

Aus der Klinik für
Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. T. Knoefel

Standard-radikale vs. funktionsgerechte Resektion der gutartigen Knotenstruma

Analyse von 109 Schilddrüsenoperationen aus dem Jahre 1996 sowie
sonographische und biochemische Nachuntersuchungen zehn Jahre später

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Katharina Brinkmann

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windholz
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Kenko Cupisti

Korreferent: PD Dr. med. Holger S. Willenberg

Abstract

Noch immer herrscht Unklarheit über das notwendige Resektionsausmaß zur Therapie der benignen Knotenstruma. Ziel dieser Studie ist das Langzeitergebnis verschiedener Resektionsarten der Schilddrüse, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven und der Notwendigkeit einer oralen Schilddrüsenhormonsubstitution, zu vergleichen.

Studiendesign: Wir führten mit 109 Patienten (23 männliche und 86 weibliche), die vor zehn Jahren an der Uniklinik Düsseldorf aufgrund einer benignen Knotenstruma operiert wurden, eine Nachuntersuchung unter Berücksichtigung der damals erhobenen Daten durch. Einseitige Resektionen und funktionsgerechte Resektionen an mindestens einem Schilddrüsenlappen wurden als funktionsgerechte Resektionen (function-preserving FP) klassifiziert. Totale Thyreoidektomie, Operationen nach Dunhill und beidseitige subtotale Thyreoidektomien wurden als standard-radikal (standard-radical STR) eingestuft.

Im Rahmen der Wiedereinbestellung untersuchten wir: aktuelle orale Schilddrüsenhormonsubstitution, Funktionszustand der Schilddrüse, Ultraschall der Halsregion.

Ergebnisse: 73 Patienten wurden funktionsgerecht (FP; 67%), 36 dagegen standard-radikal (STR; 33%) operiert. Die nachfolgende medizinische Betreuung wurde von endokrinologischen Fachärzten (n=19), Internisten (n=11) oder Hausärzten (n=59) durchgeführt, während 20 Patienten keiner medizinischen Weiterbehandlung unterlagen. Bei 13 (18,6%) der funktionsgerecht operierten (FP) Patienten konnten Rezidivknoten gefunden werden, bei standard-radikal operierten (STR) in 3 Fällen (2,5%) ($p < 0,001$). Zehn Jahre nach der Operation nahmen 80% der Patienten beider Gruppen Schilddrüsenhormone ein.

Zusammenfassung: Es konnte kein Vorteil hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion in der Gruppe der funktionsgerecht operierten Patienten (FP) beobachtet werden. Ebenso wenig eine geringere Anzahl derer, die Schilddrüsenhormone substituieren. Das Rezidivrisiko war bei funktionsgerecht Operierten (FP) signifikant höher als bei standard-radikal Operierten (STR).

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	6
1.1 Fragestellung und Zielsetzung	7
2. Patienten und Studiendesign	8
2.1 Patienten	8
2.2 Studiendesign	8
2.2.1 operative Vorgehensweise	8
2.2.2 Nachuntersuchung	9
2.2.3 statistische Auswertung	11
3. Ergebnisse	12
3.1 Analyse des Patientenguts	12
3.1.1 Alter und Geschlecht	12
3.1.2 Angewandte Operationsverfahren	12
3.1.3 Komplikationen während oder nach der Operation	13
3.2 Ergebnisse der Nachuntersuchung	13
3.2.1 Schilddrüsenvolumen	13
3.2.2 Rezidivknoten	15
3.2.3 Thyreoidale Stoffwechsellage	18
3.2.4 Ergebnisse der Anamnese	20
3.2.4.1 Rezidivoperationen	20
3.2.4.2 medizinische Weiterbehandlung und Nachkontrolle	21
3.2.4.3 aktuelle Schilddrüsenmedikation	21
4. Diskussion	25
4.1 Einleitung	25
4.2 Patientenkollektiv	27
4.3 Rezidivbildung	28
4.4 Komplikationen	30
4.4.1 Recurrensparese	31
4.5 Hormonsubstitution	34
5. Zusammenfassung	36
6. Literaturverzeichnis	37
7. Lebenslauf	45

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abb. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation (n = 109) zum OP-Zeitpunkt
- Tab. 1 Schilddrüsenvolumen in Abhängigkeit zum Resektionsverfahren (n = 218)
- Abb. 2 Schilddrüsenvolumen in Abhängigkeit zum Halbseiteneingriff (n = 218)
- Abb. 3 Ergebnis der sonographischen Knotenbestimmung in Abhängigkeit zum Resektionsverfahren (n = 109)
- Abb. 4 Ergebnis der sonographischen Knotenbestimmung auf den Halbseiteneingriff bezogen (n = 218)
- Abb. 5 Ergebnis der sonographischen Knotenbestimmung in Abhängigkeit zum Schilddrüsenvolumen (n = 109)
- Abb. 6 Stoffwechsellage bezüglich der Resektionsverfahren (n = 109)
- Abb. 7 Stoffwechsellage abhängig vom postoperativen Schilddrüsen-Volumen (n = 109)
- Abb. 8 Stoffwechsellage in Abhängigkeit zur ärztlichen Nachbetreuung (n = 109)
- Abb. 9 Verteilung der einzelnen Therapiearten in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen (n = 109)
- Abb. 10 Verteilung der einzelnen Therapiearten auf die beiden Resektionsverfahren (n = 109)
- Tab. 2 Stoffwechsellage und Medikation in Abhängigkeit zum Resektionsverfahren (n = 109)

1. Einleitung

Unter den operativ zu behandelnden endokrinen Störungen nimmt die benigne Knotenstruma mit Abstand den größten Raum ein.

Ziele der operativen Intervention sind zum einen das vollständige *Entfernen* der gesamten pathologischen Strukturen aber auch eine möglichst niedrige *Komplikationsrate*. Beides wurde, sowohl durch ständige Weiterentwicklung und Verfeinerung von Operationstechnik und Diagnostik, als auch durch Verbesserung von Anästhesieverfahren und Medikation, im Laufe der Jahre mit zunehmendem Erfolg gewährleistet.

Zum anderen sollte die *Rezidivrate* niedrig gehalten werden, um eine Nachoperation zu vermeiden, deren Komplikationsrate durch Verwachsungen bei der Wundheilung und damit verbundener Veränderung der anatomischen Verhältnisse meist bedeutend höher ist als die der ersten Operation [5, 10, 18, 23, 29, 36, 38, 50, 51, 55, 56, 74, 76]. Studien haben ergeben, dass mit zunehmender Radikalität der Operation die Rezidivrate gesenkt werden kann [1, 10, 48, 53, 54, 61, 77], was im Widerspruch zu einem weiteren, teilweise aber kontrovers diskutiertem Operationsziel steht: so viel normal *funktionierendes Schilddrüsengewebe* zu erhalten wie möglich, um die Notwendigkeit der medikamentösen Hormonsubstitution einzuschränken.

Der Vorteil radikaler Operationsweisen, wie der totalen Thyreoidektomie, liegt vor allem in der niedrigeren Rezidivrate und somit im Vermeiden von Zweitoperationen mit deutlich erhöhtem Morbiditätsrisiko und daraus resultierender Einschränkung der Lebensqualität. Als Nachteil ist anzusehen, dass Patienten lebenslang einer oralen Schilddrüsenhormonsubstitution bedürfen. Hinzu kommt, dass radikale Operationsverfahren dem Chirurgen unweigerlich ein Arbeiten in unmittelbare Nähe des N. laryngeus recurrens und den Epithelkörperchen abverlangen.

Demgegenüber steht die funktionsgerechte Resektion, deren Vorteil im Verbleib eines größeren, zur normalen Hormonproduktion befähigten, Restgewebes liegt.

Dies stellt den Chirurgen vor die Entscheidung zwischen maximaler Radikalität einerseits und Schonung des gesunden Schilddrüsengewebes, der motorischen Kehlkopfnerve und der Epithelkörperchen andererseits.

Beide Methoden haben ihre Befürworter und Kritiker [8-10, 18, 33, 37, 46, 57, 65] und das Ergebnis der Operation wird zusätzlich durch epidemiologische Faktoren wie

Strumainzidenz, Jodsubstitution und Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen beeinflusst.

1.1 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist, anhand einer Untersuchung von 109 Patienten, die im Jahre 1996 in der Uniklinik Düsseldorf aufgrund einer benignen Knotenstruma operiert wurden, verschiedene Operationsverfahren zur Therapie der benignen Knotenstruma zu vergleichen und das Ergebnis zehn Jahre nach der Operation hinsichtlich Rezidivrate und notwendiger Hormonsubstitution zu beurteilen. Verglichen werden funktionsgerechte (FP) und radikale (STR) Resektionsverfahren. Die erfassten Werte werden in Beziehung zu aktuellen statistischen Erhebungen und Ergebnisse anderer Autoren gesetzt.

Zur Beurteilung der Operationsverfahren untersuchten wir primär folgende Aspekte jeweils in Abhängigkeit zu den verschiedenen Operationsmethoden:

1. Häufigkeit von Komplikationen
2. Häufigkeit von Schilddrüsenmedikation zehn Jahre nach der Operation
3. Auftreten von Rezidiven

2. Patienten und Studiendesign

2.1 Patienten

Am Universitätsklinikum Düsseldorf werden jährlich 500 bis 600 Patienten aufgrund von verschiedensten Schilddrüsenerkrankungen an der Schilddrüse operiert. Die Studie betrachtet Patienten, die zwischen Januar und Dezember im Jahre 1996 wegen einer benignen Struma chirurgisch behandelt wurden. Ausschlaggebend für die Zuordnung zu dieser Gruppe war der postoperative histologische Befund des entnommenen Schilddrüsengewebes. Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten, bei denen postoperativ zufällig kleinstes malignes Gewebe entdeckt wurde, Riedel-Thyreoiden und Patienten mit Basedow-Krankheit, da sich Operationstechnik, Auftreten von Komplikationen, Operationsziel und weitere Betreuung in genannten Fällen von denen einer benignen Knotenstruma unterscheiden.

Von allen in Frage kommenden Patienten luden wir 109 ein, die sich bereit erklärten an einer Nachuntersuchung in der Uniklinik Düsseldorf teilzunehmen.

2.2 Studiendesign

Aus den damals erstellten Patientenakten wurden Informationen zur Operation vor zehn Jahren entnommen, dazugehören Alter, Geschlecht, die präoperative Diagnose, mit der die Patienten vorstellig wurden, das präoperative Schilddrüsenvolumen, die Art des durchgeführten Eingriffs, der durchführende Operateur, das histologische Untersuchungsergebnis des entnommenen Materials und das Auftreten von Komplikationen während und nach der Operation.

2.2.1 operative Vorgehensweise

Vor zehn Jahren wurden im Universitätsklinikum Düsseldorf alle Patienten mit benigner Knotenstruma wenn möglich funktionsgerecht operiert mit dem Ziel, möglichst viel intaktes, zur Hormonproduktion fähiges Schilddrüsengewebe zu bewahren. Wie viel Schilddrüsengewebe im Einzelnen erhalten werden konnte, wurde nach intraoperativer Beurteilung der Schilddrüse entschieden. Während bei einigen Patienten das Restvolumen einer normalgroßen Schilddrüse belassen werden konnte, wurden bei anderen, aufgrund multipler Knoten vor allem im dorsalen Anteil der Schilddrüse, radikalere Resektionsverfahren angewandt.

Abhängig von den durchgeführten Operationsverfahren nahmen wir eine Aufteilung der Patienten vor. Der Gruppe der funktionsgerechten Resektion (FP) gehörten alle Patienten mit einseitiger Resektion und diejenigen, bei denen gewebeerhaltend mit einem Restvolumen von über 4 ml operiert wurde, an. Zu den standard-radikal operierten (STR) zählten Patienten mit einer totalen Thyreoidektomie, beidseitiger subtotaler (Restvolumen < 4 ml) oder near-total Resektion (Restvolumen < 1 ml) und Dunhill-Operation. Unter Letzteren versteht man eine Hemithyreoidktomie auf der einen und eine subtotale oder near-total Resektion auf der kontralateralen Seite.

Bei allen zum operativen Eingriff eingewiesenen Patienten wurde vor und zwei bis sieben Tage nach dem Operationstermin eine HNO-ärztlich durchgeführte Laryngoskopie veranlasst, um bei der Operation eventuell auftretende Recurrensparesen aufzudecken. Die präoperative Untersuchung ermöglichte das Einbeziehen vorbestehender Paresen in die Operationsplanung, da für einseitig bereits vorgeschädigte Patienten eine Läsion auf der Gegenseite fatal wäre, während der postoperative Befund in Abhängigkeit zur Ausgangssituation der Qualitätskontrolle und eventuellen Therapie bei Stimmbandlähmung diene. Der entsprechende Untersuchungsbefund lag zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung vor, sodass nur durch die Operation neu aufgetretene Recurrensparesen auch als solche in die Untersuchung gingen. Patienten mit postoperativen Paresen wurden im Rahmen der Nachuntersuchung erneut laryngoskopisch untersucht.

2.2.2 Nachuntersuchung

Alle aufgrund ihrer Diagnose in Frage kommenden Patienten wurden angeschrieben und zu uns zur Nachuntersuchung eingeladen, welche Anamnese, Ultraschall der Schilddrüse und eine Blutuntersuchung umfasste. Die Teilnahme war freiwillig, die Anonymität im Umgang ihrer Daten wurde den Patienten zugesichert und gewahrt.

Anamnese

Die Anamnese lieferte uns vor allem Informationen über die Zufuhr von Schilddrüsenhormonen zehn Jahre nach der Operation. Um eine Rezidivbildung infolge einer postoperativen kompensatorischen Hyperplasie der Restschilddrüse nach der teilweise massiven Gewebsreduktion zu vermeiden, erhielten alle Patienten mit möglichst frühzeitigem postoperativen Beginn eine individuelle

Prophylaxe bestehend aus Jodid und/oder Thyroxin. Dauerhaft sollte der Patient euthyreot eingestellt werden, weswegen im weiteren Verlauf nach der Schilddrüsenoperation die Konsultation eines niedergelassenen Arztes empfohlen wurde, um in jährlichen Verlaufskontrollen sonographisch die Struktur und labormedizinisch die Stoffwechsellage der Schilddrüse abklären zu lassen. In wieweit diese Empfehlung umgesetzt wurde ergründeten wir ebenfalls im Rahmen der Anamnese. Des Weiteren interessierten wir uns für eventuelle Substitution mit Kalzium und die medizinische Krankengeschichte seit der Operation.

Sonographie der Schilddrüse

Idealerweise wurden also jährlich Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse durchgeführt. Um jedoch eine untersucherabhängige Beeinflussung der Sonographiebefunde auszuschließen, führten zwei Endokrinologen (H. S. Willenberg, M. Schott), die auf die sonographische Untersuchung der Schilddrüse spezialisiert sind, im Rahmen unserer Nachuntersuchung eine erneute Sonographie der Halsgegend durch. Verwendet wurde ein 7,5 Megahertz Schallkopf eines Sonoline® Geräts der Firma Siemens, welcher eine scharfe Abgrenzung der Schilddrüsenlappen sowie eine morphologische Beurteilung durch die Echostruktur ermöglicht. Neu aufgetretenen Schilddrüsenveränderungen ab 0,5 cm konnten aufgedeckt werden. Das Schilddrüsenvolumen wurde anschließend unter Verwendung aller drei Dimensionen mithilfe der Formel zur Bestimmung des Volumens eines Schilddrüsenlappens: $\frac{4}{3} \pi (\text{Länge}/2 \times \text{Tiefe}/2 \times \text{Breite}/2)$ berechnet.

