleichsweise niedrigen Probandenzahlen, insbesondere der Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus. Darüber hinaus sind die verfügbaren Daten durch das retrospektive Studiendesign limitiert. Zu beachten ist außerdem, dass die vorliegende Arbeit als single-center-Studie durchgeführt wurde und daher lediglich einen Teil der deutschen Krankenhäuser repräsentiert. Um eine landesweite Übertragung der Daten vornehmen zu können, ist die Durchführung einer Multi-center-Studie mit Integration spezialisierter und weniger spezialisierter Zentren erforderlich.

6 Zusammenfassung

Schilddrüseneingriffe zählen in Deutschland trotz sinkender Operationszahlen noch immer zu den häufigsten zervikalen Eingriffen. Der Paradigmenwechsel von subtotalen zu totalen Resektionsverfahren verringerte die Komplikationsraten nicht, wobei der postoperative Hypoparathyreoidismus eine häufig unterschätzte Herausforderung darstellt und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen kann.

In der vorliegenden Studie wurden die Inzidenz und die Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus sowie der prädiktive Wert von Parathormon (PTH), Serumkalzium und der hypokalzämischen Symptomatik untersucht. Die aktuell geltende klinikinterne Standard Operating Procedure (SOP) zum Management von Patienten nach Schilddrüsenoperationen an der Universitätsmedizin Rostock wurde anhand der errechneten Grenzwerte für das PTH diskutiert.

Definiert wurde der laborchemische Hypoparathyreoidismus mit einem Abfall des PTH-Spiegels < 15 pg/ml bei gleichzeitig normalem oder erniedrigtem Serumkalziumspiegel. Als permanent wurde er bezeichnet, wenn die Erniedrigung des PTH-Spiegels über 6 Monate hinaus bestand und eine Kalziumsubstitution weiterhin erforderlich war.

Insgesamt wurden von Januar 2016 bis Juni 2021 321 Schilddrüsenoperationen durchgeführt, von denen 185 Patienten eine ein- oder zweizeitige Thyreoidektomie erhielten. Es konnte eine Gesamtinzidenz des laborchemischen Hypoparathyreoidismus von 35,7 % festgestellt werden. 27,9 % der Patienten unterlagen einem passageren Ereignis, während 3,9 % der Patienten einen permanenten Hypoparathyreoidismus entwickelten. Bei weiteren 3,9 % blieb unklar, ob es sich um eine passagere oder permanente Form handelte.

Die univariate Regressionsanalyse zeigte, dass der histologische Nachweis von Nebenschilddrüsen (NSD)-Gewebe im Resektat, die präoperative Hyperthyreose, die Krankenhausverweildauer sowie das Resektatgewicht signifikante Risikofaktoren für einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus darstellen. Außerdem konnte sowohl bei Operationen mit Autotransplantation als auch mit Lymphadenektomie ein gehäuftes Auftreten eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus beobachtet werden. Die multivariate Analyse bestätigte das Vorliegen von NSD-Gewebe im Resektat und die präoperative Hyperthyreose als unbeeinflusste Risikofaktoren.

Sowohl das PTH als auch das Serumkalzium und die hypokalzämische Symptomatik konnten den laborchemischen Hypoparathyreoidismus vorhersagen. Das PTH erwies sich als der stärkste unabhängige biochemische Prädiktor mit einem optimalen Cut-off von 14,56 pg/ml und einer maximalen Sensitivität von 97,8 % und einer maximalen Spezifität von 92,8 %. Die Grenzwerte von 15 pg/ml und 10 pg/ml, wie sie in der klinikinternen SOP festgelegt sind, zeigten ebenfalls hohe Sensitivitäten und Spezifitäten und eigneten sich ebenfalls zur

Vorhersage. Während das PTH die präziseste biochemische Vorhersage ermöglicht, ergänzt die hypokalzämische Symptomatik das PTH als Prädiktor und bietet eine wichtige klinische Perspektive zur unmittelbaren therapeutischen Entscheidungsfindung.

Für die Prognose des permanenten Hypoparathyreoidismus waren PTH und Serumkalzium gleichermaßen geeignet. Hierbei lag der optimale PTH-Cut-off bei 7,93 pg/ml. Die hypokalzämische Symptomatik erwies sich in diesem Kontext als nicht signifikant.

Die klinikinterne SOP kann entsprechend der vorliegenden Ergebnisse und nach Einordnung in den aktuellen Forschungsstand zunächst beibehalten werden. Zur Integration des errechneten optimalen Cut-offs für den permanenten Hypoparathyreoidismus wird eine Validierung durch eine größere Patientenkohorte empfohlen.

Zusammenfassend liefert die Kombination aus klinischen und laborchemischen Parametern die beste Grundlage für eine umfassende Risikobewertung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit leisten einen weiteren Beitrag zur Verbesserung der prädiktiven Diagnostik und des perioperativen Managements des Hypoparathyreoidismus und bieten die Grundlage für zukünftige klinische Untersuchungen und weiterführende Forschung.

