

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram Trudo Knoefel

**Wandel der Operationsstrategie
bei Morbus Basedow in den Jahren 2000 - 2009**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Udo Janus

2012

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf

Referent: Prof. Dr. med. C. F. Eisenberger

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. M. Schott

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Überblick „Morbus Basedow“	1
1.2	Therapie der Erkrankung „Morbus Basedow“	2
1.2.1	Medikamentöse (pharmakologische) Therapie	2
1.2.2	Nuklearmedizinische Therapie	3
1.2.3	Operativ-chirurgische Therapie	4
2	Fragestellung	6
3	Methodik.....	7
3.1	Patientenselektion	8
3.1.1	Einschlusskriterien	8
3.1.2	Ausschlusskriterien	9
3.2	Datenerhebung	10
3.2.1	Retrospektive Analyse der Krankenakten	10
3.2.2	Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte	13
3.3	Statistische Auswertung	14
4	Ergebnisse	15
4.1	Analyse der Krankenakten	15
4.1.1	Geschlechterverteilung.....	15
4.1.2	Alter bei Erstdiagnose	16
4.1.3	Verteilung Raucher versus Nichtraucher.....	17
4.1.4	Endokrine Orbitopathie.....	18
4.1.5	Behandlung mit Thyreostatika.....	19
4.1.6	Dauer der präoperativen konservativen Therapie	20
4.1.7	Präoperative Rezidive	20
4.1.8	Kombination von operativer Therapie und Radiojodtherapie.....	21
4.1.9	Voroperationen an der Schilddrüse	22
4.1.10	Präoperatives Schilddrüsen-Volumen (sonographisch ermittelt)	23
4.1.11	Präoperativer Per technetium-99m-Uptake (szintigraphisch ermittelt)	24
4.1.12	Angewandte Operationstechnik (Ausmaß der Resektion)	25

4.1.13	Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation.....	27
4.1.14	Thyreotoxische Krise während der Schilddrüsenoperation	29
4.1.15	Malignom laut histopathologischem Befund	30
4.1.16	TSH präoperativ vs. postoperativ	31
4.1.17	TSH-Werte, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren	32
4.1.18	Rekurrensparese als Komplikation.....	35
4.1.19	Sonstige peri-/postoperative Komplikationen	36
4.1.20	Komplikationsraten nach Resektionsverfahren	37
4.1.21	Komplikationsraten, aufgeschlüsselt nach Operationsjahr	41
4.2	Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte	45
4.2.1	Versand und Rücklauf	45
4.2.2	L-Thyroxin-Dosis	46
4.2.3	L-Thyroxin-Dosis, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren	47
4.2.4	TSH (postoperative Langzeitbetrachtung).....	48
4.2.5	TSH-Wert nach Resektionsverfahren.....	48
4.2.6	fT ₃ (postoperative Langzeitbetrachtung)	50
4.2.7	fT ₄ (postoperative Langzeitbetrachtung)	50
4.2.8	fT ₃ und fT ₄ nach Resektionsverfahren.....	51
4.2.9	TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper).....	52
4.2.10	TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper) nach Resektionsverfahren	52
4.2.11	Hypocalcämie (permanent)	53
4.2.12	Hypocalcämie (permanent) nach Resektionsverfahren.....	54
4.2.13	Rekurrensparese (permanent)	54
4.2.14	Rekurrensparese (permanent) nach Resektionsverfahren.....	55
4.2.15	Schilddrüsenultraschall (Restvolumen).....	56
4.2.16	Schilddrüsenrestvolumen nach Resektionsverfahren.....	56
5	Diskussion.....	57
5.1	Diskussion der aus der Analyse der Krankenakten gewonnenen Ergebnisse	57
5.1.1	Geschlechterverteilung.....	57
5.1.2	Alter bei Erstdiagnose	57
5.1.3	Verteilung Raucher versus Nichtraucher.....	57
5.1.4	Endokrine Orbitopathie.....	58
5.1.5	Behandlung mit Thyreostatika.....	58
5.1.6	Dauer der präoperativen konservativen Therapie	59
5.1.7	Präoperative Rezidive	59
5.1.8	Kombination von operativer Therapie und Radiojodtherapie.....	60
5.1.9	Voroperationen an der Schilddrüse	60
5.1.10	Präoperatives Schilddrüsen-Volumen (sonographisch ermittelt).....	61