Labormedizinische Untersuchung

Biochemische Abklärungen der Schilddrüsenhormonwerte (Thyroidea stimulierendes Hormon, TSH; freies Trijodthyronin, fT3; und freies Thyroxin, fT4) ermöglichten einerseits das Aufdecken von Rezidiven und neu aufgetretene Schilddrüsenfunktionsstörungen, andererseits aber auch die Bestimmung der aktuellen Stoffwechsellage der Restschilddrüse mit oder gegebenenfalls ohne Medikation. Alle biochemischen Ergebnisse wurden von einem automatischen Analysegerät im endokrinologischen Labor der Uniklinik ermittelt.

2.2.3 Statistische Auswertung

Wir verwendeten eine retrospektive Analyse unserer Schilddrüsendatenbank, um die Patienten auszuwählen und einzuladen und um Informationen über die Operation zu gewinnen. Prospektiv betrachteten wir alle Parameter, die den aktuellen Befund beeinflussen könnten. Die statistische Auswertung der 109 Patienten erfolgte unter Verwendung einer konventionellen Datenbank unter Inanspruchnahme des Programmes Access 2003 und wurde anschließend in Excel 2003, beides unter dem Betriebssystem Windows XP, konvertiert und ausgewertet. Statistische Vergleiche unter den Gruppen wurden mithilfe des Chi-Quadrattests herausgearbeitet. Als signifikant wurden p-Werte unter 0.05 angesehen. Alle Daten wurden durch Dr. Qin Yang vom Koordinierungszentrum für klinische Studien statistisch geprüft und auf das Auftreten von Fehlerwerten („missing values“) untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse des Patientenguts

3.1.1 Alter und Geschlecht

Von den im Jahre 1996 an der Uniklinik Düsseldorf operierten Patienten konnten 109 in die Studie aufgenommen werden. Darunter waren 86 (79 %) weiblich und 23 (21 %) männlich, welches einem Verhältnis zwischen Frauen und Männern von 3,7:1 entspricht. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten zum Operationszeitpunkt vor zehn Jahren einen Altersdurchschnitt von 50,9 Jahren. Der jüngste Patient war 22 Jahre alt, der älteste 83. Der Altersdurchschnitt der Frauen lag zum Operationszeitpunkt bei 51,37, während der der Männer bei 48,61 lag. Abbildung 1 zeigt die Alters- und Geschlechtsaufteilung im Einzelnen.

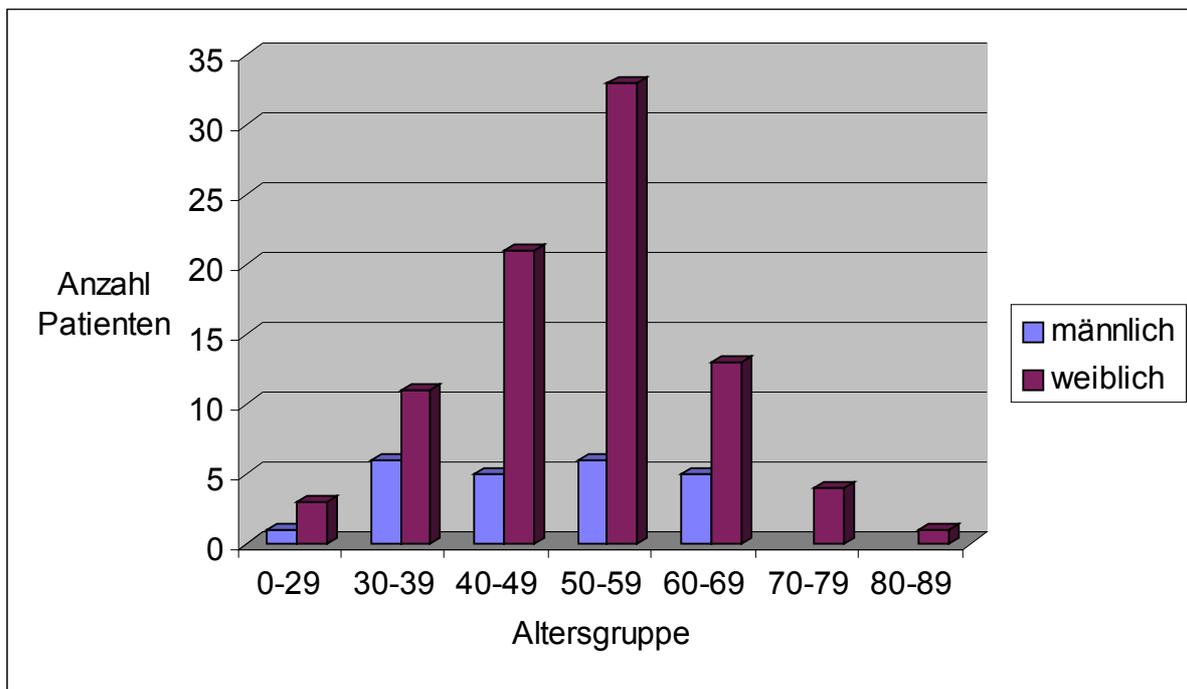


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation (n = 109) zum OP-Zeitpunkt

3.1.2 Angewandte Operationsverfahren

Die untersuchten 109 Patienten sind an einer oder beiden Seiten der Schilddrüse operiert worden. Betrachtet man die Eingriffe an den einzelnen Schilddrüsenlappen getrennt, sind bei 109 Patienten 218 Einzeleingriffe möglich. 30 Patienten wurden nur einseitig operiert, sodass insgesamt 188 Einzeleingriffe durchgeführt wurden, wovon 70 funktionsgerechte Resektionen (37,2 %) und 118 radikale Resektionen

waren, bestehend aus 106 subtotalen oder near-toalen (56,4 %) und 12 Hemithyreoidektomien (6,4 %). Während 99 Patienten ihre erste Schilddrüsenoperation hatten, wurde in 10 Fällen aufgrund einer Rezidivstruma bereits zum zweiten Mal operiert.

Nach unserer im Abschnitt Methoden dargestellten Einteilung der Patienten abhängig vom eingesetzten Operationsverfahren gehörten 73 (67 %) Patienten der Gruppe der funktionsgerechten Resizierten (FP) an, 36 (33 %) wurden standard-radikal (STR) operiert.

3.1.3 Komplikationen während oder nach der Operation

Insgesamt in 7 Fällen (6 %) sind postoperative Komplikationen dokumentiert oder vom Patienten angegeben worden, dabei handelt es sich im Einzelnen um 2 sekundäre Blutungen, 3 temporäre Unterfunktionen der Nebenschilddrüsen, die sich in einer kurzzeitigen, nach Kalziumgabe wieder normalisierenden Hypokalzämie äußerten und 2 dauerhaften Stimmbandlähmungen. Die betroffenen Patienten waren alle weiblich. 3 Komplikationen konnten nach funktionsgerechter Resektion (FP) und 4 nach radikaler Operation (STR) beobachtet werden. Eine Recurrensparese trat jeweils nach beiden Resektionsverfahren auf.

Da bei Rezidiveingriffen das Komplikationsrisiko beachtlich steigt, untersuchten wir ebenfalls, wie häufig die Ereignisse Rezidiv-Operation und intra- oder postoperative Komplikation zusammenfielen. Bei 3 der 10 Operationen an einer Rezidivstruma trat eine Komplikation auf. Das bedeutet, dass die Komplikationsrate bei 30 % lag, während bei den 99 Ersteingriffen in 4 % der Fälle eine Komplikation auftrat.

3.2 Ergebnisse der Nachuntersuchung

3.2.1 Schilddrüsenvolumen

Zehn Jahre nach der Operation betrug das durchschnittliche Schilddrüsenvolumen der 109 Patienten 7,46 ml und bewegte sich in einer Bandbreite von < 1 – 40 ml. 41 Patienten hatten ein minimales Schilddrüsenrestgewebe von unter 5 ml (38 %), 46 wiesen ein Restgewebe von 5 bis 10 ml auf (42 %), während die restlichen 22 Patienten ein Volumen von über 10 ml hatten (n = 20%).

Auf den einzelnen Schilddrüsenlappen übertragen ergeben sich folgende Tabelle und Abbildung. Sie betrachten das Restvolumen der einzelnen Schilddrüsenlappen

(n = 218) in Abhängigkeit zum durchgeführten Resektionsverfahren, wobei der Vollständigkeit halber auch die 30 nicht operierten Lappen einbezogen werden. Nach radikaler Operation wiesen die Patienten in 94 % der Fälle ein Restvolumen von < 5 ml auf, wie es vor zehn Jahren beabsichtigt war, während die funktionsgerecht operierten vorwiegend ein Volumen zwischen 5 und 10 ml hatten (54 %).

	funktionsgerecht resezierter Lappen		radikal resezierter Lappen		Signifikanz P	nicht operierter Lappen	
	n	%	n	%		n	%
total	70	32 %	118	54 %	0,001	30	14 %
< 5 ml	27	39 %	111	94 %	0,001	4	13 %
5-10 ml	38	54 %	4	3 %	0,001	20	67 %
> 10 ml	5	7 %	3	3 %	0,001	6	20 %

Tab. 1: Schilddrüsenvolumen in Abhängigkeit zum Resektionsverfahren (n = 218)

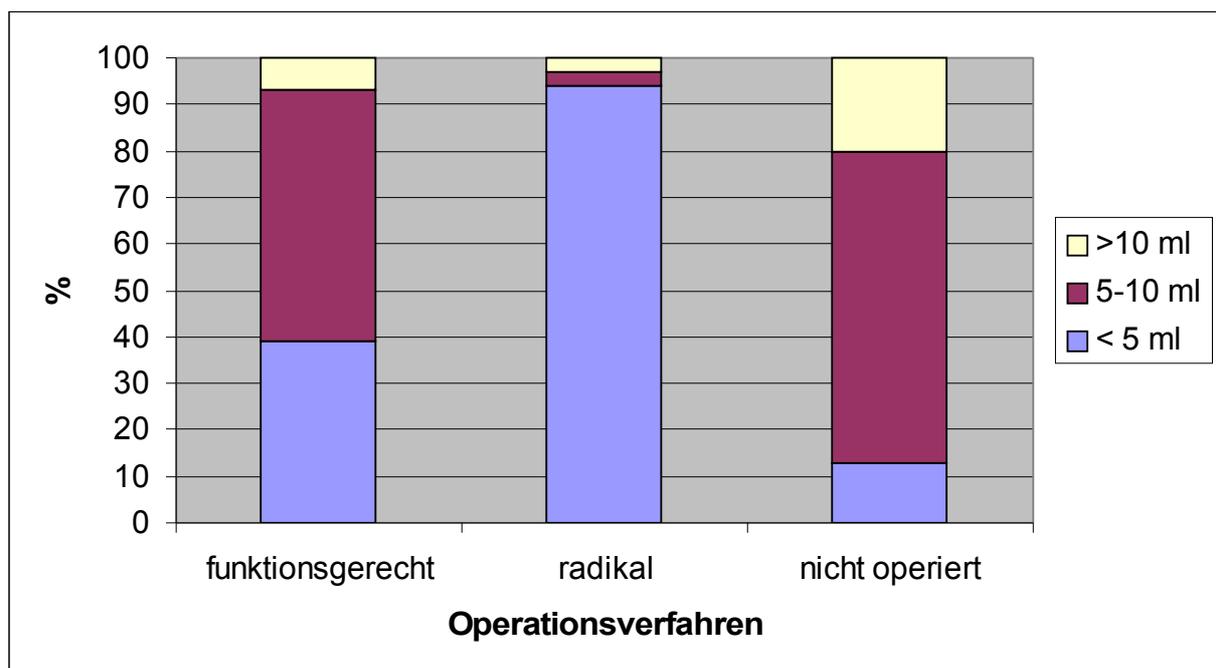


Abb. 2: Schilddrüsenvolumen in Abhängigkeit zum Halbseiteneingriff (n = 218)

3.2.2 Rezidivknoten

Bei den 109 Patienten wurde im Rahmen der Nachuntersuchung sonographisch nach Rezidiven oder verbliebenen Knoten gesucht. 88 Patienten waren knotenfrei (80,7 %), während bei den übrigen 21 Patienten (19,3 %) einseitig (n = 19) oder beidseitig (n = 2) Rezidivknoten gefunden wurden. Demnach waren also insgesamt 23 einzelne Schilddrüsenlappen betroffen. Die Verteilung der Knotenanzahl pro Patient und in den Lappen ist wie folgt: Bei 14 Patienten (und 14 Lappen) wurde ein isolierter Knoten, bei 7 Patienten (und 9 Lappen) wurden zwei oder mehr Knoten diagnostiziert. Bei den beidseitig von Rezidiven betroffenen Patienten lagen somit auch in beiden Schilddrüsenlappen multinodöse Veränderungen vor.

Abbildung 3 betrachtet das Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit zum Resektionsverfahren. Auch hier werden zunächst nicht die einzelnen Lappen, sondern der Gesamtbefund betrachtet, eingeteilt in funktionsgerecht Operierte (FP) (n = 43, davon 11 Patienten mit Knoten) und radikal Operierte (STR) (n = 36, davon 3 mit Knoten). Von den funktionsgerecht Operierten werden diejenigen gesondert betrachtet, die vor zehn Jahren nur einseitig operiert wurden (n = 30) und nun die Knoten auf der nicht operierten Seite aufweisen (n = 7).

Von den damals radikal operierten Patienten (STR) sind heute 91,7 % knotenfrei, während funktionsgerecht operierte Patienten (FP) häufiger Knoten aufweisen (Knotenfreiheit 74,4 %). Dazwischen liegen die einseitig operierten mit 76,7 % knotenfreien Patienten. Bei drei von ihnen wurde vor zehn Jahren auf der Gegenseite eine Hemithyreoidektomie durchgeführt, bei drei Patienten eine subtotale Resektion und bei einem eine funktionsgerechte Resektion.