7 Literaturverzeichnis

- [1] D. K. Bartsch *et al.*, “Current Practice of Surgery for Benign Goitre—An Analysis of the Prospective DGAV StuDoQ[Thyroid Registry,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, no. 4, article number 477, Apr. 2019, Accessed: Jun. 06, 2022. [Online]. Available: doi: 10.3390/jcm8040477.
- [2] M. Maneck *et al.*, “Case volume and complications after thyroid gland surgery in Germany: an analysis of routine data from 48,387 AOK patients,” *Der Chirurg*, vol. 92, no. 1, pp. 40–48, Jan. 2021, doi: 10.1007/s00104-020-01191-x.
- [3] Statistisches Bundesamt (Destatis), “Gesundheit / Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) / Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung -,” 2009. Accessed: Jul. 17, 2024. [Online]. Available: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00022749
- [4] Statistisches Bundesamt (Destatis), “Gesundheit / Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) / Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller),” 2022. Accessed: Nov. 24, 2023. [Online]. Available: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00144855
- [5] T. J. Musholt *et al.*, “German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease,” *Langenbecks Archives of Surgery*, vol. 396, no. 5, pp. 639–649, Mar. 2011, doi: 10.1007/s00423-011-0774-y.
- [6] Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie [DGAV], “S2k-Leitlinie ‘Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen’, AWMF-Registernummer: 088-002 (Version 09.11.2012),” 2012, *AWMF online*. Accessed: Jul. 17, 2024. [Online]. Available: https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf
- [7] Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie [DGAV], “S2k-Leitlinie ‘Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen’, AWMF-Registernummer: 088-007 (Version 05.12.2021),” 2021, *AWMF online*. Accessed: Aug. 30, 2022. [Online]. Available: https://register.awmf.org/assets/guidelines/088-007l_S2k_operative_Therapie_benigner_Schilddruesenerkrankungen_2022-06_1_01.pdf
- [8] P. M. Schumm-Dräger and J. Feldkamp, “Diseases of the thyroid gland in Germany. Extent, development, implications for public health and disease prevention,” *Prävention und Gesundheitsförderung*, vol. 2, no. 3, pp. 153–158, Aug. 2007, doi: 10.1007/s11553-007-0077-x.
- [9] J. Köbberling and G. Hintze, “Differentialindikation zur Schilddrüsenoperation,” *Der Chirurg*, vol. 70, no. 9, pp. 971–979, Sep. 1999, doi: 10.1007/s001040050754.
- [10] C. Reiners *et al.*, “Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees,” *Thyroid*, vol. 14, no. 11, pp. 926–932, Nov. 2004, doi: 10.1089/thy.2004.14.926.
- [11] S. A. Johner, M. Thamm, R. Schmitz, and T. Remer, “Examination of iodine status in the German population: an example for methodological pitfalls of the current approach of iodine status assessment,” *European Journal of Nutrition*, vol. 55, no. 3, pp. 1275–1282, Apr. 2016, doi: 10.1007/s00394-015-0941-y.

- [12] A. P. Weetman, "Graves' Disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 17, pp. 1236–1248, Oct. 2000, doi: 10.1056/NEJM200010263431707.
- [13] P. Stålberg, A. Svensson, O. Hessman, G. Åkerström, and P. Hellman, "Surgical Treatment of Graves' Disease: Evidence-Based Approach," *World Journal of Surgery*, vol. 32, no. 7, pp. 1269–1277, Jul. 2008, doi: 10.1007/s00268-008-9497-9.
- [14] M. Hermann, B. Richter, R. Roka, and M. Freissmuth, "Thyroid surgery in untreated severe hyperthyroidism: perioperative kinetics of free thyroid hormones in the glandular venous effluent and peripheral blood.," *Surgery*, vol. 115, no. 2, pp. 240–245, Feb. 1994, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8310413/>
- [15] F. Eilsberger, M. Luster, and J. Feldkamp, "Iodine-induced thyroid dysfunction," *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, vol. 116, no. 4, pp. 307–311, May 2021, doi: 10.1007/s00063-020-00699-8.
- [16] I. Guldvog *et al.*, "Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial," *Annals of Internal Medicine*, vol. 170, no. 7, pp. 453–464, Apr. 2019, doi: 10.7326/M18-0284.
- [17] J. J. Figge, "Epidemiology of Thyroid Cancer," in *Thyroid Cancer*, 3rd ed., L. Wartofski and D. Van Nostrand, Eds., Springer, Sep. 2016, pp. 9–15. doi: 10.1007/978-1-4939-3314-3_2.
- [18] B. Schmidbauer, K. Menhart, D. Hellwig, and J. Grosse, "Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 6, article number 1292, Jun. 2017, Accessed: Sep. 03, 2022. [Online]. Available: doi: 10.3390/ijms18061292.
- [19] Robert-Koch-Institut [RKI], "Krebs in Deutschland für 2019/2020," 2023, *Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.* Accessed: Nov. 30, 2024. [Online]. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile
- [20] H. Dralle, K. Lorenz, and A. Machens, "Surgery of thyroid carcinoma," *Der Chirurg*, vol. 80, no. 11, pp. 1069–1083, Nov. 2009, doi: 10.1007/s00104-009-1769-x.
- [21] C. Reiners, M. Geling, M. Luster, J. Farahati, and U. Mäder, "Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms," *Onkologe*, vol. 11, no. 1, pp. 11–19, Jan. 2005, doi: 10.1007/s00761-004-0813-1.
- [22] M. A. Skinner, J. A. Moley, W. G. Dilley, K. Owzar, M. K. DeBenedetti, and S. A. Wells, "Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A," *The New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 11, pp. 1105–1113, Sep. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa043999.
- [23] M. S. Dettmer, A. Schmitt, P. Komminoth, and A. Perren, "Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome," *Pathologe*, vol. 40, no. 3, pp. 227–234, May 2019, doi: 10.1007/s00292-019-0613-4.
- [24] M. Hermann, E. Gschwandtner, M. Schneider, L. Handgriff, and R. Prommegger, "Modern thyroid surgery - the surgeon's endocrine-surgical understanding and his responsibility for the extent of surgery and complication rate," *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 170, no. 15–16, pp. 379–391, Apr. 2020, doi: 10.1007/s10354-020-00750-5.