5.1.11	Präoperativer Per technetium-99m-Uptake (szintigraphisch ermittelt)	61
5.1.12	Angewandte Operationstechnik (Ausmaß der Resektion)	61
5.1.13	Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation	62
5.1.14	Thyreotoxische Krise während der Schilddrüsenoperation	62
5.1.15	Malignom laut histopathologischem Befund	63
5.1.16	TSH-Werte, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren	63
5.1.17	Rekurrensparese als Komplikation	64
5.1.18	Sonstige peri-/postoperative Komplikationen	65
5.1.19	Komplikationsraten nach Resektionsverfahren	66
5.2	Diskussion der aus der Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte gewonnenen Ergebnisse	67
5.2.1	Versand und Rücklauf	67
5.2.2	L-Thyroxin-Dosis	67
5.2.3	L-Thyroxin-Dosis, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren	68
5.2.4	TSH (postoperative Langzeitbetrachtung)	68
5.2.5	TSH-Wert nach Resektionsverfahren	69
5.2.6	fT ₃ (postoperative Langzeitbetrachtung)	69
5.2.7	fT ₄ (postoperative Langzeitbetrachtung)	70
5.2.8	fT ₃ und fT ₄ nach Resektionsverfahren	70
5.2.9	TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper)	71
5.2.10	TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper) nach Resektionsverfahren	71
5.2.11	Hypocalcämie (permanent)	73
5.2.12	Hypocalcämie (permanent) nach Resektionsverfahren	73
5.2.13	Rekurrensparese (permanent)	74
5.2.14	Rekurrensparese (permanent) nach Resektionsverfahren	74
5.2.15	Schilddrüsenultraschall (Restvolumen)	75
5.2.16	Schilddrüsenrestvolumen nach Resektionsverfahren	76
5.3	Fazit	77
6	Zusammenfassung	79
7	Anhang	80
8	Literaturverzeichnis	81

1 Einleitung

1.1 Überblick „Morbus Basedow“

Die Erkrankung ist im deutschen Sprachraum nach dem deutschen Erstbeschreiber Carl Adolph von Basedow (* 28. März 1799; † 11. April 1854) als Morbus Basedow oder Basedowsche Krankheit, im englischsprachigen Raum nach Robert James Graves (* 27. März 1797; † 20. März 1853) als Graves' Disease benannt. Weitere Bezeichnungen sind Autoimmunthyreopathie oder Immunhyperthyreose.

Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist bis heute unbekannt. Durch das Zusammenwirken einer genetischen Disposition und einem unbekanntem auslösenden Agens – möglicherweise einer Infektion – kommt es zur Bildung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern (TSH-R-AK = TRAK), die Schilddrüsen stimulierend wirken [13].

Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 40/100.000, manifestiert sich in etwa 2/3 der Fälle nach dem 35. Lebensjahr und tritt in der weiblichen Bevölkerung etwa fünfmal so häufig auf wie in der männlichen. Das Auftreten des Morbus Basedow bei Kindern ist selten, die jährliche Inzidenz beträgt hier etwa 3/100.000. Es sind mehr Mädchen als Jungen betroffen [13, 32].

Es kommt bei ca. 70% bis 90% der Patienten zur Ausbildung einer Struma, die zu lokalen Beschwerden wie Kloßgefühl, Schluckbeschwerden sowie Luftnot und Stridor führen kann. Symptome der immunogen induzierten Hyperthyreose sind Sinustachykardie, Gewichtsverlust trotz Heißhunger, Wärmeintoleranz, gesteigerte Stuhlfrequenz, Nervosität, Schlaflosigkeit und Tremor [13].