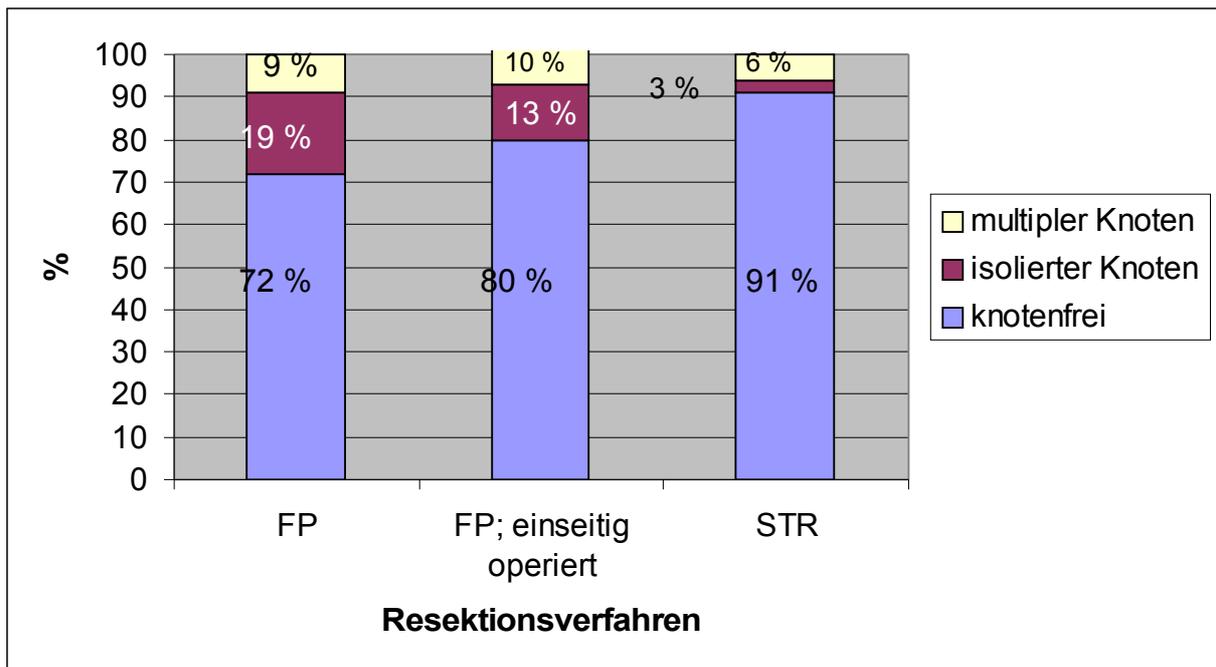


Abb. 3: Ergebnis der sonographischen Knotenbestimmung in Abhängigkeit zum Resektionsverfahren (n = 109)

Obwohl es im Allgemeinen für den Patienten keinen großen Unterschied macht, ob er nun beidseitig oder einseitig Rezidive aufweist, da er in beiden Fällen einer Weiterbehandlung und eventueller Operation bedarf, ist es zur Beurteilung der verschiedenen Resektionsverfahren unerlässlich, die Schilddrüsenlappen der Patienten getrennt zu betrachten, da jeder Lappen individuell operiert wurde.

Abbildung 4 verdeutlicht die Verteilung von neu aufgetretenen Knoten auf den einzelnen Lappen bezogen. Die Ultraschalluntersuchung zeigte bei 13 von 70 (18,6 %) funktionsgerecht und 3 von 118 (2,5 %) radikal operierten Lappen Knoten (Signifikanz $p < 0,001$). Von den 30 nicht behandelten Schilddrüsenlappen wiesen 7 Knoten auf (23,3 %).

funktionsgerecht operierte
Schilddrüsenlappen
n = 70

radikal operierte
Schilddrüsenlappen
n = 118

nicht behandelte
Schilddrüsenlappen
n = 30

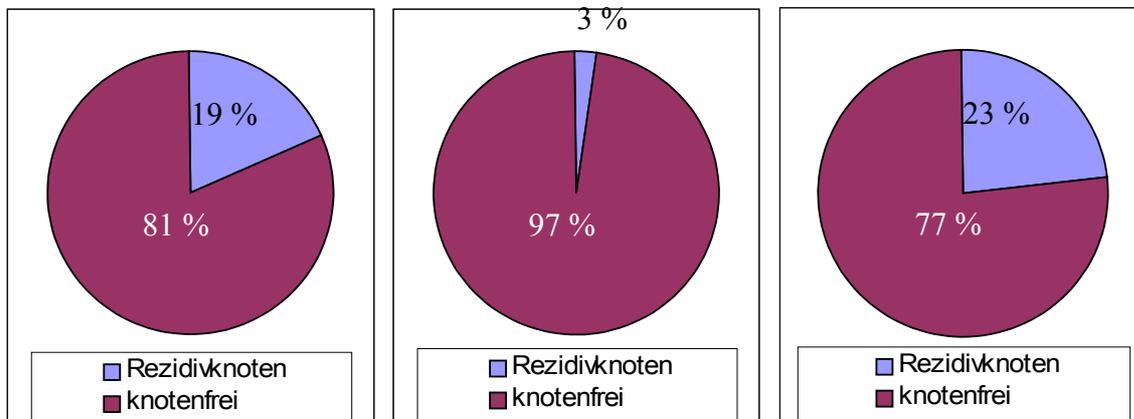


Abb. 7. Ergebnis der sonographischen Knotenbestimmung auf den Halbsseiteneingriff bezogen (n = 218)

Das Auftreten von Rezidiven hat, neben dem angewandten Resektionsverfahren, zehn Jahre postoperativ ebenfalls Einfluss auf die Schilddrüsengröße, wobei sich Schilddrüsengröße und Knotenbildung wechselseitig bedingen:

Rezidivknoten führen meist zu einer erneuten Vergrößerung des Schilddrüsenvolumens, während bei größeren Restschilddrüsen, wie sie bei funktionsgerechter Resektion erzielt werden, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven, wie man aus den Abbildungen 3 und 4 entnehmen kann, anscheinend steigt.

So finden sich unter den 41 Patienten, die zehn Jahre nach der Operation ein Restvolumen von < 5 ml aufweisen, keine mit Rezidivknoten, während bei einem Restvolumen von 5 – 10 ml (n = 46) und > 10 ml (n = 22) jeweils 10, bzw. 11 Patienten Knoten im Ultraschall aufweisen. Abbildung 5 zeigt das prozentuale Auftreten von Knoten abhängig von der Größe der Restschilddrüse.

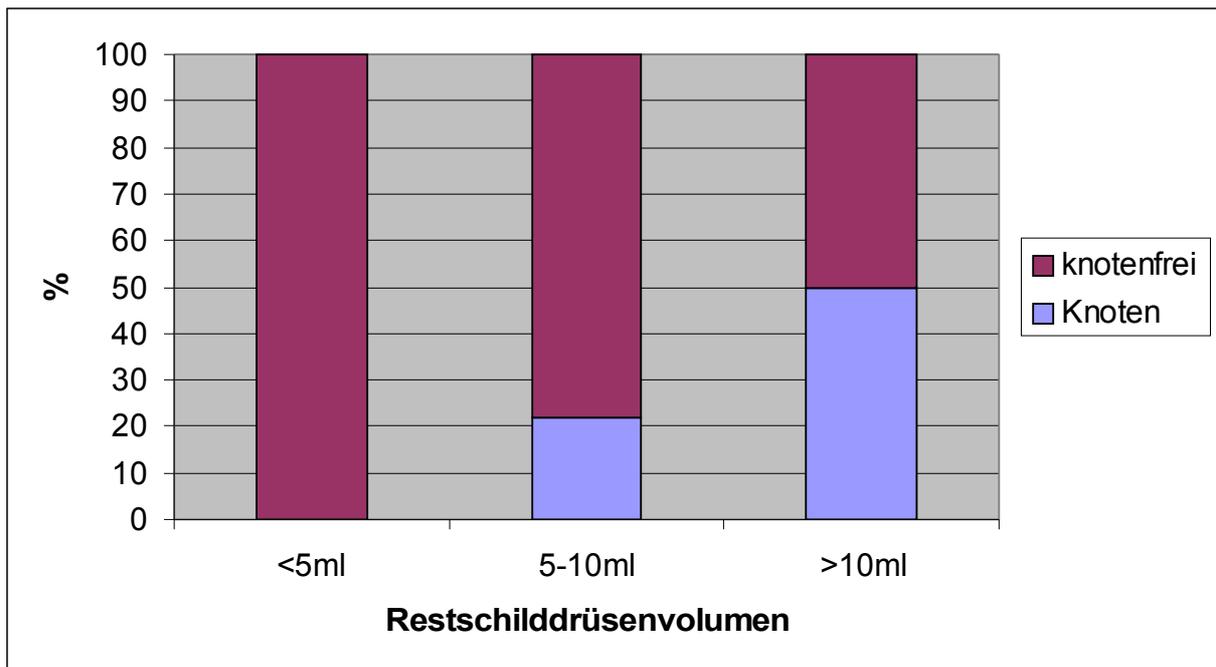


Abb. 5: Ergebnis der sonographischen Knotenbestimmung in Abhängigkeit zum Schilddrüsenvolumen (n = 109)

3.2.3 Thyreoidale Stoffwechsellage

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde durch Bestimmung der Schilddrüsenparameter im Blut die thyreoidale Stoffwechsellage der Patienten beurteilt. 92 der 109 untersuchten Patienten waren euthyreot (84 %), 15 hyperthyreot (14 %) und 2 Patienten wiesen eine hypothyreote Stoffwechsellage auf (2 %). Das Ergebnis der Blutuntersuchung zeigt keine Auffälligkeit hinsichtlich des Alters der Patienten, während dagegen alle hyper- oder hypothyreoten Patienten weiblich waren. 10 % (n = 1) der Patienten nach Zweitoperation infolge einer Rezidivstruma (n = 10) waren hyperthyreot, die restlichen 90 % (n = 9) euthyreot.

Hinsichtlich der gewählten Operationsverfahren, funktionsgerechte oder radikale Resektion, zeigt sich folgende Verteilung: 33 der Patienten mit standard-radikaler Resektion (STR; n = 36) und 59 mit funktionsgerechter Resektion (FP; n = 73) wiesen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine euthyreote Stoffwechsellage auf.

Eine Abweichung der schilddrüsen-spezifischen Hormonkonzentrationen im Blut wiesen 17 Patienten (16 %) auf. 15 von ihnen waren hyperthyreot, davon 12 funktionsgerecht (70,6 %) und 3 radikal (17,6 %) operiert, und 2 hypothyreot, beide nach funktionsgerechter Resektion (11,8 %).

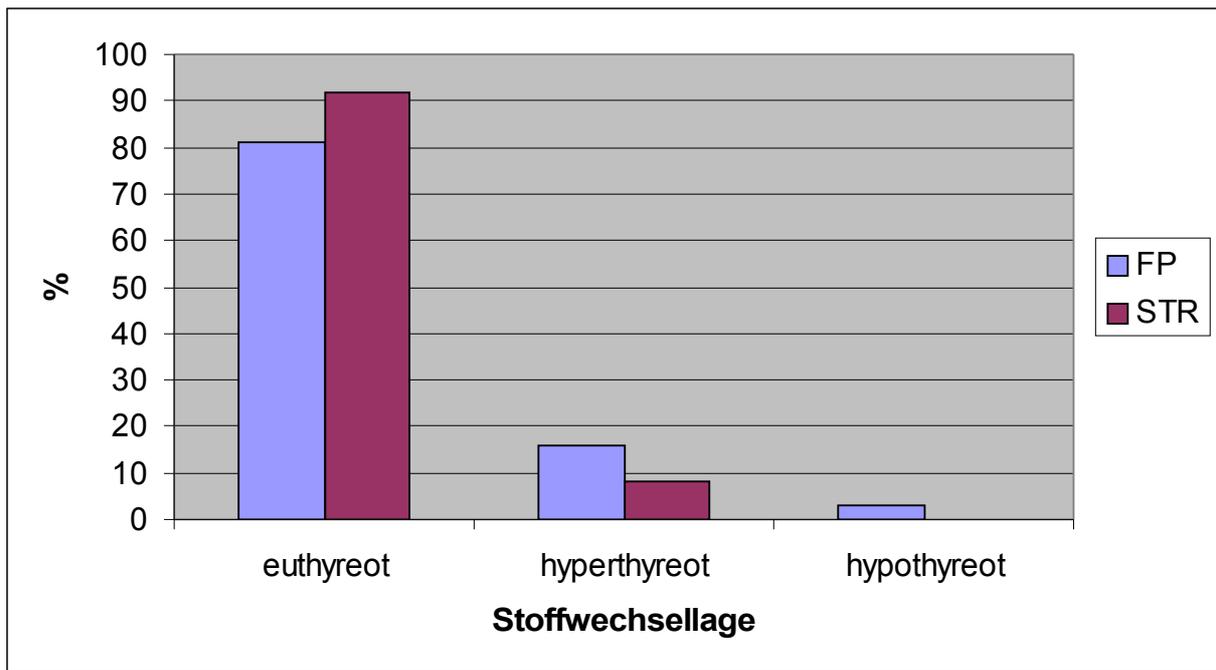


Abb. 6: Stoffwechsellage bezüglich der Resektionsverfahren (n = 109)

Bei ausreichendem Restgewebe, das mit einem Volumen von über 8 ml definiert ist, wird von einer euthyreoten Stoffwechsellage ausgegangen, während bei einem Volumen von unter 3 ml mit einer permanenten thyreoidalen Insuffizienz zu rechnen ist. Dazwischen findet man häufig eine postoperative latente Hypothyreose, die nach zehn Jahren nicht mehr nachvollziehbar ist, weswegen wir von einer aktuellen Euthyreose ausgehen. Tatsächlich stimmten die angenommene und die tatsächliche aktuelle Stoffwechsellage in Abhängigkeit vom Restvolumen in 54 % der Fälle überein. Vor allem bei Volumina unter 3 ml wich die Stoffwechsellage der Studienteilnehmer enorm von der vorausgesetzten Stoffwechsellage ab. Keiner der Patienten mit einem minimalen Schilddrüsengewebe unter 3 ml wies eine Hypothyreose auf. Bei Volumina über 8 ml lag dagegen in 74 % und bei einer Restschilddrüse von 3 – 8 ml sogar in 89 % der Fälle die angenommene Euthyreose vor. Die genaue Verteilung der Stoffwechsellagen, eingeteilt in eu-, hyper- und hypothyreot, in Abhängigkeit zum Restschilddrüsengewebe zeigt Abbildung 7.