- [25] F. Medas, M. Tuveri, G. L. Canu, E. Erdas, and P. G. Calò, "Complications after reoperative thyroid surgery: retrospective evaluation of 152 consecutive cases," *Updates in Surgery*, vol. 71, no. 4, pp. 705–710, Dec. 2019, doi: 10.1007/s13304-019-00647-y.
- [26] H. J. C. Wenisch, C. Müller, P. A. Beyer, and A. Encke, "Rezidiveingriffe an der Schilddrüse," in *Therapie der Struma. 10. Konferenz über die menschliche Schilddrüse, Heidelberg. Henning-Symposium*, H.-D. Röher and B. Weinheimer, Eds., De Gruyter, 1992, pp. 246–253. doi: 10.1515/9783110857061-032.
- [27] H. Dralle, "Schilddrüse," in *Chirurgie*, 9th ed., J. R. Siewert and H. J. Stein, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer, 2012, pp. 553–567. doi: 10.1007/978-3-642-11331-4.
- [28] H. Dralle, A. Stang, C. Sekulla, C. Rusner, K. Lorenz, and A. Machens, "Surgery for benign goiter in Germany. Fewer operations, changed resectional strategy, fewer complications," *Der Chirurg*, vol. 85, no. 3, pp. 236–245, Mar. 2014, doi: 10.1007/s00104-013-2705-7.
- [29] A. Bergenfelz *et al.*, "Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients," *Langenbecks Archives of Surgery*, vol. 393, no. 5, pp. 667–673, Jun. 2008, doi: 10.1007/s00423-008-0366-7.
- [30] K. Kakava *et al.*, "Identification of Patients at High Risk for Postsurgical Hypoparathyroidism," *In Vivo*, vol. 34, no. 5, pp. 2973–2980, Sep. 2020, doi: 10.21873/invivo.12128.
- [31] L. A. Orloff *et al.*, "American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults," *Thyroid*, vol. 28, no. 7, pp. 830–841, Jul. 2018, doi: 10.1089/thy.2017.0309.
- [32] A. Selberherr and B. Niederle, "Avoidance and management of hypoparathyroidism after thyroid gland surgery," *Der Chirurg*, vol. 86, no. 1, pp. 13–16, Jan. 2015, doi: 10.1007/s00104-014-2817-8.
- [33] E. Chahardahmasumi *et al.*, "Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy," *Advanced Biomedical Research*, vol. 8, no. 1, article number 14, Feb. 2019, Accessed: Sep. 14, 2022. [Online]. Available: doi: 10.4103/abr.abr_3_19
- [34] N. Christou and M. Mathonnet, "Complications after total thyroidectomy," *Journal of Visceral Surgery*, vol. 150, no. 4, pp. 249–256, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.04.003.
- [35] T. Reeve and N. W. Thompson, "Complications of Thyroid Surgery: How to Avoid Them, How to Manage Them, and Observations on Their Possible Effect on the Whole Patient," *World Journal of Surgery*, vol. 24, no. 8, pp. 971–975, Aug. 2000, doi: 10.1007/s002680010160.
- [36] H. Dralle, "Nebenschilddrüse," in *Chirurgie*, 9th ed., J. R. Siewert and H. J. Stein, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer, 2012, pp. 567–577. doi: 10.1007/978-3-642-11331-4.
- [37] C.-A. Wang, "The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery," *Annals of Surgery*, vol. 183, no. 3, pp. 271–275, Mar. 1976, doi: 10.1097/00000658-197603000-00010.
- [38] H. Dralle, "Identification of the recurrent laryngeal nerve and parathyroids in thyroid surgery," *Der Chirurg*, vol. 80, no. 4, pp. 352–363, Apr. 2009, doi: 10.1007/s00104-008-1646-z.