In etwa 60% der Fälle kommt es zu einer endokrinen Orbitopathie [13] (auch endokrine Ophthalmopathie genannt), die einer Hyperthyreose vorausgehen, parallel auftreten oder nachfolgen kann und als extrathyreoidale Manifestation des Morbus Basedow angesehen wird. Die genaue Ätiologie ist noch unklar. Es handelt sich um eine entzündlich-infiltrative Erkrankung der Augenhöhle mit Schwellung des Bindegewebes und der Augenmuskeln. Nach der akuten Phase kommt es zur Fibrosebildung [19]. Die endokrine Orbitopathie ist nahezu

pathognomonisch für den Morbus Basedow. Das Risiko für rauchende Basedow-Patienten ist um ein Mehrfaches erhöht. Befunde sind je nach Schweregrad: retrobulbäre Schmerzen bzw. Druckgefühl, Lidretraktion (sichtbarer Sklerastreifen), *Protrusio bulbi* (Messung mit dem Hertel-Opthalmometer), Augenmuskelblockaden mit Doppelbildern, Hornhautulzerationen und Visusverlust [13].

Im Unterschied zur Schilddrüsenautonomie, die ebenfalls eine Hyperthyreose hervorrufen kann, kommt es bei der immunogenen Hyperthyreose bei Morbus Basedow unter thyreostatischer Therapie in etwa der Hälfte der Fälle zur Dauerremission. In den übrigen Fällen kommt es nach Absetzen der Thyreostatika zu einem Rezidiv der Erkrankung.

1.2 Therapie der Erkrankung „Morbus Basedow“

Eine kausale Therapie der Erkrankung ist bisher nicht bekannt. Als Therapieoptionen kommen grundsätzlich eine medikamentöse thyreostatische Therapie, eine Radiojodtherapie und/oder eine operative Therapie in Frage.

1.2.1 Medikamentöse (pharmakologische) Therapie

Wenn keine Kontraindikationen wie schwere Lebererkrankungen, Leuko- oder Thrombopenie oder Allergien dagegen sprechen, wird in Europa eine medikamentöse thyreostatische Therapie für einen begrenzten Zeitraum (i. d. R. 12 Monate) als Primärtherapie durchgeführt. Unter einer thyreostatischen Therapie kommt es in etwa der Hälfte aller Fälle zur Dauerremission der Erkrankung [13].

Die schwefelhaltigen Thyreostatika Carbimazol, Thiamazol und Propylthiouracil hemmen die Biosynthese der Hormonvorstufen Monojodtyrosin und Dijodtyrosin und führen in korrekter Dosierung zur angestrebten Euthyreose. Bei Vorliegen einer Tachykardie ist die Gabe eines Betablockers, z. B. Propranolol, als Zusatzmedikation möglich. Die Gabe von Thyreostatika als Dauermedikation

über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus wird in den Fachinformationen der genannten Thyreostatika grundsätzlich nicht empfohlen. Gründe hierfür liegen in der chronischen Toxizität. Allerdings sind auch thyreostatische Langzeitbehandlungen beschrieben [9]. Elbers et al. beschreiben Behandlungsdauern bis zu 132 Monaten und fanden unter thyreostatischer Langzeitbehandlung eine verminderte Rezidivrate von lediglich 37% gegenüber 50% bis 60% bei einer Therapiedauer von einem Jahr. Kommt es beim Absetzversuch nach einem, maximal zwei Jahren zu einem Rezidiv der Erkrankung, wird eine definitive Therapie, d. h. eine Radiojodtherapie oder eine chirurgische Therapie empfohlen.

1.2.2 Nuklearmedizinische Therapie

Hauptziel der Radiojodtherapie ist die definitive Beseitigung der Hyperthyreose. Es wird radioaktives ^{131}I als Jodid appliziert, meist oral als Kapsel. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Beta- und Gammastrahler. Die Betastrahlung ist therapeutisch wirksam, hat im Gewebe allerdings nur eine Reichweite von etwa zwei Millimetern. Die Gammakomponente ist einer Messung von außen zugänglich. Das applizierte Jod reichert sich über metabolische oder rezeptorvermittelte Prozesse in der Schilddrüse an.