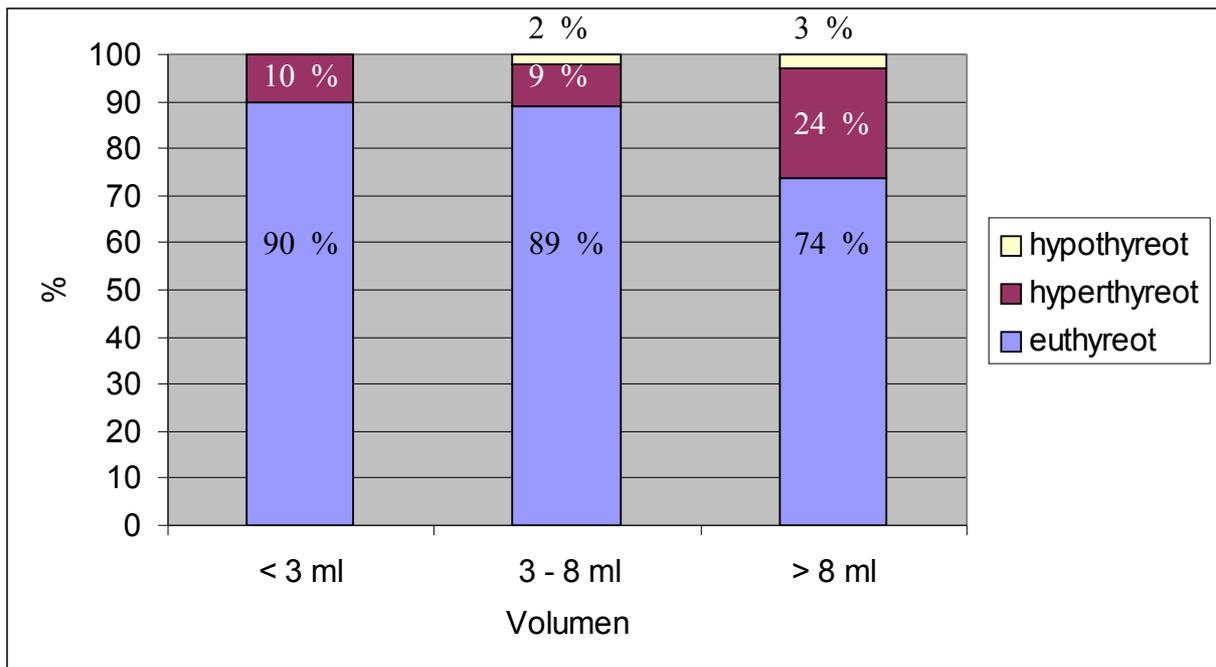


Abb. 7: Stoffwechsellage abhängig vom postoperativen Schilddrüsenvolumen (n = 109)

Entgegen der Annahme, dass bei kleineren Volumina eine Hypothyreose vorliegt, wiesen Patienten mit einem Volumen unter 3 ml in 90 % der Fälle, und somit am häufigsten, eine Euthyreose auf, gefolgt von Patienten mit einem Restvolumen von 3 – 8 ml (89 % euthyrot), während diejenigen, bei denen mit einem Volumen von über 8 ml eine Euthyreose vorausgesetzt wurde, diese in nur 74 % der Fälle aufwiesen. Eine Hypothyreose fand sich hingegen erst ab einem Volumen von 3 ml und war in der Gruppe der Patienten mit dem größten Volumen mit fast 3 % am häufigsten vertreten.

3.2.4 Ergebnisse der Anamnese

3.2.4.1 Rezidivoperationen

In den letzten zehn Jahren nach der Operation wurden 2 Patienten (1,8 % aller (FP + STR) und 2,7 % der funktionsgerecht operierten (FP)) erneut an der Schilddrüse behandelt. Die Diagnosen, die zu einer erneuten Operation führten, waren ein Schilddrüsenkarzinom und ein Rezidiv einer Struma nodosa. Bei beiden Patienten wurde damals funktionsgerecht reseziert. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wiesen sie keine neu aufgetretenen Knoten auf, einer war euthyrot und einer hyperthyrot.

3.2.4.2 medizinische Weiterbehandlung und Nachkontrolle

Die Behandlung nach der Operation vor zehn Jahren ist bei 59 Patienten von Hausärzten übernommen worden (54,1 %), 19 wurden von Endokrinologen (17,4 %) und 11 von Internisten (10,1 %) betreut. 18,4 % der Patienten befanden sich nicht in Behandlung (n = 20), wovon 16 funktionsgerecht (FP), die übrigen 4 hingegen standard-radikal (STR) operiert wurden.

Ein Parameter, der durch eine kontinuierliche Betreuung nach der Operation beeinflussbar wäre, ist die Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Wie aus nachfolgender Abbildung ersichtlich wird, war die Stoffwechsellage ohne ärztliche Betreuung genauso häufig euthyreot wie mit (84 % im Durchschnitt).

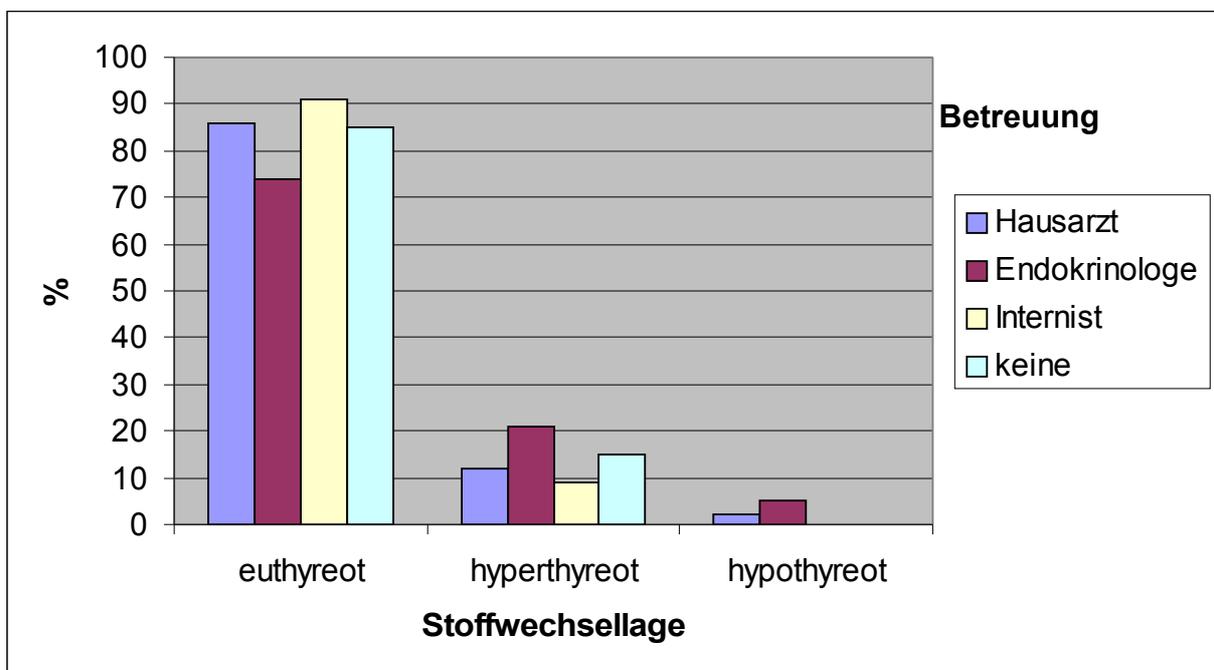


Abb. 8: Stoffwechsellage in Abhängigkeit zur ärztlichen Nachbetreuung (n = 109)

3.2.6 aktuelle Schilddrüsenmedikation

Von den 109 Patienten gaben 19 (17 %) an, keine schilddrüsen-spezifischen Medikamente zu nehmen. 87 Patienten bekamen eine hormonelle Substitution (80 %) teilweise in Kombination mit Jodid, 2 eine alleinige Jodprophylaxe (2 %) und 1 Propranolol (1 %), mit dem Ziel die aktivierende Funktion der Schilddrüse zu neutralisieren.

Abbildung 9 betrachtet die Therapieart in Abhängigkeit zum aktuellen Schilddrüsenvolumen, wobei Behandlungen mit alleinigem Jodid und Propranolol zu „andere Therapiearten“ zusammengefasst wurden. Im Bereich bis zu 10 ml Restgewebe ist die Therapieform unabhängig davon, ob mehr oder weniger als 5 ml belassen wurden. Es wurden sowohl in der Gruppe der Patienten mit einem Volumen von unter 5 ml als auch mit einem Volumen von 5 – 10 ml in 85 % der Fälle Hormone substituiert. Anders sieht es bei den Patienten mit einem Volumen > 10 ml aus (n = 22). Sie nahmen in 59 % der Fälle Hormone, 36 % waren medikamentenfrei.

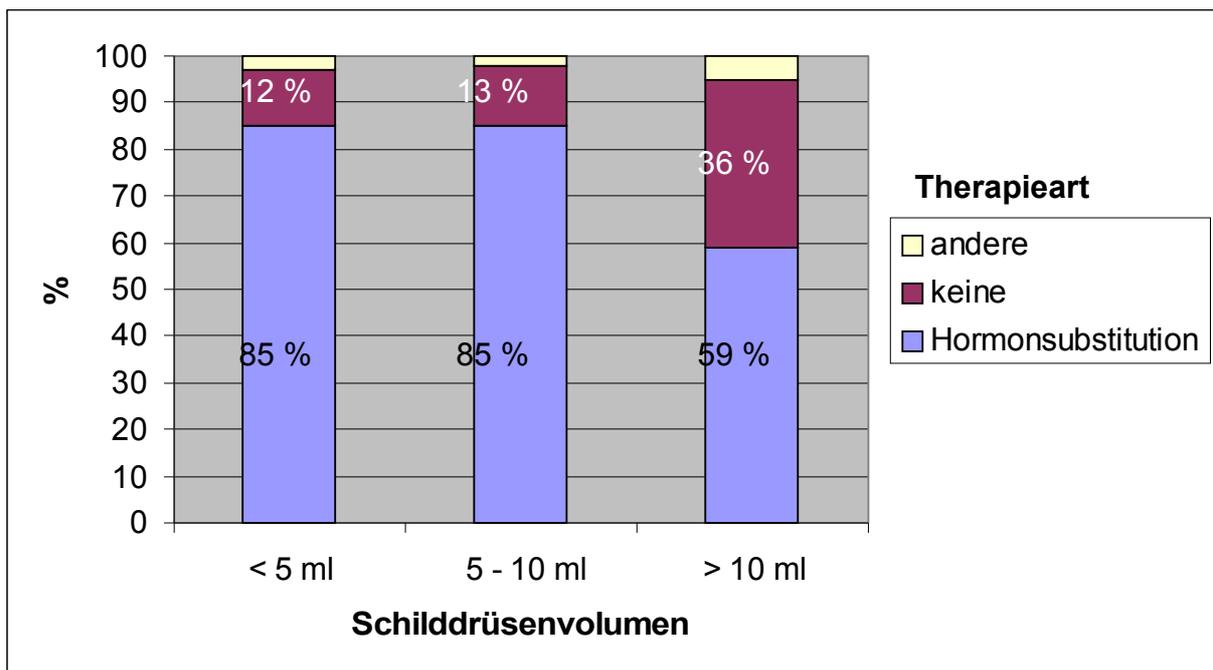


Abb. 9: Verteilung der einzelnen Therapiearten in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen (n = 109)

Dies eröffnet die Frage, ob man von diesem Ergebnis auf eine ähnliche Verteilung der Therapiearten bei der Betrachtung des Operationsvorgehens schließen kann. Dies hängt, wie Abbildung 2 vermittelt, offensichtlich mit dem Schilddrüsenvolumen zusammen, da den jeweiligen Resektionsverfahren ein tendenzielles späteres Schilddrüsenvolumen zuzuordnen ist.

In Abbildung 2 werden Halbseiteneingriffe (n = 218) betrachtet, während die nachfolgende Abbildung in Anbetracht dessen, dass es nur eine Gesamtschilddrüsenthherapie gibt, die Therapiearten mit den zwei Gruppen radikal Resezierte (STR; n = 36) und funktionsgerecht Resezierte (FP; n = 73) in Relation setzt.

Wie man in Abbildung 10 sieht, liegt der prozentuale Anteil des Patientenkollektivs, das Hormone bekam, bei ca. 80 %, unabhängig davon, welches Resektionsvorgehen angewandt wurde (78 % vs. 81 %, keine Signifikanz).

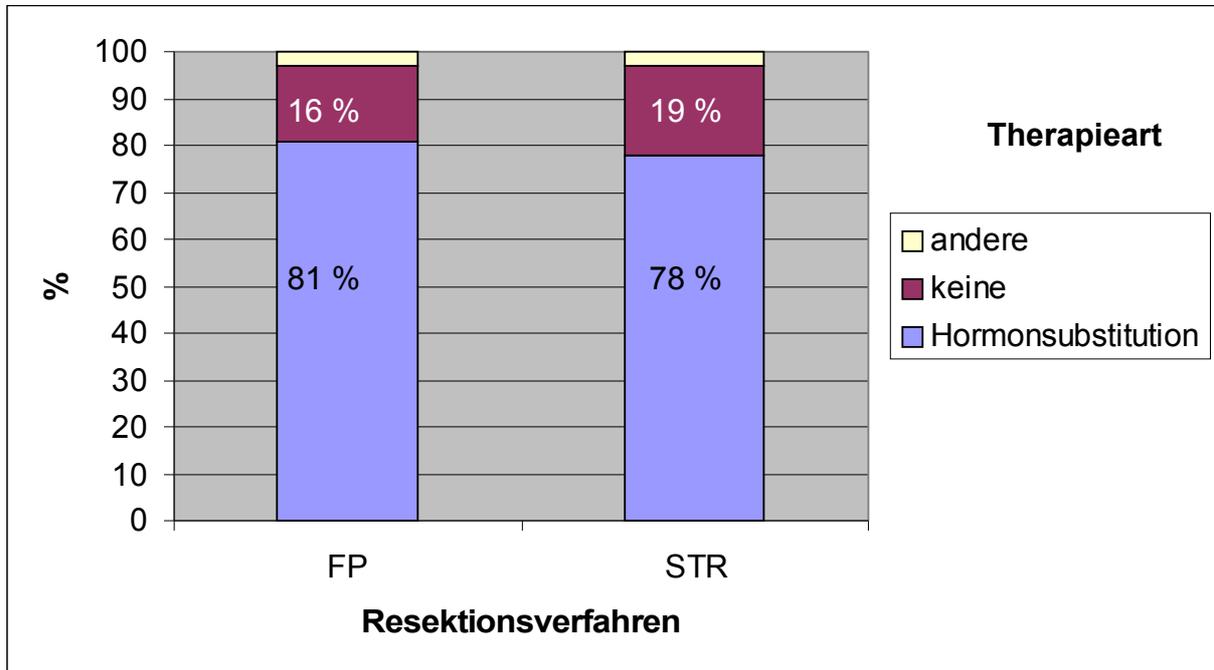


Abb. 10: Verteilung der einzelnen Therapiearten auf die beiden Resektionsverfahren (n = 109)

Wie die Verteilung von Hormonsubstitution und der aktuellen Stoffwechsellage zwischen den beiden Resektionsarten aussieht, zeigt Tabelle 2.

	funktionsgerechte Resektion (FP)		radikale Resektion (STR)		Signifikanz
	n	%	n	%	p
mit Hormonsubstitution					
total	59	81 %	28	78 %	keine
euthyreot	50	85 %	25	89 %	
hyperthyreot	8	13 %	3	11 %	
hypothyreot	1	2 %	0	0 %	
ohne Hormonsubstitution					
total	14	19 %	8	22 %	keine
euthyreot	9	64 %	8	100 %	
hyperthyreot	4	29 %	0	0 %	
hypothyreot	1	7 %	0	0 %	
total	73	67 %	36	33 %	

Tab 2: Stoffwechsellage und Medikation in Abhängigkeit zum Resektionsverfahren (n = 109)

22 Patienten nehmen keine Hormone ein und spiegeln somit die tendenzielle Stoffwechsellage ohne Hormonsubstitution wieder. Eine euthyreote Stoffwechsellage weisen 17 (77 %) von ihnen auf. Darunter befinden sich 9 funktionsgerecht und 8 radikal Resezierte. Dies bedeutet, dass nach funktionsgerechter Resektion in 12,3 % und nach radikaler in 22,2 % der Fälle von einer Euthyreose ausgegangen werden kann, wodurch die Notwendigkeit einer Hormonsubstitution unabhängig vom Resektionsausmaß verdeutlicht wird.