- [39] F. Stelzner, "Surgical Anatomy of Thyroid Adjacent Lamellae and the Laryngeal Nerves," *Langenbecks Archives of Surgery*, vol. 373, no. 6, pp. 355–366, 1988, doi: 10.1007/BF01272554.
- [40] F. Burger, H. Fritsch, M. Zwierzina, R. Prommegger, and M. Konschake, "Postoperative Hypoparathyroidism in Thyroid Surgery: Anatomic-Surgical Mapping of the Parathyroids and Implications for Thyroid Surgery," *Scientific Reports*, vol. 9, article number 15700, Dec. 2019, Accessed: Aug. 21, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1038/s41598-019-52189-3
- [41] S. J. Khundmiri, R. D. Murray, and E. Lederer, "PTH and Vitamin D," *Comprehensive Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 561–601, Apr. 2016, doi: 10.1002/cphy.c140071.
- [42] T. Chen, Y. Wang, Z. Hao, Y. Hu, and J. Li, "Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism," *Biochemical Pharmacology*, vol. 192, article number 114669, Oct. 2021, Accessed: Aug. 23, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1016/j.bcp.2021.114669.
- [43] Y. Qin *et al.*, "A Meta-Analysis of Risk Factors for Transient and Permanent Hypocalcemia After Total Thyroidectomy," *Frontiers in Oncology*, vol. 10, article number 614089, Feb. 2021, Accessed: Mar. 30, 2022. [Online]. Available: doi: 10.3389/fonc.2020.614089.
- [44] A. Schwab and H. Oberleithner, "Salz- und Wasserhaushalt," in *Physiologie*, 7th ed., H.-C. Pape, A. Kurtz, and S. Silbernagl, Eds., Stuttgart: Thieme, 2019, pp. 467–471. doi: 10.1055/b-006-163285.
- [45] R. C. Gensure, T. J. Gardella, and H. Jüppner, "Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 328, no. 3, pp. 666–678, Mar. 2005, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.069.
- [46] G. Åkerström, J. Rastad, S. Ljunghall, P. Ridefelt, C. Juhlin, and E. Gylfe, "Cellular Physiology and Pathophysiology of the Parathyroid Glands," *World Journal of Surgery*, vol. 15, pp. 672–680, Nov. 1991, doi: 10.1007/BF01665299
- [47] O. Edafe and S. P. Balasubramanian, "Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism," *Gland Surgery*, vol. 6, Suppl. 1, pp. 59–68, Dec. 2017, doi: 10.21037/gs.2017.09.03.
- [48] T. Harsløf, L. Rolighed, and L. Rejnmark, "Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review," *Endocrine*, vol. 64, no. 1, pp. 176–183, Apr. 2019, doi: 10.1007/s12020-019-01858-4.
- [49] K. Nagel *et al.*, "Definition and diagnosis of postsurgical hypoparathyroidism after thyroid surgery: meta-analysis," *BJS Open*, vol. 6, no. 5, article number zrac102, Sep. 2022, Accessed: Dec. 01, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1093/bjsopen/zrac102.
- [50] D. Palmhag, J. Brydolf, J. Zedenius, R. Bränström, and I. L. Nilsson, "A single parathyroid hormone measurement two hours after a thyroidectomy reliably predicts permanent hypoparathyroidism," *Scandinavian Journal of Surgery*, vol. 110, no. 3, pp. 322–328, Sep. 2021, doi: 10.1177/1457496920913666.
- [51] K. Ritter, D. Elfenbein, D. F. Schneider, H. Chen, and R. S. Sippel, "Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution," *Journal of Surgical Research*, vol. 197, no. 2, pp. 348–353, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.jss.2015.04.059.