Es werden zwei unterschiedliche Konzepte angewandt, die ablative Radiojodtherapie mit dem Therapieziel der Hypothyreose sowie die Therapie mit funktionsoptimierter Dosis mit dem Therapieziel der Euthyreose. Aufgrund der in Deutschland gültigen Strahlenschutzverordnung bzw. der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ ist für eine Therapie mit ^{131}I ein mindestens 48-stündiger stationärer Aufenthalt auf einer speziellen nuklearmedizinischen Bettenstation erforderlich. Der Therapieerfolg stellt sich mit einer Latenz von zwei bis drei Monaten ein.

Risiken einer Radiojodtherapie sind eine passagere Strahlenthyreoiditis, ein sehr geringes, extrapoliertes Spätmalignomrisiko, sowie das Neuauftreten oder die Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie. Dieses Risiko kann durch die präventive Gabe von Glukokortikosteroiden vermindert werden [30]. Absolute Kontraindikationen für eine Radiojodtherapie sind Gravidität,

Karzinomverdacht und eine hochgradige mechanische Symptomatik, da ein Anschwellen der Struma zur Atemwegsobstruktion führen kann. Ein hohes oder ein niedriges Lebensalter stellt beim Erwachsenen keine Kontraindikation dar. Bei Kindern wird bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen eine Radiojodtherapie in der Regel nicht vorgenommen [30].

1.2.3 Operativ-chirurgische Therapie

Indikationen für eine operative Therapie sind:

- Malignitätsverdacht,
- Wunsch oder Notwendigkeit einer schnellen Symptomkontrolle,
- Schwangerschaft, Stillzeit oder kurzfristiger Kinderwunsch,
- große Struma, insbesondere mit mechanischer Beeinträchtigung,
- schwere endokrine Orbitopathie,
- pädiatrischer Patient und
- „Strahlenangst“.

Infrage kommende Resektionsformen sind [20]:

- *near-total* Thyreoidektomie: Die fast vollständige Entfernung der Schilddrüse mit Belassen eines einseitigen oder beidseitigen Parenchymrestes von insgesamt weniger als 1 ml
- (totale) Thyreoidektomie: Die vollständige Entfernung beider Schilddrüsenlappen inklusive des *Isthmus* und des *Lobus pyramidalis* ohne Belassen von Parenchymresten

In der aktuellen Leitlinie wird empfohlen, dass bei gegebener Operationsindikation des M. Basedow immer eine Thyreoidektomie anzustreben sei [20].

Neben den allgemeinen Operationsrisiken Blutung, Infektion und Wundheilungsstörung sowie der kosmetischen Beeinträchtigung durch eine Narbe ist als spezifische Komplikation die Schädigung des *N. laryngeus recurrens* zu nennen, die zu einer Stimmbandlähmung führen kann. Weiterhin sind die unbeabsichtigte Entfernung der Nebenschilddrüsen, die zu einem Hypoparathy-

reoidismus bis hin zur parathyreopriven Tetanie, sowie eine Verletzung des *Ramus externus* des *N. laryngeus superior*, die zu einer verminderten stimmlichen Leistungsfähigkeit führen kann, als Komplikationen möglich [20]. Besondere Vorsicht ist bei einer voroperierten Schilddrüse geboten, falls bereits eine einseitige Rekurrensparese besteht. Die postoperativ substituitionsbedürftige Hypothyreose ist keine Komplikation der operativen Therapie sondern eine bekannte, physiologische Folge. Hier ist eine regelmäßige Nachbetreuung und Ausarbeitung eines Substitutionsplanes mit dem Patienten notwendig. Vorteile der operativen Therapie sind der sofortige Wirkungseintritt sowie ein nahezu sicherer Operationserfolg: Eine postoperative Hypothyreose – und damit das Erreichen des Therapieziels „Beseitigung der Hyperthyreose“ – tritt in bis zu 100% aller Fälle ein [13]. Ein Rezidivrisiko nach (totaler) Thyreoidektomie besteht nahezu nicht [22].