39 Patienten (36 %) wiesen ein Restschilddrüsenvolumen von > 8 ml auf, welches der normalen Schilddrüsengröße von Männern und Frauen ohne Schilddrüsenerkrankung entspricht und somit zu einer euthyreoten Stoffwechsellage führen sollte, ohne dass die Einnahme von Schilddrüsenhormonen notwendig ist. Bei 22 von ihnen (56 % der 39 Patienten) konnten bei der Schilddrüsenultraschalluntersuchung im Rahmen der Nachuntersuchung keine Rezidivknoten gefunden werden, jedoch nahmen von diesen 22 Patienten, trotz ausreichendem Restgewebe, 18 (82 %) Schilddrüsenhormone ein.

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Schilddrüsenerkrankungen sind weit verbreitet und können zahlreiche gesundheitliche Beschwerden verursachen. Aufgrund des lange in Deutschland vorherrschenden alimentären Jodmangels war die Region als Endemiegebiet für Schilddrüsenerkrankungen anzusehen. Nach aktuellen Studien, so etwa der repräsentativen KiGGS-Studie des Robert Koch-Instituts aus dem Jahre 2007 [58], liegt die Jodausscheidung im Urin von Kindern mittlerweile im unteren optimalen Bereich, sodass hierzulande, nach den Kriterien der WHO, kein Jodmangel mehr vorliegt. Dennoch ist noch nicht für alle Kinder und Jugendliche eine ausreichende Jodversorgung erreicht [22] und die Folgen des bisherigen Jodmangels sind sichtbar. So zeigt die wohl größte epidemiologische Studie zum Thema Schilddrüse der Firma Henning, Berlin, bei der im Rahmen der „Schilddrüseninitiative Papillon“ über 96.000 Erwerbstätige aus der gesamten Bundesrepublik untersucht wurden, dass ein Drittel der 18 – 65 Jährigen pathologische Veränderungen an der Schilddrüse aufweist. Hingegen konnten, wohl auch infolge einer verbesserten Jodversorgung, bei jüngeren Patienten seltener krankhafte Schilddrüsenveränderungen gefunden werden [62].

Aus diesem Grund spielt die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen, und somit auch die Schilddrüsenchirurgie, die neben medikamentöser Behandlung und Radiojod-Therapie einen bedeutenden Platz einnimmt, eine wichtige Rolle im medizinischen Alltag.

Kritikpunkt dieser Studie könnte der geringe Zeitraum von zehn Jahren, der zwischen Operation und Nachuntersuchung vergangen ist, sein. Die meisten Rezidive einer Knotenstruma entwickeln sich innerhalb von 10 bis 20 Jahren nach der primären Operation, jedoch empfehlen einige Autoren den Verlauf von 30 Jahren abzuwarten, um den Erfolg der Operation endgültig zu bewerten [1, 10, 34, 61, 73].

Das Patientenkollektiv dieser Studie, vorwiegend Frauen, stellt eine inhomogene Gruppe dar. Die Patienten kamen mit unterschiedlichen Diagnosen. Teils führten bereits jahrelang bestehende Veränderungen der Schilddrüse, teils eine durch rasche Progredienz aufgetretene Symptomatik oder ein Zufallsbefund, da abhängig von der Grunderkrankung, z.B. bei solitären Knoten, subjektive Beschwerden ausbleiben können, die Patienten zu uns.

Hinsichtlich der angewandten Operationsverfahren bestehen ebenfalls Unterschiede, jedoch wurde bei allen Patienten eine funktionsgerechte Resektion angestrebt, welche vor zehn Jahren an der Uniklinik Düsseldorf die bevorzugte chirurgische Therapie der benignen Knotenstruma war. Ziel der funktionsgerechten Resektion war so viel Gewebe wie möglich zu erhalten, wobei die Entscheidung über das Resektionsausmaß, abhängig vom intraoperativen Befund, vom behandelnden Chirurgen während der Operation getroffen wurde. So waren Hemithyreoidectomien Patienten mit solitären, malignitätsverdächtigen kalten Knoten vorbehalten. Trotzdem wurde bei den angewandten Operationsverfahren Wert darauf gelegt, alle pathologischen Veränderungen vollständig zu entfernen. Aus diesem Grund sind die in der Nachuntersuchung aufgefallenen Knoten weniger bei der Operation übersehene, sondern neu entstandene Rezidivknoten.

Bis ins 19. Jahrhundert wurde die Schilddrüsenchirurgie, wegen ihres tödlichen Ausgangs in über 40 % der Fälle, als risikoreich beurteilt. Renommierte Ärzte warnten vor operativen Eingriffen an der Schilddrüse [6]. Unter anderem Theodor Kochers Erkenntnissen ist es zu verdanken, dass sich die Schilddrüsenchirurgie nach und nach zu einem risikoarmen Eingriff wandelte.

Dennoch herrscht auch heute über das Operationsausmaß noch keine Einigkeit und Chirurgen stehen vor der problematischen Entscheidung zwischen radikaler Resektion, die im Allgemeinen mit Komplikationen und einer lebenslangen Hormonsubstitution einhergeht, und funktionsgerechter Resektion, mit der Gefahr einer erhöhten Rezidivrate und den mit der Zweitoperation vergesellschafteten Komplikationen. Einen Kompromiss bildete die lange Zeit als Standardtherapie der benignen Knotenstruma eingesetzte subtotale Resektion, bei der jedoch der dorsale Teil der Schilddrüse meist nicht freigelegt wird und somit Knoten übersehen werden können [63]. Auch ist die Rezidivrate nach subtotaler Resektion recht hoch [10, 48, 61, 77]. Bedingt durch die Möglichkeit der adäquaten postoperativen Substitution von Schilddrüsenhormonen und der Tatsache, dass in der Hand erfahrener Chirurgen die Komplikationsrate gering ist, kristallisiert sich in den letzten Jahren das sichere Entfernen des gesamten pathologisch veränderten Schilddrüsengewebes als primäres Ziel der chirurgischen Intervention heraus. Die knotenorientierte Resektion erfordert jedoch in 40 % der Fälle eine Präparation im dorsalen Bereich der Schilddrüse und führt in 20 % zu einer totalen Entfernung des Schilddrüsenlappens

[18]. Hinzu kommt, dass bei einer diffusen Struma teilweise die gesamte Drüse betroffen ist und somit häufig kein normales Restgewebe verbleibt. Somit vollzieht sich in den letzten Jahren ein Wandel hin zur totalen Thyreoidektomie bei allen Arten von Schilddrüsenerkrankungen, während sie vorher Therapie der Wahl bei Schilddrüsenkarzinomen, Morbus Basedow und toxischer Struma war [2, 20, 21, 38, 45, 47, 49, 66, 73, 77]. Ein Beispiel dafür zeigt sich in der Studie von Peix, die in Lyon (Frankreich) durchgeführt wurde. Im Jahre 1990 betrug der Anteil der totalen Thyreoidektomien zur Therapie von gutartigen Schilddrüsenerkrankungen nur 4 %. Fünf Jahre später hatte er sich bereits auf 37 % erhöht [49]. Delbridge berichtet ebenfalls, dass heutzutage 60 % der in Australien und Neuseeland praktizierenden endokrinologischen Chirurgen die totale Thyreoidektomie zur Therapie der benignen Knotenstruma bevorzugen [10]. Dieser Wandel reduzierte die Inzidenz von Rezidiven und damit die der Zweitoperationen [7, 10].

Gegner der totalen Thyreoidektomie vertreten hingegen die Meinung, dass dieses radikale Vorgehen nur bei extrem vergrößerten Strumen angebracht und nicht zur Standardtherapie der benignen Knotenstruma geeignet ist. Gründe dafür sind zum einen die Tatsache, dass sich in einer Knotenstruma maligne Befunde nur in wenigen Fällen, die in der Literatur zwischen 7,5 % und 13 % [32, 39, 43] variieren, finden, zum anderen die Meinung, dass eine lebenslange Hormonsubstitution nicht zu verantworten sei, wenn eine Euthyreose leicht durch genügend Restgewebe bei funktionsgerechter Resektion erreicht werden kann oder zumindest ein großer Teil des Hormonbedarfs durch eigene Produktion gedeckt wird.

4.2 Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung befasst sich mit 109 aufgrund von benigner Knotenstruma operierten Patienten, wovon 79 % weiblich und 21 % männlich sind. Diese Verteilung unter den Geschlechtern entspricht den Angaben in der Literatur, die im Allgemeinen von einem Frauenanteil von 80 % ausgeht [17, 25, 26, 70, 71]. In oben genannter Papillon-Studie traten Schilddrüsenveränderungen hingegen bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf (Frauen 34 %, Männer 31,8 %), allerdings handelt es sich lediglich um ein sonographisches Schilddrüsen-Screening, das Veränderungen des Schilddrüsengewebes, jedoch keine Operationsindikationen widerspiegelt. Als mögliche Ursache für die größere Inzidenz von pathologischen Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen wird die hormonelle Belastung beim

weiblichen Geschlecht in verschiedenen Lebensabschnitten diskutiert. So kommt es in der Schwangerschaft durch Erhöhung des Thyroxin bindenden Globulins (TBG) zu einem Mehrbedarf an Schilddrüsenhormonen. Außerdem werden Östrogene bei Frauen für das Schilddrüsenwachstum verantwortlich gemacht [67].

Die Häufigkeit von Schilddrüsenvergrößerungen nimmt mit steigendem Lebensalter zu [62], während die medikamentöse Beeinflussbarkeit der Strumagröße abnimmt. Demnach müssten sich mit steigendem Alter mehr Patienten zur Operation vorstellen. Das durchschnittliche Alter unseres Patientenkollektivs lag zum Zeitpunkt des Eingriffs bei 50,9 Jahren und ist vergleichbar mit dem mittleren Alter in anderen Studien zur Operation der benignen Struma, welches meist zwischen 40 und 60 Jahren angegeben wird, beispielsweise bei Kube et al mit 44 und bei Thomusch et al mit 56 Jahren [35, 72]. Bis zu einem Alter von 60 Jahren nahm die Anzahl der operativen Eingriffe bei den Patienten von einer zur nächsten Altersgruppe, die jeweils 10 Jahre umfasst, im Durchschnitt um 11 % zu. Ab 60 Jahren sank die Zahl der Operationen wieder kontinuierlich, bis schließlich nur 1 Patient ein Alter über 80 Jahren aufwies.

4.3 Rezidivbildung

Obwohl in der Uniklinik Düsseldorf vor zehn Jahren funktionsgerechte Resektionsverfahren als Standardtherapie für die benigne Knotenstruma eingesetzt wurden, entschied sich der Operateur bei 36 der 109 Patienten aufgrund des intraoperativen Befundes für ein radikaleres Vorgehen in Form von Hemithyreoidektomie, subtotaler oder near-total Resektion. Beiden Resektionsarten, der funktionsgerechten und der radikalen, war das Ziel gemeinsam, alle vorhandenen Knoten zu entfernen.

Zum einen können fortbestehende Knoten wieder wachsen und anliegende Strukturen komprimieren oder schlimmstenfalls maligne entarten, zum anderen führen autonome Areale, durch Einfluss auf die thyreoidale Stoffwechsellage, zu Auswirkungen auf viele Funktionen des Organismus.

Vor allem bleibt jedoch das Wachstumspotential der Restknoten fortbestehen und kann so zu frühzeitigen Rezidiven führen, die in diesem Fall als „falsche Rezidive“ bezeichnet werden, wie sie Mann et al erstmals 1995 beschreibt [40]. Im Falle von Strumarezidiven wird häufig eine Zweitoperation notwendig, die durch die primäre

Operation hätte vermieden werden können und mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht. [5, 10, 18, 23, 29, 36, 38, 50, 51, 55, 56, 74, 76]

Klammer et al empfehlen zur Vermeidung „falscher Rezidive“, die häufig bei dorsaler Lage durch alleinige intraoperative Exploration, trotz Kenntnis des präoperativen sonographischen Befundes, vom Operateur nicht erfasst werden, eine zweite Sonographie während der Operation [30]. In seiner Studie beschreibt er eine postoperative Restknotenrate von 1,4 %, während sie bei Wahl et al mit 5 % deutlich höher liegt [75].

Unmittelbare postoperative sonographische Befunde lagen uns zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nicht vor, weswegen nicht auszuschließen ist, dass es sich bei den bei einigen Patienten entdeckten Rezidiven um „falsche Rezidive“ handelt.

Die Häufigkeit von Rezidiven nach Operationen aufgrund einer benignen Struma ist in den letzten Jahrzehnten von über 30-40 % auf unter 10 % zurückgegangen [4, 11, 28, 68], während unser Patientenkollektiv noch in 19,3 % der Fälle Knoten im Rahmen der Nachuntersuchung aufwies. Allerdings muss beachtet werden, dass im Grunde genommen nur neu aufgetretene Knoten auf der bereits voroperierten Seite als „echte Rezidive“ anzusehen sind, was bei 12 % unserer Patienten der Fall war. Der Rückgang der Rezidivrate ist laut Dralle et al unter anderem durch die medikamentöse Rezidivprophylaxe begründet [11]. Auch andere Autoren weisen auf den positiven Einfluss einer postoperativen Prophylaxe auf die Rezidivrate hin [14, 50, 75].

Vor allem aber wird das Auftreten von Rezidiven durch den Erfolg, gemessen an der postoperativen Knotenfreiheit („falsche Rezidive“), und das Ausmaß der Erstoperation beeinflusst. Lange Zeit galt die subtotale Resektion als Standardtherapie der benignen Knotenstruma [1, 10, 39]. Zwar lag die Rezidivrate bei niedrigen 2 %, jedoch nur, wenn alle Knoten vollständig entfernt wurden. Schließt man hingegen „falsche Rezidive“ mit ein, wird sie mit 13 - 40 % angegeben [11, 41, 72], wodurch die benigne Struma, vor allem die multinoduläre, immer als Risikofaktor für Rezidive galt [34]. Des Weiteren fanden Anderson et al heraus, dass auf eine Seite beschränkte Eingriffe ebenfalls zu einer hohen Rezidivrate führen [1]. In dieser Betrachtung wird die Rezidivrate jedoch nicht nur durch „echte Rezidive“, die auf der voroperierten Seite auftreten, beeinflusst. Auch konnte das Auftreten von Strumarezidiven direkt in Zusammenhang mit dem verbleibenden Rest an Schilddrüsengewebe gebracht werden, weswegen sie nach funktionsgerechter

Resektion häufiger zu erwarten sind als nach subtotaler und vor allem nach totaler Thyreoidektomie [1, 53, 54, 61]. Der sich vollziehende Wandel hin zu radikaleren Operationsverfahren [64, 70, 72] wird somit ebenfalls ein Grund für die sinkende Rezidivrate sein.