- [52] K. Mo *et al.*, “Parathyroid Hormone Reduction Predicts Transient Hypocalcemia after Total Thyroidectomy: A Single-Center Prospective Study,” *International Journal of Endocrinology*, article number 7189857, Aug. 2020, Accessed: Feb. 09, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1155/2020/7189857.
- [53] R. Asari, C. Passler, K. Kaczirek, C. Scheuba, and B. Niederle, “Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy: A Prospective Study,” *Archives of Surgery*, vol. 143, no. 2, pp. 132–137, Feb. 2008, doi: 10.1001/archsurg.2007.55.
- [54] O. Thomusch, A. Machens, C. Sekulla, J. Ukkat, M. Brauckhoff, and H. Dralle, “The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients,” *Surgery*, vol. 133, no. 2, pp. 180–185, Feb. 2003, doi: 10.1067/msy.2003.61.
- [55] O. Edafe, R. Antakia, N. Laskar, L. Uttley, and S. P. Balasubramanian, “Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia,” *British Journal of Surgery*, vol. 101, no. 4, pp. 307–320, Mar. 2014, doi: 10.1002/bjs.9384.
- [56] Y. Qiu, Z. Xing, Y. Fei, Y. Qian, Y. Luo, and A. Su, “Role of the 2018 American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: a 5-year retrospective study,” *BMC Surgery*, vol. 21, no. 1, article number 334, Dec. 2021, Accessed: Dec. 01, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1186/s12893-021-01333-w.
- [57] J. J. Díez *et al.*, “Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis,” *Endocrine*, vol. 66, no. 2, pp. 405–415, Nov. 2019, doi: 10.1007/s12020-019-02014-8.
- [58] J. P. Bilezikian, “Hypoparathyroidism,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 105, no. 6, pp. 1722–1736, Jun. 2020, doi: 10.1210/clinem/dgaa113.
- [59] J. Pepe *et al.*, “Diagnosis and management of hypocalcemia,” *Endocrine*, vol. 69, no. 3, pp. 485–495, Sep. 2020, doi: 10.1007/s12020-020-02324-2.
- [60] J. N. Cho, W. S. Park, and S. Y. Min, “Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy,” *International Journal of Surgery*, vol. 34, pp. 47–52, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.ijsu.2016.08.019.
- [61] J. A. Olson, M. K. DeBenedetti, D. S. Baumann, and S. A. Wells, “Parathyroid Autotransplantation During Thyroidectomy Results of Long-Term Follow-Up,” *Annals of Surgery*, vol. 223, no. 5, pp. 472–480, May 1996, doi: 10.1097/00000658-199605000-00003.
- [62] M. Büttner, T. J. Musholt, and S. Singer, “Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review,” *Endocrine*, vol. 58, no. 1, pp. 14–20, Oct. 2017, doi: 10.1007/s12020-017-1377-3.
- [63] M. Almquist, K. Ivarsson, E. Nordenström, and A. Bergenfelz, “Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy,” *British Journal of Surgery*, vol. 105, no. 10, pp. 1313–1318, Sep. 2018, doi: 10.1002/bjs.10843.
- [64] G. L. Canu *et al.*, “Correlation between iPTH levels on the first postoperative day after total thyroidectomy and permanent hypoparathyroidism: our experience,” *Open Medicine*, vol. 14, no. 1, pp. 437–442, Jun. 2019, doi: 10.1515/med-2019-0047.
- [65] M. Raffaelli *et al.*, “Combining Early Postoperative Parathyroid Hormone and Serum Calcium Levels Allows for an Efficacious Selective Post-thyroidectomy Supplementation

- Treatment,” *World Journal of Surgery*, vol. 36, no. 6, pp. 1307–1313, Jun. 2012, doi: 10.1007/s00268-012-1556-6.
- [66] E. H. Allemeyer, M. S. Kossow, B. Riemann, and M. W. Hoffmann, “Outpatient quality of care for permanent postoperative hypoparathyroidism,” *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 144, no. 21, pp. e130–e137, Oct. 2019, doi: 10.1055/a-0860-6137.
 - [67] A. Selberherr, C. Scheuba, P. Riss, and B. Niederle, “Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: Efficient and cost-effective diagnosis and treatment,” *Surgery*, vol. 157, no. 2, pp. 349–353, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.surg.2014.09.007.
 - [68] A. R. Martineau *et al.*, “Differential Effects of Oral Boluses of Vitamin D2 vs Vitamin D3 on Vitamin D Metabolism: A Randomized Controlled Trial,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 104, no. 12, pp. 5831–5839, Jun. 2019, doi: 10.1210/jc.2019-00207.
 - [69] Z. Ru, W. Mingliang, W. Maofei, C. Qiaofeng, and Y. Jianming, “Analysis of Risk Factors for Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy,” *Frontiers in Surgery*, vol. 8, article number 668498, May 2021, Accessed: Mar. 30, 2022. [Online]. Available: doi: 10.3389/fsurg.2021.668498.
 - [70] A. Sitges-Serra, S. Ruiz, M. Girvent, H. Manjón, J. P. Dueñas, and J. J. Sancho, “Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy,” *British Journal of Surgery*, vol. 97, no. 11, pp. 1687–1695, Nov. 2010, doi: 10.1002/bjs.7219.
 - [71] T. Kannan *et al.*, “Post-Operative Permanent Hypoparathyroidism and Preoperative Vitamin D Prophylaxis,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 10, no. 3, article number 442, Feb. 2021, Accessed: Feb. 09, 2022. [Online]. Available: doi: 10.3390/jcm10030442.
 - [72] G. Manzini, F. Malhofer, and T. Weber, “Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery?,” *Langenbecks Archives of Surgery*, vol. 404, no. 1, pp. 55–61, Feb. 2019, doi: 10.1007/s00423-019-01748-3.
 - [73] H. M. Mehanna, A. Jain, H. Randeva, J. Watkinson, and A. Shaha, “Postoperative hypocalcemia - The difference a definition makes,” *Head and Neck*, vol. 32, no. 3, pp. 279–283, Mar. 2010, doi: 10.1002/hed.21175.
 - [74] I. Villarroya-Marquina, J. Sancho, L. Lorente-Poch, L. Gallego-Otaegui, and A. Sitges-Serra, “Time to parathyroid function recovery in patients with protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 178, no. 1, pp. 103–111, Jan. 2018, doi: 10.1530/EJE-17-0589.
 - [75] L. Lorente-Poch, J. J. Sancho, J. Luis Muñoz-Nova, P. Sánchez-Velázquez, and A. Sitges-Serra, “Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy,” *Gland Surgery*, vol. 4, no. 1, pp. 82–90, Feb. 2015, doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04.
 - [76] P. Del Rio *et al.*, “Postoperative hypocalcemia: analysis of factors influencing early hypocalcemia development following thyroid surgery,” *BMC Surgery*, vol. 18, Suppl. 1, article number 25, Apr. 2019, Accessed: Feb. 09, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1186/s12893-019-0483-y.
 - [77] V. Eismontas *et al.*, “Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: Results of prospective multicenter study,” *BMC Surgery*, vol. 18, no. 1, article number 55, Aug. 2018, Accessed: Mar. 30, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1186/s12893-018-0387-2.