2 Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie sollten folgende Fragestellungen verfolgt werden:

- Welche statistischen Maße kennzeichnen das operierte Patientenkollektiv?
- Welche präoperativen Befunde lagen vor (Schilddrüsen-Volumen, Perchnetat-Uptake, TRAK-, Anti-TPO-Wert)?
- Wurde die operative Therapie mit alternativen Behandlungsmethoden kombiniert (Vor-/Nachbehandlung)?
- Welche perioperativen Komplikationen traten bezogen auf das angewandte Resektionsverfahren in welcher Häufigkeit auf? Welche Unterschiede bestanden zwischen der perioperativen Situation und der postoperativen Langzeitbetrachtung hinsichtlich der wichtigsten Komplikationen (transiente vs. permanente Komplikationen)?
- Welche Operationstechnik ist zu empfehlen hinsichtlich des endokrinologischen Erfolges (TSH-Werte und periphere Hormone in der postoperativen Langzeitbetrachtung) oder hinsichtlich der notwendigen Dauermedikation (L-Thyroxin-Substitutionsbehandlung)?

3 Methodik

In diese Studie wurden alle Patienten, die mit der Diagnose Morbus Basedow im Zeitraum 01.01.2000 bis 31.12.2009 im Universitätsklinikum Düsseldorf chirurgisch therapiert wurden, eingeschlossen. Im Rahmen der Studienplanung wurden folgende Schritte zur Datenakquisition definiert:

1. Retrospektive Analyse der Krankenakten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten. Untersucht werden sollen die Art der durchgeführten Operation, die aufgetretenen Komplikationen, die prä- und postoperativen Hormonwerte sowie das sonographisch bestimmte (Rest-) Volumen der Schilddrüse.
2. Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte per Faxantwort zum weiteren postoperativen Verlauf, insbesondere zur Hormonsubstitution, den Hormonwerten nach medikamentöser Einstellung sowie zu dauerhaft behandlungspflichtigen Komplikationen (*follow-up*).
3. Einladung der Patienten zur Blutentnahme zur Bestimmung der Hormonwerte und sonographischen Untersuchung zur Bestimmung des Schilddrüsen-Restvolumens und ggf. morphologischer Auffälligkeiten. Dieser Schritt war lediglich **optional** geplant und sollte insbesondere bei ungenügendem Rücklauf der Befragung der einweisenden Ärzte bzw. Hausärzte durchgeführt werden.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf beurteilte das Studienvorhaben positiv (07.12.2009, Studiennummer 3300).

Nach Durchführung der Projektschritte eins und zwei und insbesondere nach Auswertung der von den einweisenden Ärzten/Hausärzten eingetroffenen Antworten (Projektschritt zwei) stand zum einen eine ausreichende (d. h. auswertbare) Menge an Datensätzen zur Verfügung. Zum anderen wurde deutlich, dass aufgrund der nach Durchführung der Schilddrüsenoperationen verstrichenen Zeit viele Patienten inzwischen verzogen und deshalb persönlich nicht mehr erreichbar sind, so dass der optionale Projektschritt drei **nicht durchgeführt** wurde.

3.1 Patientenselektion

Das Universitätsklinikum Düsseldorf betreibt ein Krankenhausinformationssystem mit der Software medico® der Firma Siemens, in dem Patientendaten gespeichert sind und verarbeitet werden. Es ist eine Suchfunktion verfügbar, mit deren Hilfe Patienten nach Fachrichtung und Diagnose recherchiert bzw. selektiert werden können.