In vorliegender Untersuchung wurden 39 % der Patienten funktionsgerecht und 33 % radikal operiert. Bei den übrigen 28 % wurde hingegen eine Hemithyreoidektomie durchgeführt. Mittels Schilddrüsenultraschall im Rahmen der Nachuntersuchung konnten nach funktionsgerechter Resektion und Hemithyreoidektomie deutlich mehr Patienten mit Rezidiven gefunden werden (26 % bzw. 23 %) als nach radikaler Resektion mit einer Rezidivrate von 8 %. Rezidive auf der nicht operierten Seite werden, um Hemithyreoidektomien beurteilen zu können, in die Untersuchung bewusst einbezogen. Ein noch eindeutigeres Ergebnis liefert die Betrachtung der einzelnen Schilddrüsenlappen, die jeweils zwei verschiedene Eingriffe pro Patient zulässt. Hemithyreoidektomien lieferten dann eine Rezidivrate von 23 %, gefolgt von funktionsgerechten Resektionen (19 % Rezidive), während nach radikalem Halbseiteneingriff lediglich in 3 % der Fälle neue Knoten auftraten. Dieses Ergebnis zeigt, dass auch in unserer Studie das Resektionsausmaß, und somit auch das Schilddrüsenvolumen, Einfluss auf die Rezidivrate hat und bestätigt die in der Literatur entwickelte Annahme, dass die Größe des Restschilddrüsenorgans einen direkten Einfluss auf die Neubildung von Knoten hat.

Erstaunlicherweise findet sich unter den bereits voroperierten Patienten ebenfalls keine höhere Rate an verbliebenen oder neu gebildeten Knoten.

Nicht alle neu entdeckten Knoten bieten Anlass zu erneuter Operation, jedoch ist bei 6 der Patienten mit Rezidiv ein erneuter chirurgischer Eingriff oder aber eine Radiojodtherapie zu empfehlen, da sie sehr große Knoten und/oder eine hyperthyreote Stoffwechsellage aufweisen.

4.4 Komplikationen

Chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse bergen neben den allgemeinen Operationsrisiken, wie Blutungen, Nachblutungen und Wundheilungsstörungen, die Gefahr einer Recurrensparese oder einer hypokalzämischen Tetanie, welche mit unter Umständen lebensbedrohlicher oder lebenslanger Beeinträchtigung des Patienten einhergeht. Während der Kalziumhaushalt nach Ausfall der Nebenschilddrüsen jedoch medikamentös, wenn auch teilweise nur durch eine

hochdosierte Vitamin-D-Therapie, kompensiert werden kann, stellt eine persistierende, symptomatische Recurrensparese ein lebenslanges Stigma dar. Aus diesem Grund beschäftigen sich Chirurgen bereits seit über 100 Jahren mit den Risikofaktoren für diese Komplikationen, um sie zu minimieren beziehungsweise zu vermeiden [18, 44].

4.4.1 Recurrensparese

Die Verletzung des N. laryngeus recurrens stellt in der Schilddrüsenchirurgie eine eingriffstypische Komplikation mit weitreichenden Folgen dar und ist deswegen beim Patienten und beim Chirurgen gleichermaßen gefürchtet. Selten wird der Nerv vollständig durchtrennt. Meist kommt es durch bei der Präparation verursachte Zug- oder Druckeinwirkung, durch falsch gesetzte Klemmen, Ligaturen und Nähte an der dorsalen Seite der Schilddrüse und durch den unsachgemäßen Einsatz von Elektrokoagulation bei blutenden Gefäßen zu Schädigungen. Auch postoperativ kann es durch Durchblutungsstörungen infolge eines Hämatoms und Druckbeziehungsweise Sogwirkungen der Redondrainage zu Recurrensschäden kommen [15, 27, 59, 78].

Die Diagnose „Recurrensparese“ sollte mit Vorbehalt gebraucht werden. Im deutschsprachigen Raum bezeichnet der Begriff „Parese“ im eigentlichen Sinne eine Teillähmung oder eine motorische Schwäche, welche meist reversibel ist. Korrekt wäre, von einer „Paralyse“ zu sprechen, welche die vollständige motorische oder sensible Lähmung eines Nervs bezeichnet. Als Kompromiss findet man in der Literatur häufig die Unterteilung in transiente und permanente Recurrensparese, welche in unserer Betrachtung entfällt, da ausschließlich Lähmungen auftraten, die noch zehn Jahre nach der Operation symptomatisch waren. Auch wir verwenden in vorliegender Arbeit die allgemein übliche Bezeichnung „Parese“, um Missverständnissen vorzubeugen.

Bei insgesamt 1,8 % unserer Patienten (2 von 109) konnte postoperativ eine permanente Recurrensparese diagnostiziert werden. In der Literatur schwanken die Angaben zwischen 0,5 und 3,1 % [5, 26, 27, 40, 69]. Ausnahme bildet die Studie von Koch et al aus dem Jahre 1996, in deren Rahmen 427 operierte Patienten untersucht wurden, von denen nur 0,9 % eine transiente und keiner eine permanente Recurrensparese zeigte [31]. Aus den 80er Jahren finden sich hingegen Studien, die eine permanente Recurrensparese rate von über 6 % angeben [42, 52]. In der

Mehrzahl der Studien wird die Pareserate auf den Patienten bezogen. Die Betrachtung von Halbseiteneingriffen ist zwar ebenfalls zu finden, konnte sich in diesem Zusammenhang jedoch nicht durchsetzen.

Als Risikofaktoren für die Lähmung des N. recurrens werden in der Literatur verschiedene Aspekte diskutiert und statistisch belegt.

Präoperative Diagnose

Eine Rezidivoperation ist im Allgemeinen aufgrund von Verwachsungen bei der Wundheilung und Veränderung der anatomischen Gegebenheiten durch die Erstoperation mit einer höheren postoperativen Komplikationsrate vergesellschaftet. Während im Gesamtkollektiv bei 4 % aller Patienten Komplikationen auftraten, lag die Komplikationsrate bei Rezidiveingriffen bei 30 %. Bei einem der 10 Patienten mit Rezidivstruma trat im Rahmen der Zweitoperation eine Recurrensparese auf. Somit liegt die Rate der Recurrensparesen nach Rezidivstruma mit 10 % deutlich über der nach anderen Diagnosen. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur. So berichtet Zornig et al in einer Metaanalyse mit über 1000 Rezidivoperationen von einer permanenten Schädigung des N. recurrens bei 18 % der Patienten [78].

Alter und Geschlecht

Auch demographische Faktoren, wie Alter und Geschlecht, sollten als Risikofaktor für Recurrensparesen betrachtet werden. Während sich hinsichtlich des Alters in unserer Studie keine Auffälligkeit zeigt, sind alle Patienten, bei denen eine Komplikation auftrat, ob nun als Recurrensparese oder in anderer Form, weiblich. Untersuchungen von Thomusch et al [71] oder Hermann et al [25], die das weibliche Geschlecht als zusätzlichen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen beobachteten, konnten somit bestätigt werden. Thomusch et al erwähnt in diesem Zusammenhang, dass Männer durchschnittlich höhere Resektatgewichte bei einer niedrigeren Pareserate aufwiesen. Hermann et al begründet das Ergebnis seiner Studie mit den bei Männern eventuell vorhandenen, günstigeren anatomischen Gegebenheiten, da der Nerv durch die breitere Trachea im Sulcus oesophagotracheale besser geschützt ist [25].

Operationsverfahren

Vielfach, aber kontrovers wird der Einfluss des Resektionsverfahrens auf die Recurrensparese rate diskutiert. In der aktuellen Literatur werden vor allem subtotale und totale Thyreoidektomien, in erster Linie auf den Lappen bezogen, verglichen. Im Rahmen unserer Untersuchung zeigte sich nach funktionsgerechtem Halbseiteneingriff in 2,9 % und nach subtotaler/near-total Resektion in 1,8 % der Fälle eine Nervenläsion. Nach Hemithyreoidektomien, also einseitiger totaler Lappenentfernung, trat hingegen keine Recurrensparese auf. In der Literatur finden sich nach subtotaler Resektion sowohl niedrigere (teilweise < 1 %) [19, 31, 72] als auch deutlich höhere (bis zu 6 %) [25, 44, 65, 69] Parese raten. Hinsichtlich der totalen Lobektomie gibt es unterschiedliche Standpunkte. Während in unserer Studie nach Hemithyreoidektomie kein Patient von einer Recurrensparese betroffen war, finden sich in der Literatur Parese raten zwischen 0,7 und 18 % [5, 16, 24, 25, 42, 65]. Andere Autoren, wie Giles et al [19] und Seiler et al [65], können ebenfalls von parese freien Hemithyreoidektomien berichten und in ihren Studien zeigen, dass nach totaler Lobektomie nicht mehr oder sogar weniger Recurrensparesen auftreten als nach subtotaler Resektion. Giles et al vergleicht dabei 109 totale/near-total und 109 beidseitige subtotale Resektionen miteinander. In keiner der beiden Gruppen fanden sich permanente Recurrensparesen, temporäre Nervenläsionen waren gleich häufig vertreten (0,9 %) [19]. Die Studie von Seiler et al zeigt ein Sinken der Parese rate von 2,7 % nach subtotaler Resektion auf 0,7 % bei der ab 1990 eingeführten totalen Lobektomie [65]. Reeve et al konnte in seiner 1987 durchgeführten Studie ebenfalls bei keiner der 118 dokumentierten totalen Thyreoidektomien von Recurrensparesen berichten, wobei auch unter den Patienten, die weniger radikal operiert wurden, nur 0,1 % eine Parese aufwiesen [56]. Pappalardo et al weist ein ähnliches Ergebnis vor: Bei 141 untersuchten Patienten fanden sich nach totaler Thyreoidektomie keine und nach subtotaler in 1 % der Fälle Recurrensparesen [48]. Ein gegenteiliges Ergebnis liefert dagegen die Studie von Thomusch et al. In einer groß angelegten Studie mit 5195 Patienten werden Patienten mit totaler Thyreoidektomie, mit einseitig subtotaler und Hemithyreoidektomie auf der Gegenseite und mit beidseitiger subtotaler Resektion verglichen. Mit zunehmendem Ausmaß der Resektion stieg auch die Parese rate, von 0,8 % bei beidseitiger subtotaler Resektion auf 2,3 % nach totaler Thyreoidektomie [72].

4.5 Hormonsubstitution

Ziel einer funktionsgerechten Resektion ist es genügend funktionierendes Restschilddrüsengewebe zu erhalten, um so eine lebenslange Hormontherapie nach der Operation zu vermeiden. Erstaunlicherweise fand sich, hinsichtlich Stoffwechsellage und Hormontherapie, nicht der zu erwartende Unterschied zwischen funktionsgerecht und radikal operierten Patienten. In beiden Gruppen nimmt die Mehrheit der Patienten, nach funktionsgerechter Resektion 81 % und nach radikaler 78 %, Schilddrüsenhormone ein. Im Gegensatz dazu erhalten in der Studie von Farkas et al [13] nur 48,8 % der funktionsgerecht operierten Patienten postoperativ Schilddrüsenhormone.

Ursache ist wahrscheinlich, dass die Hormonsubstitution aus verschiedenen Gründen erfolgt. So kann sie einmal eine nicht ausreichende thyreoidale Hormonproduktion vervollständigen, oder ein vollständiges Fehlen ersetzen, wohingegen sie bei einigen Patienten eventuell trotz ausreichenden Restgewebes als Rezidivprophylaxe eingesetzt wurde. Zwar kommt es in Jodmangelgebieten, zu denen Deutschland bis vor Kurzem zählte, ohne prophylaktische Medikation in 20-80% zu Rezidiven, doch belegen Studien auch, dass eine Rezidivprophylaxe ein erneutes Auftreten von Knoten nicht verhindern kann [14, 79].

Unter den Patienten, die regelmäßig Schilddrüsenhormone zu sich nehmen, befindet sich ein hoher Anteil euthyreoter Patienten, 85 % nach funktionsgerechter und 89 % nach radikaler Resektion. Hinzu kommt, dass von den 22 Patienten, die keine Hormone einnehmen und somit die tendenzielle Stoffwechsellage ohne Hormonsubstitution widerspiegeln, nach funktionsgerechter Resektion nur 9 (12,3 %) und nach radikaler 8 (22,2 %) euthyreot sind. Eine Hormonsubstitution ist somit scheinbar unabhängig vom Resektionsverfahren notwendig. Andere Autoren wie Erbil et al und Bakiri et al konnten dagegen eine negative Korrelation zwischen verbleibendem Schilddrüsenvolumen und postoperativem TSH-Wert im Blut beobachten [3, 12].

Im Rahmen unserer Studie war es nicht möglich, genau zwischen diesen individuellen Gründen zu unterscheiden, jedoch lag bei mindestens 18 Patienten, die ein Volumen von über 8 ml und keine Rezidivbildung aufwiesen, objektiv keine Notwendigkeit für eine Hormontherapie vor. Eine Lösung zum gezielteren und sinnvollen Einsatz einer postoperativen medikamentösen Therapie wäre vielleicht, nachbehandelnde Ärzte detaillierter über das Ausmaß der Resektion zu informieren.

Unabhängig davon sind weitere prospektive Studien notwendig, um beurteilen zu können, inwieweit das postoperative Volumen eine ausreichende Schilddrüsenfunktion sichert.

Erstaunlich war außerdem, dass, trotz medizinischer Nachbetreuung erfahrener Ärzte, 16 Patienten (14,6 %) zehn Jahre nach der Operation keine euthyreote Stoffwechsellage aufwiesen. Die Zahl liegt somit deutlich über der Inzidenz von Hyper- oder Hypothyreose in der übrigen deutschen Bevölkerung, die lediglich 2 % beträgt.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen unserer Untersuchung zeigten sich standard-radikale Operationsvorgehen hinsichtlich der Rezidivknotenbildung gegenüber funktionsgerechten überlegen (2,5% vs. 18,6%). Funktionsgerechte Resektionen wiesen hingegen keine Vorteile bezüglich der Schilddrüsenhormonsubstitution auf.