- [78] Y. Erbil *et al.*, "The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy," *The American Journal of Surgery*, vol. 197, no. 4, pp. 439–446, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.01.032.
- [79] J. B. Finel *et al.*, "Thyroidectomy in patients with a high BMI: a safe surgery?," *European Journal of Endocrinology*, vol. 171, no. 1, pp. 99–105, Jul. 2014, doi: 10.1530/EJE-14-0063.
- [80] M. Hermann, "Postoperative Hypoparathyroidism Following Thyroidectomy - the Underestimated Complication," *Viszeralchirurgie*, vol. 40, no. 3, pp. 185–194, Jun. 2005, doi: 10.1055/s-2005-836557.
- [81] T. Xing, Y. Hu, B. Wang, and J. Zhu, "Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia," *Medicine*, vol. 98, no. 8, article number e14455, Feb. 2019, Accessed: Feb. 09, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1097/MD.00000000000014455.
- [82] F. Feroci *et al.*, "A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease," *Surgery*, vol. 155, no. 3, pp. 529–540, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.surg.2013.10.017.
- [83] A. Su, B. Wang, Y. Gong, R. Gong, Z. Li, and J. Zhu, "Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection," *Medicine*, vol. 96, no. 39, article number e8162, Sep. 2017, Accessed: Feb. 04, 2023. [Online]. Available: doi: 10.1097/MD.00000000000008162.
- [84] P. C. Ambe, S. Brömling, W. T. Knoefel, and A. Rehders, "Prolonged duration of surgery is not a risk factor for postoperative complications in patients undergoing total thyroidectomy: a single center experience in 305 patients," *Patient Safety in Surgery*, vol. 8, no. 1, article number 45, Dec. 2014, Accessed: Feb. 24, 2023. [Online]. Available: doi: 10.1186/s13037-014-0045-2.
- [85] J. K. Harness, L. Fung, N. W. Thompson, R. E. Burney, and M. K. McLeod, "Total Thyroidectomy: Complications and Technique," *World Journal of Surgery*, vol. 10, no. 5, pp. 781–786, Oct. 1986, doi: 10.1007/BF01655238.
- [86] C. González-Sánchez, G. Franch-Arcas, and A. Gómez-Alonso, "Morbidity following thyroid surgery: does surgeon volume matter?," *Langenbecks Archives of Surgery*, vol. 398, no. 3, pp. 419–422, Mar. 2013, doi: 10.1007/s00423-012-1027-4.
- [87] C. M. Song, J. H. Jung, Y. B. Ji, H. J. Min, Y. H. Ahn, and K. Tae, "Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy," *World Journal of Surgical Oncology*, vol. 12, no. 1, article number 200, Jul. 2014, Accessed: Jun. 12, 2023. [Online]. Available: doi: 10.1186/1477-7819-12-200.
- [88] Y. Qiu, Y. Fei, Z. Xing, J. Zhu, Y. Luo, and A. Su, "Does the number of autotransplanted parathyroid glands affect postoperative hypoparathyroidism and serum parathyroid hormone levels?," *Asian Journal of Surgery*, vol. 45, no. 1, pp. 117–124, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.asjsur.2021.03.031.
- [89] R. A. Dedivitis, F. T. Aires, and C. R. Cernea, "Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management," *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, vol. 25, no. 2, pp. 142–146, Apr. 2017, doi: 10.1097/MOO.0000000000000346.