3.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien in die vorliegende Studie bestanden zum einen im **Vorliegen der Diagnose „Morbus Basedow“** und zum anderen in der **Durchführung einer entsprechenden Schilddrüsenoperation** im Universitätsklinikum Düsseldorf. Diese inhaltlichen Einschlusskriterien wurden wie folgt operationalisierbar gemacht:

- Stationärer Aufenthalt in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie (Fachrichtungskode CHA)
- Entlassungsdiagnose E05.0 (= ICD-10-Kode für „Hyperthyreose mit diffuser Struma“)

Die Suche innerhalb der Fachrichtung CHA (= Kode für die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie) nach der Entlassungsdiagnose E05.0 (= Kode für „Hyperthyreose mit diffuser Struma“) der ICD-10 (= Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision) ergab folgendes Ergebnis, jeweils mit Name, Vorname, Geburtsdatum, Aufnahme- und Geschlecht:

01.01.2009 bis 31.12.2009	10 Patienten
01.01.2008 bis 31.12.2008	25 Patienten
01.01.2007 bis 31.12.2007	14 Patienten
01.01.2006 bis 31.12.2006	22 Patienten
01.01.2005 bis 31.12.2005	20 Patienten
01.01.2004 bis 31.12.2004	22 Patienten
01.01.2003 bis 31.12.2003	42 Patienten
01.01.2002 bis 31.12.2002	31 Patienten

01.01.2001 bis 31.12.2001	54 Patienten
01.01.2000 bis 31.12.2000	58 Patienten
Summe	298 Patienten

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die vorliegende Studie waren zum einen das **Nicht-Vorliegen der Diagnose „Morbus Basedow“**, die **Nicht-Durchführung einer entsprechenden Schilddrüsenoperation** und das **Nicht-Vorliegen der Krankenakten**.

Das Nicht-Vorliegen der Diagnose „Morbus Basedow“ trotz Vorliegen des Diagnosekodes E05.0 kam zustande durch

- Fehlkodierungen (Beispiel: In einem Fall wurde die handschriftliche Notiz „Blasentumor“ als „Basedow“ missinterpretiert),
- histopathologisch gesicherte Diagnosen anderer Schilddrüsenerkrankungen, die klinisch dem Erscheinungsbild eines „Morbus Basedow“ ähneln.

Die Nicht-Durchführung einer entsprechenden Schilddrüsenoperation kam zustande weil

- einige Patienten wegen anderer Krankheiten chirurgisch therapiert wurden (z. B. Trauma bei Verkehrsunfall) und der Morbus Basedow lediglich eine am Rande erwähnte Nebendiagnose darstellte,
- zwei Patienten bereits zur Schilddrüsenchirurgie stationär aufgenommen waren, dann aber ihre Zustimmung zur Schilddrüsenoperation zurückzogen, so dass es nicht zum geplanten Eingriff kam.

Im Krankenaktenarchiv der Chirurgischen Klinik wird eine Installation der Software PEGASOS® zur Krankenaktenverwaltung betrieben. Mit den zuvor in medico® recherchierten Patientendaten ließen sich in PEGASOS® die Archivierungsnummern der konventionellen Krankenakten ermitteln. Im Archiv werden die konventionellen Krankenakten aufbewahrt und sind u. a. für Forschungszwecke ausleihbar.

Einige Patienten erfüllten zwar alle Einschlusskriterien in die vorliegende Studie, mussten allerdings ausgeschlossen werden, da ihre Krankenakten im Archiv dauerhaft nicht verfügbar waren.

Die vorliegende Studie umfasst letztlich **205** Patientinnen und Patienten, die mit der Diagnose Morbus Basedow im Universitätsklinikum Düsseldorf in den Jahren 2000 bis 2009 an der Schilddrüse operiert worden sind.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Retrospektive Analyse der Krankenakten

Jeder Datensatz umfasst folgende Datenfelder:

- Archivnummer der Krankenakte
- Aktenlage („Zentralarchiv“ oder „Altarchiv“)
- Eingangsnummer des Institutes für Pathologie
- Aufnahme­nummer des Patienten
- Name des Patienten (in den Auswertungen anonymisiert)
- Vorname des Patienten (in den Auswertungen anonymisiert)

(Eine Bemerkung zur Anonymisierung findet sich auf Seite 12 nach dieser Aufzählung.)