Literaturverzeichnis

1. Anderson PE., Hurley PR., Rosswick P.
Conservative treatment and long term prophylactic thyroxine in the prevention of recurrence of multinodular goiter
Surg Gynecol Obstet. (1990) 171:309-314
2. Ayache S. Evolution of the thyroid surgical treatment to the total thyroidectomy
Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. (Jun. 2005) 122(3):127-133
3. Bakiri F., Hassaim M., Bourouba MS.
Subtotal Thyroidectomy for Benign Multinodular Goiter: A 6-Month Postoperative Study of the Remnant's Function and Sonographic Aspect
World J Surg (2006) 30:1096-1099
4. Bay V., Engel U., Zornig C.
Technik und Komplikationen bei Rezidiveingriffen an der Schilddrüse
Wien. Klein. Wochschr. (1988) 100:352-354
5. Bergamaschi R., Becouarn G., Ronceray J., Arnaud JP.
Morbidity of thyroid surgery
Am J Surg. (1998) 176:71-75
6. Bornhauser S.
Zur Geschichte der Schilddrüsen- und Kropfforschung im 19. Jahrhundert
H.R. Sauerländer & Co. Aarau (1951)
7. Bron LP. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland.
Br. J. Surg. (2004) 91(5):569-574
8. Csaky G., Takacs I., Veres L., Boland M.
Early results after minimal lobectomy for benign nodular goiter
Magy Seb. (2002) 55(4):268-271
9. Delbridge L.
Total thyroidectomy: the technique of capsular dissection
Aust NZ J Surg. (1992) 62:96-99
10. Delbridge L., Guinea AI., Reeve TS.
Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice
Arch Surg. (1999) 134:1389-1393

11. Dralle H., Pichlmayr R.
Risikominderung bei Rezidiveingriffen wegen benigner Struma
Chirurg (1991) 62;169-175
12. Erbil Y., Barbaros U., Salmaslioglu A., Issever H., Tukenmez M., Adalet I.,
Bozbora A., Zarmagan SO., Tezelman S.
Determination of remnant thyroid volume: comparison of ultrasonography,
radioactive iodine uptake and serum thyroid-stimulating hormone level
J Laryngol Otol. (2007) 3(7):1-8
13. Farkas EA., King TA., Bolton JS., Fuhrmann GM.
A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of
dominant thyroid nodules
Am Surg. (2002) 68(8):678-782
14. Feldkamp J., Röher HD., Scheerbaum WA.
Rezidivprophylaxe und medikamentöse Therapiestrategien nach Operationen
an der Schilddrüse
Dt Ärztebl (1998) 95:A2324-2328
15. Friedrich TH., Hänsch U., Eichfeld U., Steinert M., Staemmler A.,
Schönfelder M.
Die Recurrensparese als Intubationsschaden?
Chirurg (2000) 71:539-544
16. Friedrich TH., Steinert M., Keitel R.
Häufigkeit der Schädigung des Nervus laryngeus recurrens bei der operativen
Therapie verschiedener Schilddrüsenerkrankungen
Zentralbl Chir. (1998) 123:25-29
17. Gärtner R., Dugrillon A.
Vom Jodmangel zur Struma – Pathophysiologie der Jodmangelstruma
Internist (1998) 39:566-573
18. Gemenjäger E.
Zur Strumachirurgie von Kocher bis heute
Schweiz med Wochenschr. (1993) 123(6):207-213
19. Giles Y., Boztepe H., Terzioglu T., Tezelman S.
The Advantage of Total Thyroidectomy to Avoid Reoperation for Incidental
Thyroid Cancer in Multinodular Goiter
Arch Surg. (2004) 139:179-182

20. Gomez PA.
Development and outcomes of the surgical management of multinodular goiter
Cir. Esp. (2006) 80(2):83-89
21. Gough IR.
Total thyroidectomy for management of thyroid disease.
World J Surg. (2000) 24:962-965
22. Großklaus R.
Jod – Risiko oder Nutzen?
VFED aktuell (2008) 106:6-11
23. Harness JK.
Total thyroidectomy: complications and technique
World J Surg. (1986) 10:781-786
24. Hebenstreit H., Papadi H., Konrad G.
Wandel der chirurgischen Therapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen –
Einfluss der chirurgischen Taktik auf perioperative Komplikationen
Acta Med Austriaca. (2000) 27(2):45-48
25. Hermann M., Keminger K., Kober F.
Risikofaktoren der Recurrensparese
Chirurg (1991) 62:1182-1188
26. Joosten U., Brune E., Kersing JU., Hohlbach G.
Risikofaktoren und Verlauf von Recurrensparesen nach Erstoperation
benigner Schilddrüsenerkrankungen
Zentralbl Chir (1997) 122:236-245
27. Jung H., Schlager B.
Recurrensparesen nach Strumektomien
Laryngo Rhino Otol. (2000) 79:297-303
28. Käufer C., Rühmann O., Scheidt A.
Darf die Rezidivstruma doppelseitig operiert werden? Stellenwert und
Ergebnisse der intraoperativen Laryngoskopie
Zentralbl. Chir. (1995) 120:37-42
29. Khadra M., Delbridge L., Reeve TS., Poole AG., Crummer P.
Total thyroidectomy: its role in the management of thyroid disease
Aust NZ J Surg. (1992) 62:91-95
30. Klammer F., Bauer Ch., Stremmel W.

- Die standardisierte morphologiegerechte Resektion in der Behandlung von benignen Knotenstrumen
Chirurg (2000) 71:1251-1255
31. Koch B., Boettcher M.
Muss der Nerv recurrens bei der Schilddrüsenresektion immer freipräpariert werden?
Chirurg (1996) 67:927-932
 32. Koh KBH
Carcinoma in multinodular goiter
Br J Surg. (1992) 79:266-267
 33. Koyuncu A., Dokmetas HS., Turan M., Aydin C., Karadayi K., Budak E.
Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease
Endocrine J. (2003) 50(6):723-727
 34. Kraimps JL., Marechaud R., Gineste D. et al.
Analysis and prevention of recurrent goiter
Surg Gynecol Obstet (1993) 176:319-322
 35. Kube R., Horschig F., Marusch F.
Postoperative Recurrensparesen nach Ersteingriffen wegen benigner Struma
Zentralbl. Chir. (1998) 123:11-16
 36. Kunath M., Marusch F., Horschig P., Gastinger I.
The Value of Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery – a Prospective Observational Study with 926 Patients
Zentralbl Chir. (2003) 128:187-190
 37. La Gamma A., Letoquart JP., Kunin N., Chaperon J., Mambrini A.
Predictive factors of nodular recurrence after thyroidectomy for goiter
J Chir. (1994) 131(2):66-72
 38. Liu Q.
Total thyroidectomy for benign thyroid disease
Surgery. (1998)123:2-7
 39. Lopez LH., Herrera MF., Gamino R. et al.
Surgical treatment of multinodular goiter at the Instituto Nacional de nutricion Salvador Zubrian
Rev Invest Clin. (1997) 49:105-109
 40. Mann B., Schmale P.

- Die Bedeutung der Recurrensdarstellung und der Ligatur der A.thyroidea inferior für Funktionsstörungen nach Schilddrüsenoperationen
Akt.Chirurg (1995) 30:28-32
41. Marchesi M. et al.
High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule
Eur J Surg. (2002) 168.7 :397-400
 42. Martensson H., Terins J.
Recurrent Laryngeal Nerve Palsy in Thyroid Gland Surgery
Arch Surg (1985) 120:475-477
 43. McCall A.
The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters
Surgery. (1986) 100:1128-1132
 44. Miller W., Butters M.
Qualitätssicherung in der Strumachirurgie am Parameter der Pareserate
Chirurg (1995) 66:1210-1214
 45. Mishra A.
Total thyroidectomy in benign thyroid disorders in an endemic region
World J Surg. (2001) 25:307-310
 46. Muller PE., Kabus S., Robens E., Spelsberg F.
Indications, risks and acceptance of total thyroidectomy for multinodular benign goiter
Surg Today. (2001) 31(11):958-962
 47. Ozbas S.
Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goiter
Endocrine Journal (2005) 52.2: 199-2005
 48. Pappalardo G., Guadalaxara A., Frattaroli FM., Illomei G., Falaschi P.
Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease
Eur J Surg. (1998) 164(7):501-506
 49. Peix JL., Van Box Som P.
Role of total thyroidectomy in the treatment of benign thyroid diseases
Ann Endocrinol. (1996) 57:502-507
 50. Peix JL., Van Box Som P., Olange E., Mancini F., Bourdeix O.

- Results of reoperations for goiter
Ann Chir. (1997) 51(3):217-221
51. Pezzullo L., Delrio P., Losito NS., Caraco C., Mozzillo N.
Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer
Eur J Surg Oncol. (1997) 23 :215-218
 52. Pimpl W., Gruber W., Steiner H.
Verlaufsbeobachtung von Recurrensparesen nach Schilddrüsenoperation
Chirurg (1982) 53:505-507
 53. Piraneo S., Vitri P., Galimberti A., Guzzetti S., Salvaggio A., Bastagli A.
Recurrence of goiter after operation in euthyroid patients
Eur J Surg. (1994) 160:351-356
 54. Piraneo S., Vitri P., Galimberti A., Salvaggio A., Bastagli A.
Ultrasonographic surveillance after surgery for euthyroid goitre in patients treated or not with thyroxine
Eur J Surg. (1997) 163:21-26
 55. Reeve TS., Delbridge L., Brady P., Crummer P., Smyth C.
Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience
World J Surg. (1988) 12:449-453
 56. Reeve TS., Delbridge L., Cohen A., Crummer P.
Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter
Ann Surg. (1987) 206(6):782-786
 57. Reichmann I., Hormann R., Zander C., Friedrich J., Krause U.
Results of selective goiter resection in functional autonomy
Zentralbl Chir. (1998) 123(1):34-38
 58. Robert Koch-Institut
Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie) Mai 2007
 59. Röher HD.
Kommentar
Chirurg (1991) 62(3)
 60. Roondi M., Amato G., Del Buono A., Mazziotto G., Manganella G., Biondi B., Sinisi AM., Santini L., Bellastella A., Carella C.

- Postintervention serum TSH levels may be useful to differentiate patients who should undergo levothyroxine suppressive therapy after thyroid surgery for multinodular goiter in a region with moderate iodine deficiency
Thyroid (2000) 10:1081-1085
61. Rojdmarm J., Jarhult J.
High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter
Eur J Surg. (1995) 161:725-727
 62. Schilddrüseninitiative Papillon
Henning Berlin GmbH, 2004
 63. Schweizer I., Genssenjäger E.
Struma mit Dysphagie: altes und neues Wissen
Schweiz Med Forum (2004) 4:934-936
 64. Seiler CA., Glaser C., Wagner HE.
Thyroid Gland Surgery in an Endemic Region
World J Surg. (1996) 20:593-597
 65. Seiler ChA., Schäfer M., Büchler MW.
Chirurgie der Struma
Therapeutische Umschau (1999) 56(7):380-384
 66. Siragusa G.
Subtotal thyroidectomy or total thyroidectomy in the treatment of benign thyroid disease
Minerva Chir. (1998) 53:233-238
 67. Sriba PC., Gärtner R.
Risiken der Jodprophylaxe
Dtsch. Med. Wschr. (2000) 125:671-675
 68. Steiner H., Zimmermann G.
Reintervention an der Schilddrüse – Das Strumarezidiv
Chirurg (1979) 50:531-536
 69. Steinert M., Friedrich TH., Keitel R.
Indikation und operative Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Zentralbl Chir. (1998) 123:30-33
 70. Steinmüller Th., Ulrich F., Rayes N., Lang M., Seehofer D., Tullius St.G.,
Jonas S., Neuhaus P.

Operationsverfahren und Risikofaktoren in der Therapie der benignen Struma multinodosa

Chirurg (2001) 72:1453-1457

71. Thomush O., Machens A., Sekulla C., Ukkat J., Lippert H., Gastinger I., Dralle
Multivariate Analysis of Risk Factors for Postoperative Complications in
Benign Goiter Surgery: Prospective Multicenter Study in Germany
World J. Surg. (2000) 24(8):1335-1341
72. Thomusch O., Sekulla C., Dralle H.
Rolle der totalen Thyreoideektomie im primären Therapiekonzept der
benignen Knotenstruma
Chirurg (2003) 74(5):437-443
73. Visset J.
Total thyroidectomy to prevent recurrence of benign thyroid goiter
Chirurgie (1991) 117:37-40
74. Wagner HE., Seiler CA.
Indications for and results of recurrent surgery of the thyroid gland
Schweiz Med Wochenschr. (1994) 124(27-28):1222-1226
75. Wahl RA., Rimpl I., Saalabian S., Schabram J.
Differentiated operative therapie of thyroid autonomy
Exp Clin Endocrinol Diabetes (1998) 4:78-84
76. Wilson DB., Staren ED., Prinz RA.
Thyroid reoperations: indications and risks
Am Surg. (1998) 64:674-678
77. Zaraca F.
Benign thyroid disease
Chir Ital. (2000) 52:41-47
78. Zornig C., Heer de K., Koenecke S., Engel U., Bay V.
Darstellung des N. recurrens bei Schilddrüsenoperationen –
Standortbestimmung
Chirurg (1989) 60:44-48
79. L-Thyroxin oder Jodid zur Strumatherapie?
AMB (1997) 31:25

Katharina Brinkmann

geboren 19.02.1983
in Duisburg

Schulbildung

Grundschule Knittkuhl in Düsseldorf
Marie-Curie-Gymnasium in Düsseldorf
Abschluss: Abitur

Hochschulbildung

Studium der Humanmedizin
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Physikum

Praktisches Jahr
im Lukaskrankenhaus in Neuss

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

derzeitige berufliche Tätigkeit

Assistenzärztin für Innere Medizin
im Dominikuskrankenhaus in Düsseldorf, Heerdt

Curriculum Vitae

1989 - 1993
1993 - 2002

2002 - 2009

09.09.2004

08.2007-07.2008

15.10.2009

seit 15.02.2010

Standard-radical vs. function-preserving surgery of benign nodular goiter—a sonographic and biochemical 10-year follow-up study

N. Lehwald · K. Cupisti · H. S. Willenberg · M. Schott ·
M. Krausch · A. Raffel · A. Wolf · K. Brinkmann ·
C. F. Eisenberger · W. T. Knoefel

Received: 7 October 2007 / Accepted: 18 March 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract

Background The necessary extent of thyroid resection in benign nodular goiter is under debate. The aim of our study was to compare the long-term outcome of different thyroid resection modes with special interest in the incidence of recurrent nodules and the use of oral thyroid hormone medication.

Materials and methods We performed a follow-up examination of 109 patients (23 men and 86 women) having been operated for benign nodular goiter at our department 10 years ago. Unilateral resections and function-preserving resections of at least one thyroid lobe were classified as function-preserving (FP). Total thyroidectomy, Dunhill's operation and bilateral subtotal thyroidectomy were rated as standard-radical (STR). On follow-up, we recorded current oral thyroid hormone medication, thyroid function tests and ultrasound of the neck.

Results Seventy-three patients had FP resection (67%), while 36 were STR-operated (33%). The subsequent medical treatment was performed by dedicated endocrinol-

ogists ($n=19$), internists ($n=11$) or primary-care physicians ($n=59$). Twenty patients had no medical attendance. Recurrent nodules were found in 13 cases in the FP group (18.6%) vs. 3 cases in the STR group (2.5%; $p<0.001$). In both groups, about 80% of patients used thyroid hormone medication 10 years after operation.

Conclusion There was no advantage in thyroid function tests nor lesser medication in the FP group. The risk for recurrent nodules was significantly higher in the FP than in the STR-operated patients.