- [90] I. Karampinis, G. Di Meo, A. Gerken, V. Stasiunaitis, A. Lammert, and K. Nowak, "Intra-operative Indocyanine Green Fluorescence to Assure Vital Parathyroids in Thyroid Resections," *Zentralblatt für Chirurgie*, vol. 143, no. 4, pp. 380–384, Aug. 2018, doi: 10.1055/a-0655-7881.
- [91] A. Bergenfelz *et al.*, "Impact of autofluorescence for detection of parathyroid glands during thyroidectomy on postoperative parathyroid hormone levels: parallel multicentre randomized clinical trial," *British Journal of Surgery*, vol. 110, no. 12, pp. 1824–1833, Dec. 2023, doi: 10.1093/bjs/znad278.
- [92] F. Pattou *et al.*, "Hypocalcemia following Thyroid Surgery: Incidence and Prediction of Outcome," *World Journal of Surgery*, vol. 22, no. 7, pp. 718–724, Jul. 1998, doi: 10.1007/s002689900459.
- [93] B. Bai, Z. Chen, and W. Chen, "Risk factors and outcomes of incidental parathyroidectomy in thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, vol. 13, no. 11, article number e0207088, Nov. 2018, Accessed: Dec. 01, 2022. [Online]. Available: doi: 10.1371/journal.pone.0207088.
- [94] C. P. Lombardi *et al.*, "Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia," *Surgery*, vol. 140, no. 6, pp. 1016–1025, Dec. 2006, doi: 10.1016/j.surg.2006.08.009.
- [95] M. Almquist, P. Hallgrimsson, E. Nordenström, and A. Bergenfelz, "Prediction of Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy," *World Journal of Surgery*, vol. 38, no. 10, pp. 2613–2620, Oct. 2014, doi: 10.1007/s00268-014-2622-z.
- [96] W. I. Kuhel and J. F. Carew, "Parathyroid biopsy to facilitate the preservation of functional parathyroid tissue during thyroidectomy," *Head and Neck*, vol. 21, no. 5, pp. 442–446, Aug. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(199908)21:5<442::AID-HED10>3.0.CO;2-Z.
- [97] P. Hallgrimsson, E. Nordenström, M. Almquist, and A. O. J. Bergenfelz, "Risk Factors for Medically Treated Hypocalcemia after Surgery for Graves' Disease: A Swedish Multicenter Study of 1,157 Patients," *World Journal of Surgery*, vol. 36, no. 8, pp. 1933–1942, Aug. 2012, doi: 10.1007/s00268-012-1574-4.
- [98] K. D. Vaitis, P. Anagnostis, S. Veneti, T. S. Papavramidis, and D. G. Goulis, "Preoperative Vitamin D Deficiency is a Risk Factor for Postthyroidectomy Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 106, no. 4, pp. 1209–1224, Apr. 2021, doi: 10.1210/clinem/dgab039.
- [99] P. Vibhatavata, P. Pisarnurakit, M. Boonsripitayanon, P. Pithuksurachai, N. Plengvidhya, and S. Sirinvaravong, "Effect of Preoperative Vitamin D Deficiency on Hypocalcemia in Patients with Acute Hypoparathyroidism after Thyroidectomy," *International Journal of Endocrinology*, vol. 2020, article number 5162496, Jul. 2020, Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: doi: 10.1155/2020/5162496.
- [100] T. Uruno *et al.*, "A prophylactic infusion of calcium solution reduces the risk of symptomatic hypocalcemia in patients after total thyroidectomy," *World Journal of Surgery*, vol. 30, no. 3, pp. 304–308, Mar. 2006, doi: 10.1007/s00268-005-0374-5.
- [101] D. J. Bentrem, A. Rademaker, and P. Angelos, "Evaluation of Serum Calcium Levels in Predicting Hypoparathyroidism after Total/Near-Total Thyroidectomy or

- Parathyroidectomy," *The American Surgeon*TM, vol. 67, no. 3, pp. 249–252, Mar. 2001, doi: 10.1177/000313480106700309.
- [102] M. R. Marohn and K. A. LaCivita, "Evaluation of total/near-total thyroidectomy in a short-stay hospitalization: Safe and cost-effective," *Surgery*, vol. 118, no. 6, pp. 943–948, Dec. 1995, doi: 10.1016/s0039-6060(05)80098-4.
- [103] M. Barczyński, S. Cichoń, and A. Konturek, "Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery?," *Langenbecks Archives of Surgery*, vol. 392, no. 6, pp. 693–698, Nov. 2007, doi: 10.1007/s00423-007-0165-6.
- [104] W. Wang, F. Xia, C. Meng, Z. Zhang, N. Bai, and X. Li, "Prediction of permanent hypoparathyroidism by parathyroid hormone and serum calcium 24 h after thyroidectomy," *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, vol. 39, no. 6, pp. 746–750, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.amjoto.2018.08.005.
- [105] M. T. Julián *et al.*, "Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term," *American Journal of Surgery*, vol. 206, no. 5, pp. 783–789, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.038.
- [106] A. Y. Bashir *et al.*, "The Optimal Parathyroid Hormone Cut-Off Threshold for Early and Safe Management of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy," *Endocrine Practice*, vol. 27, no. 9, pp. 925–933, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.eprac.2021.02.014.
- [107] F. A. B. Vanderlei *et al.*, "Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolgia*, vol. 56, no. 3, pp. 168–172, Apr. 2012, doi: 10.1590/S0004-27302012000300003.
- [108] B. L. Clarke, "Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2022 International Task Force," *Archives of Endocrinology and Metabolism*, vol. 66, no. 5, pp. 604–610, Nov. 2022, doi: 10.20945/2359-3997000000549.