- Geburtsdatum des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Adresse des Patienten
- Telefonnummer des Patienten
- Erstdiagnose (Zeitpunkt)
- Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)
- Begleiterkrankungen Basedow spezifisch (Text)
- Begleiterkrankungen generell/allgemein (Text)
- Hausarzt (Name und Adresse, ggf. stattdessen Name und Adresse des einweisenden Arztes)

- Telefonnummer des Hausarztes bzw. des einweisenden Arztes
- Raucher (ja/nein)
- Datum der letzten Untersuchung (allgemein, ggf. bezogen auf andere Erkrankungen)
- *Follow-up* bis (Datum, bezogen auf M. Basedow)
- Diagnose (Text)
- Neoplasie in Vorgeschichte (ja/nein/Text)
- präoperative Erkrankungsdauer (von der Erstdiagnose bis zur chirurgischen Maßnahme)
- konservative Therapie (von/bis, Dauer, ggf. nein)
- Thyreostatika
- Radiojodtherapie
- Therapiedauer präoperativ (in Jahren)
- Rezidive präoperativ (ja/nein)
- Vor-Operationen (Schilddrüse)
- Vor-Operationen (allgemein)
- Sonobefunde präoperativ (Gesamtvolumen in ml)
- Szintigraphiebefunde präoperativ (insbesondere Tc-Uptake in %)
- Malignome laut Pathologiebefund des Resektates
- TSH präoperativ (Einheit: $\mu\text{IU/ml}$)
- TRAK (Einheit: IU/l)
- Anti-TPO (Einheit: IU/ml) (Thyreoidea-Peroxidase-Antikörper)
- fT_3 präoperativ (Einheit: $\text{pg/ml} = \text{ng/l}$)"
- fT_4 präoperativ (Einheit: ng/dl)
- OP-Datum
- Lfd. Nummer der OP
- Alter bei OP (in Jahren)

- Indikation (Text)
- Operationstechnik (Text)
- Thyreotoxische Krise (ja/nein)
- Recurrensparese (Befund postoperative Stimmbandüberprüfung)
- Andere Komplikationen, z. B. Hypoparathyreodismus, Wundheilungsstörungen, Blutung, Revisions-OP (Text)
- Einstellbarkeit mit SD-Hormonen
- Einstellung mit SD-Hormon (Dosis)
- Rezidive
- endokrine Orbitopathie (ja/nein)
- Sonobefunde postoperativ (Restvolumen)
- Szintigraphiebefunde postoperativ
- PTH postoperativ (Einheit: pmol/l)
- Calcium postoperativ (Einheit: mmol/l)
- TSH postoperativ (Einheit: μ U/ml)
- fT₃ postoperativ (Einheit: pg/ml = ng/l)
- fT₄ postoperativ (Einheit: ng/dl)

Da sich die Handhabung jedes Falles (z. B. die durchgeführten Laboruntersuchungen während des stationären Aufenthaltes, die präoperative Abklärung je nach beteiligten Ärzten) individuell unterscheidet und auch im Laufe der Jahre eine Tendenz zu ausführlicherer Dokumentation festzustellen ist, unterscheiden sich die einzelnen Datensätze in ihrem Informationsgehalt.

Die Erhebung von Name und Vorname der Patienten spielte für die statistischen Auswertungen keine Rolle. Alle Auswertungen enthalten diese Daten nicht und sind insofern anonymisiert. Die primäre Erhebung von Patientennamen und Patientenvornamen war jedoch für die nachfolgende Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte (*Follow-up*) unumgänglich.

3.2.2 Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte

Nach Ende des stationären Aufenthaltes zur Schilddrüsenresektion erfolgt die weitere, langfristige Behandlung und Betreuung der Patienten konservativ durch Endokrinologen, Internisten oder Allgemeinmediziner. Dies hat zur Folge, dass die chirurgischen Krankenakten wenig Informationen zum weiteren Verlauf der Erkrankung und zum „*Follow-up*“ enthalten.