Keywords Benign goiter · Thyroid surgery · Thyroid nodule

Introduction

Benign nodular goiter is the most common endocrine disorder requiring surgical treatment. Surgery for benign thyroid goiter has many requirements, including first, the operation should be safe with a complication rate as low as possible; second, all nodules should be removed; third, the rate of recurrence should be low; and fourth, normal thyroid tissue should be preserved. While the first to third points are unquestionable, the fourth demand may be controversial, and in some ways it may be in contrast to the third one. Obviously, the more tissue is preserved, the greater is the risk of recurrence, and reoperative surgery still carries a higher risk—for both the recurrent laryngeal nerve function and the parathyroid glands—than primary surgery [1–4]. The advantage of a standard-radical procedure like total thyroidectomy regardless of the underlying thyroid disease is that there is a very low risk for recurrent nodules and therefore no need for reoperation afterwards. The disadvantage of these procedures is a life-long dependence on oral thyroid hormone substitution. In contrast to the

The data of this study have been presented in oral form at the Meeting of the German Endocrine surgeons (CAEK 2006 Duisburg) and at the German Surgical congress (Munich 2007).

N. Lehwald · K. Cupisti (✉) · M. Krausch · A. Raffel · A. Wolf ·
K. Brinkmann · C. F. Eisenberger · W. T. Knoefel
Department of General-, Visceral- and Pediatric Surgery,
University Hospital Duesseldorf,
Moorenstr. 5,
40225 Duesseldorf, Germany
e-mail: cupisti@uni-duesseldorf.de

H. S. Willenberg · M. Schott
Department of Endocrinology, Diabetes and Rheumatology,
University Hospital Duesseldorf,
Moorenstr. 5,
40225 Duesseldorf, Germany

standard-radical procedures, the meaning of more individualized “tailored” tissue- and function-preserving operations seems not undisputed. It might be questionable if the advantage of preserving endogenous thyroid function is worth the risk of recurrence and reoperation. Both strategies have their advocates and critics [1, 5–12], and the answer to this problem may also be dependent on local epidemiologic factors like goiter incidence, iodine supplementation and incidence of thyroid carcinomas.

The aim of our study was to compare different modes of thyroid resections in an iodine-deficient area like Germany and the 10-year long-term outcome in benign goiter surgery concerning the use of oral thyroid hormone intake and the incidence of recurrent nodules.

Materials and methods

As a dedicated center for endocrine surgery, we operated about 500 to 600 patients per year with all forms of thyroid diseases. We reviewed records of patients having been operated between January and December 1996 with the following characteristics: benign nodular goiter in the postoperative histology, no incidentally detected small carcinomas, no Grave’s disease and no Riedel’s thyroiditis.

We recruited a total of 109 patients who agreed to take part in a follow-up examination at our hospital. The records of these patients were reviewed for age, gender, indication for surgery, surgical procedure and peri- and postoperative complications. The vocal cord function had been examined with indirect laryngoscopy before and 2–7 days after surgery. Patients with recurrent laryngeal nerve palsy were reexamined again at follow-up.

Ten years ago at our hospital, all patients with benign nodular goiter were operated with function-preserving intention. The decision how much tissue could be preserved was made during the operation. While some patients could be operated with a remnant volume of a normal thyroid gland, others had more radical operations because of multiple nodules in the dorsal part of the thyroid. Dependent on the extent of resection, patients were divided into two groups; patients with unilateral resection or less than subtotal resection of at least one thyroid lobe with a remnant volume >4 ml were classified as function-preserving (FP). Patients with total thyroidectomy, Dunhill’s operation (hemithyroidectomy on one side and a sub- or near-total thyroidectomy on the other side) or bilateral subtotal (remnant volume <4 ml) or near-total thyroidectomy (remnant volume <1 ml) were classified as standard-radical operated (STR).

All patients were re-evaluated at a follow-up examination at our hospital. They had a standard interview with questionnaire. We recorded: current oral medical treatment

with thyroid hormone or calcium, current medical history and care-taking physician. Biochemical investigations of calcium and thyroid hormone parameters (thyroid-stimulating hormone, *TSH*; free triiodothyronine, *fT3*; and free thyroxine, *fT4*) and ultrasound of the neck were performed. Laboratory results were measured by an automated analyzer at our endocrine hospital laboratory. Ultrasound was performed by two dedicated endocrinologists (H.S.W., M.S.). We used a 7.5-MHz transducer assembly of a Siemens Sonoline device[®]. We defined recurrent lesions of a size of 0.5 cm or larger. The volume was calculated from the distances of all three dimensions (length, *L*; depth, *D*; width, *W*), employing the formula as follows: thyroid lobe volume = $4/3\pi(L/2 \times D/2 \times W/2)$.

A retrospective analysis of our thyroid database was used to recruit the patients and to retrieve data on the thyroid operations. All data used to define the current status were recorded prospectively. Statistical comparisons between groups were carried out using the chi-square test. Significance was set at $p < 0.05$.

Results

There were 23 men and 86 women with a mean age of 50.9 years at time of operation (range 22–83 years). According to our definition, 73 patients were operated with function-preserving intention, while 36 patients had a standard-radical operation. Ninety-nine patients had their first thyroid operation; ten patients were reoperated for recurrent nodular goiter.

In 218 thyroid lobes of 109 patients, the following operations had been performed: 12 hemithyroidectomies (5.5%), 106 subtotal or near-total thyroidectomies (48.6%), 70 function-preserving resections (32.1%) and no resection in 30 nodule-free (contralateral) lobes (13.7%).

Seven operation-related complications occurred: two secondary hemorrhages, three cases of temporary hypoparathyroidism and two permanent recurrent laryngeal nerve palsies. Three complications emerged with function-preserving resections, while four complications were described with standard-radical operations. One recurrent nerve palsy appeared in both groups.

During the last 10 years, two patients (1.8% of all and 2.8% of FP patients) having been operated with function-preserving intention were reoperated for recurrent benign nodular goiter.

Morphological results

Regarding the postoperative volume and structure of the thyroid remnants, we studied 218 individual lobes. Seventy lobes were resected by function-preserving resection (32%).

One hundred eighteen lobes were resected by standard-radical resection (54%), and 30 (contralateral) lobes were not resected (14%).

Lobes that had been resected by a standard-radical resection had a total remnant volume <5 ml (as was intended 10 years ago) in 94% of cases. In comparison to this, the lobes with function-preserving resection had a volume between 5 and 10 ml in 54% of cases.

Ultrasound revealed recurrent nodules in 13 out of 70 function-preserving resections (18.6%) compared to 3 out of 118 standard-radical resections (2.5%; $p < 0.001$). Seven of 30 non-resected lobes showed nodules today (23.3%). Table 1 shows the ultrasound findings of all 218 thyroid lobes.

Functional results

Table 2 shows the functional results. In both groups, the majority of patients use oral thyroid hormone substitution 10 years after operation (78% vs. 81%, not significant).

A euthyroid status was found in 33 of 36 patients (92%) with standard-radical and in 59 of 73 patients (81%) with function-preserving resections. Concerning the functional results presented in Table 2, there was no significance.

Subsequent medical treatment was performed by dedicated endocrinologists ($n=19$), internists ($n=11$) or primary-care physicians ($n=59$). Twenty patients had no further medical attendance. Sixteen of them were operated by FP resection, while the other four were operated by STR resection. Four of 16 FP patients (19%) presented with hyperthyroid function.

Seventeen patients (15%) had a thyroid dysfunction after 10-year follow-up. Fifteen patients showed hyperthyroidism [3 STR patients (17.6%) vs. 12 FP patients (70.6%)], and two patients that were function-preserving resected were in a hypothyroid condition.

An indication for reoperation was identified at this follow-up examination in eight patients (6%): three patients showed a large unilateral volume of 26, 32 and 32 ml with recurrent nodules, and five patients suffered from hyperthyroidism with recurrent nodules.

Thirty-nine patients (36%) had a remnant thyroid volume >8 ml. This volume is within the normal reference range for women and men who have no thyroid disease and is considered to be sufficient for endogenous thyroid function, independent of oral thyroid hormone intake. Twenty-two of these 39 patients (56%) had no recurrent nodules. Eighteen of these 22 patients (82%) take oral thyroid hormones, nevertheless.

Discussion

The surgical dilemma in the management of multinodular goiter between radical resection, with its need for life-long thyroxine supplementation, and function-preserving resection, which carries the risk for recurrence and reoperation, remains unsolved. As a compromise, subtotal thyroidectomy has been the standard treatment for benign nodular goiter for a long time. However, in the recent years, there has been a change towards total thyroidectomy as the treatment of choice in all kinds of thyroid disease [13–16]. According to a study of Peix in 1990, total thyroidectomy was performed in 4% of all benign thyroid diseases. In 1995, this incidence increased up to 37% [17]. As Delbridge reports, 60% of practicing endocrine surgeons in Australia and New Zealand nowadays perform a total thyroidectomy as the preferred treatment for multinodular goiter [7]. This strategy has led to a reduction in secondary operations for recurrent goiter [7, 18].

Since thyroid function can completely be substituted by oral hormone supplementation, and the risk of complications is low in the hands of experienced endocrine surgeons, total thyroidectomy seems to be the preferred operation for multinodular goiter today [15]. On the other hand, some surgeons point out that thyroidectomy as a standard procedure may be an over-treatment in benign disease. They argue that a life-long thyroxine supplementation may not be warranted under every circumstance, whereas a euthyroid status with independence from medication can easily be achieved after function-preserving surgery, and even a partial thyroid function may be useful [9].

Table 1 Morphological findings in 218 thyroid lobes

	FP surgery per thyroid lobe		STR surgery per thyroid lobe		Significance <i>p</i>	Non-resected thyroid lobe	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
Remnant <5 ml	27	39	111	94	0.001	4	13
Remnant 5–10 ml	38	54	4	3	0.001	20	67
Remnant >10 ml	5	7	3	3	0.001	6	20
Total	70	32	118	54		30	14
Recurrent nodules	13	18.6	3	2.5	0.001	7	23.3

Table 2 Functional findings in 109 patients

	FP surgery		STR surgery		Significance
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>p</i>
With hormone substitution					
Total	59	81	28	78	Not significant
Euthyroidism	50	85	25	89	
Hyperthyroidism	8	13	3	11	
Hypothyroidism	1	2	0	0	
Without hormone substitution					
Total	14	19	8	22	Not significant
Euthyroidism	9	64	8	100	
Hyperthyroidism	4	29	0	0	
Hypothyroidism	1	7	0	0	
Total	73	67	36	33	

An argument against our study may be that the groups we created are not comparable. We do not think so because all patients of our study had been operated with the same intention of function-preserving “tailored” surgery which was the preferred strategy for benign goiter in our hospital 10 years ago. Thus, generally it was our goal to preserve as much tissue as possible, and the decision how much tissue could be preserved in the individual case was made during the operation by the operating surgeon. Hemithyroidectomies were limited to patients with solitary cold nodules with high suspicion for malignancy. Nevertheless, it was not our policy to leave any nodules behind after surgery. According to this, all nodules that were detected at follow-up either may have been missed initially or—more likely—grew postoperatively during the decade.

Our data show that the risk for recurrent nodules was significantly higher in the function-preserving than in the standard-radical-operated patients. This result may have been to be expected and is according to the literature. After subtotal resection of multinodular goiter, rates from 25% to 40% with pharmacological prophylaxis are reported for recurrent goiter in the long-term follow-up [19–20]. In our study, 26% (19 of 73) of the FP-operated patients developed recurrent nodules. Thirteen patients (68%) with a recurrence who were FP operated were on thyroid hormones, while six patients (32%) were without any medication.

Not all newly detected thyroid nodules may be an indication for reoperation. We identified six patients with either bulky nodules and/or hyperthyroidism which should be reoperated or undergo radioiodine treatment.

To our surprise, there was no difference in thyroxine therapy between the two groups. The majority of the function-preserving (81%) as well as the standard-radical-operated patients (78%) took subsequent thyroid medication. This is different from the study of Farkas in 2002

where a postoperative thyroid hormone replacement was only required in 48.8% in patients with function-preserving operations [21].

We suppose that there are different reasons for thyroid hormone therapy. Some patients may have been on hormone replacement to compensate for a complete or partially absent endogeneous thyroid function, whereas others may have been on thyroid hormone as a recurrence prophylaxis, although their remnant volumes should have been sufficient to produce enough hormone. Within the limits of our study, we could not exactly differentiate between these individual reasons. But at least in 18 patients with a nodule-free thyroid remnant of >8 ml, there was no objective need for thyroid hormone therapy.

Presumably, the treating physician needs more detailed information about the extent of the resection to be able to adapt the oral subsequent medical therapy more rationally, and there is still need for prospective studies that help to define how thyroid volume is necessary after thyroid surgery to guarantee sufficient thyroid function.

It was also surprising to find, even in experienced hands, 16 patients that were not euthyroid 10 years after surgery (14.6%). This is much higher than the incidence of hyper- or hypothyroidism of approximately 2% in the normal population in Germany. Based on our follow-up results, standard radical resection offers superior results.

Conclusion

In our follow-up study, the standard-radical operative strategy (2.5%) was superior to the function-preserving surgery (18.6%) in respect of recurrent nodules. In regard to oral thyroid hormone therapy, the function-preserving resection showed no advantages.

References

1. Gemenjager E (1993) Goiter surgery from Kocher to today. *Schweiz Med Wochenschr* 123(6):207–213 13
2. Harness JK (1986) Total thyroidectomy: complications and technique. *World J Surg* 10:781–786
3. Liu Q (1998) Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 123:2–7
4. Reeve TS (1987) Total thyroidectomy: the preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg* 206:782–786
5. Csaky G (2002) Early results after minimal lobectomy for benign nodular goiter. *Magy Seb* 55(4):268–271
6. Delbridge L (1992) Total thyroidectomy: the technique of capsular dissection. *Aust N Z J Surg* 62:96–99
7. Delbridge L (1999) Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice. *Arch Surg* 134:1389–1393
8. Gemenjager E (1993) Goiter surgery from Kocher to today. *Schweiz Med Wochenschr* 123(6):207–213 13
9. Koyuncu A (2003) Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease. *Endocrine J* 50(6):723–727
10. La Gamma A (1994) Predictive factors of nodular recurrence after thyroidectomy for goiter. *J Chir* 131(2):66–72
11. Muller PE (2001) Indications, risks and acceptance of total thyroidectomy for multinodular benign goiter. *Surg Today* 31(11):998–962
12. Reichmann I (1998) Results of selective goiter resection in functional autonomy. *Zentralbl Chir* 123(1):34–38
13. Gomez PA (2006) Development and outcomes of the surgical management of multinodular goiter. *Cir Esp* 80(2):83–89
14. Ayache S (2005) Evolution of the thyroid surgical treatment to the total thyroidectomy. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 122(3):127–133 (Jun)
15. Ozbas S (2005) Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goiter. *Endocr J* 52(2):199–205
16. Siragusa G (1998) Subtotal thyroidectomy or total thyroidectomy in the treatment of benign thyroid disease. Our experience. *Minerva Chir* 53(4):233–238
17. Peix JL (1996) Role of total thyroidectomy in the treatment of benign thyroid diseases. *Ann Endocrinol* 57(6):502–507
18. Bron LP (2004) Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg* 91(5):569–574
19. Marchesi M (2002) High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. *Eur J Surg* 168(7):397–400
20. Thomusch O (2003) Is primary total thyroidectomy justified in benign multinodular goiter? Results of a prospective quality assurance study of 45 hospitals offering different levels of care. *Chirurg* 74:437–443
21. Farkas EA (2002) A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. *Am Surg* 68(8):678–782