8 Anhang

Thesen

1. Die Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus ist entscheidend in Bezug auf die Höhe der Inzidenz.
2. An der chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock ist eine Gesamtinzidenz des laborchemischen Hypoparathyreoidismus von 35,7 % zu erheben.
3. 27,9 % der Patienten unterlagen einem passageren und 3,9 % einem permanenten Hypoparathyreoidismus. Bei weiteren 3,9 % ist keine eindeutige Zuordnung möglich.
4. Der postoperative Hypoparathyreoidismus ist ein überwiegend passageres Ereignis.
5. Der histologische Nachweis von Nebenschilddrüsengewebe im Resektat, die präoperative Hyperthyreose, die Krankenhausverweildauer sowie das Resektatgewicht stellen signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus dar.
6. Der Verbleib aller vier Nebenschilddrüsen in situ mit dem Erhalt einer intakten Perfusion ist entscheidend zur Vermeidung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus.
7. Bei Eingriffen mit einer Autotransplantation oder einer Lymphadenektomie sind erhöhte Raten eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus zu beobachten.
8. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus ist durch eine Autotransplantation nicht sicher auszuschließen.
9. Das Parathormon ist der stärkste biochemische Prädiktor für einen laborchemischen Hypoparathyreoidismus mit einem optimalen Cut-off von 14,56 pg/ml.
10. Sowohl der Parathormon- als auch der Serumkalziumspiegel eignen sich zur Vorhersage eines permanenten Hypoparathyreoidismus.
11. Die hypokalzämische Symptomatik ergänzt das Parathormon als Prädiktor zur Vorhersage des laborchemischen Hypoparathyreoidismus, spielt jedoch bei der Prognose des permanenten Hypoparathyreoidismus keine entscheidende Rolle.
12. Die klinikinterne Standard Operating Procedure (SOP) der Universitätsmedizin Rostock kann im Hinblick auf die Parathormon-Cut-offs zunächst beibehalten werden.
13. Eine Kombination aus laborchemischen und klinischen Parametern stellt die beste Grundlage für eine umfassende Risikobewertung und das postoperative Management des Hypoparathyreoidismus dar.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Vermeidung, Prädiktion und postoperatives Management
des Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüseneingriffen“

selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich versichere weiterhin, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen oder mich für ein solches beworben habe. Die eingereichte Schrift wurde in dieser oder ähnlicher Fassung an keiner anderen in- oder ausländischen Fakultät vorgelegt.

Rostock
(Datum)

.....
(Unterschrift)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Promotionsarbeit in vielfältiger Weise unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Promotionsarbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Ich möchte mich besonders bei Herrn Dr. med. Mark Philipp und Frau Dr. med. Katharina Reichenbach für die Betreuung und die gute Zusammenarbeit in allen Phasen der Erstellung dieser Promotionsarbeit bedanken. Ihre wertvollen Anregungen und ihre Unterstützung haben maßgeblich zur Umsetzung dieser Arbeit beigetragen und haben mir in Situationen der Unklarheit mit ihrem fachlichen Rat zur Seite gestanden.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Matthias Leuchter für die freundliche Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertung bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich ganz herzlich meiner Familie für ihren uneingeschränkten und immerwährenden Rückhalt danken. Mein Dank gilt insbesondere meiner Mutter und meinen Brüdern, die mich sowohl im Studium als auch bei der Fertigstellung der Dissertation immerzu ermutigt und unterstützt haben. Auch meinem Onkel sei für seine stets motivierenden Worte gedankt. Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden und Kollegen bedanken, die durch anregende Diskussionen, wertvolle Hinweise und mit ihrem Verständnis zum Gelingen dieses Projektes beigetragen haben.

Ohne die Unterstützung all dieser Menschen wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ich bin sehr dankbar, so viele liebe, inspirierende und hilfsbereite Menschen an meiner Seite zu haben.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Anna-Maria Maier
Geburtsdatum	24.03.1995
Geburtsort	Berlin

Bildung

Schulbildung

2001 - 2005	Grundschule, Mannheim
2005 - 2013	Gymnasium, Mannheim

Hochschulbildung

2015 - 2017	Studium der Humanmedizin, Universität Marburg (Vorklinischer Abschnitt)
2017 - 2021	Studium der Humanmedizin, Universität Rostock (Klinischer Abschnitt)

Praktisches Jahr

11/2020 - 03/2021	Abteilung für Innere Medizin, Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten
03/2021 - 05/2021	Klinik für Kinderchirurgie, Universitätsmedizin Rostock
05/2021 - 06/2021	Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß-, und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Rostock
06/2021 - 10/2021	Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock

Ärztliche Tätigkeit

Seit 02/2023	Assistenzärztin in Weiterbildung, Klinikum Aschaffenburg-Alzenau
--------------	--