Die Informationsbeschaffung sollte standardisiert und strukturiert von den nachbehandelnden Ärzten erfolgen, um eine adäquate Auswertbarkeit zu gewährleisten. Zugleich sollte der für die Adressaten verbundene Bearbeitungsaufwand so gering wie möglich gehalten werden, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, eine Antwort zu erhalten.

Es wurde hierzu ein einseitiges Formular gestaltet, welches per Telefax an den Hausarzt/einweisenden Arzt gesendet wurde; dieser konnte seine Antworten in die vorgegebene Struktur eintragen und das Telefax auf gleichem Wege zurücksenden.

Folgende Untergruppen waren zu berücksichtigen:

- Telefax an den Hausarzt/einweisenden Arzt (größte Untergruppe),
- Brief an den Hausarzt/einweisenden Arzt (keine Telefaxnummer bekannt und auch nicht zu ermitteln),
- Brief an den Patienten (kein einweisender Arzt genannt, der ursprüngliche Arztbrief ging bereits direkt an den Patienten),
- Brief an den Patienten, der selbst Arzt ist.

Der Versand wurde in den Monaten Februar und März 2010 durchgeführt.

Folgende Fragen wurden gestellt:

- Wie hoch ist die langfristig verordnete Schilddrüsenhormon-Dosis nach erfolgter Einstellung? (Angabe in μg)
- Welche Hormonwerte wurden im Verlauf postoperativ gemessen, nachdem eine medikamentöse Einstellung mit Schilddrüsenhormon durchgeführt wurde? (Angabe von TSH in $\mu\text{IU/ml}$, von fT_4 in ng/dl , von fT_3 in pg/ml)

- Liegt eine dauerhaft behandlungspflichtige Hypocalcämie vor? (Auswahl von „ja“ oder „nein“)
- Liegt eine dauerhafte Beeinträchtigung durch eine Rekurrensparese vor? (Auswahl von „nein“ oder „einseitig“ oder „beidseitig“)
- Angabe des „TRAK“-Wertes in IU/l mit Angabe des Datums der Probenentnahme
- Angabe des Befundes der Schilddrüsenultraschalluntersuchung, insbesondere des Restvolumens mit Angabe des Untersuchungsdatums.

Die Antworten trafen bis zuletzt im April 2010 ein.

3.3 Statistische Auswertung

Für jeden Studienpatienten wurde ein Datensatz in einer Microsoft Excel®-Tabelle, der sowohl die Daten aus der primären Auswertung der konventionellen Krankenakten als auch die mittels der Befragung der Hausärzte/einweisenden Ärzte gewonnenen Zusatzdaten enthält, angelegt.

Das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® enthält Funktionen, um statistische Berechnungen durchführen zu können, diese sind allerdings im Wesentlichen auf deskriptive Statistik (Zählfunktionen, Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel u. ä.) beschränkt. Die in Microsoft Excel® bereitgestellten statistischen Funktionen wurden zur Ermittlung für die im folgenden Abschnitt dargestellten Ergebnisse genutzt.

Für darüber hinaus ausgeführte Berechnungen der schließenden Statistik – insbesondere Signifikanzanalysen – wurde das Programm STATISTICA 9 der Firma StatSoft GmbH, Hamburg, verwendet.

4 Ergebnisse

Hinweis: Die Diskussion der Ergebnisse, insbesondere der Vergleich mit Ergebnissen ähnlicher Studien aus der aktuellen Literatur ist weiter unten im Kapitel 5 Diskussion gesondert dargestellt.

4.1 Analyse der Krankenakten

4.1.1 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 205 Studienpatientinnen und -patienten ist in allen Fällen das Geschlecht bekannt. Die Geschlechterverteilung ist nachfolgend in Grafik 1 und Tabelle 1 dargestellt:

Grafik 1: Geschlechterverteilung

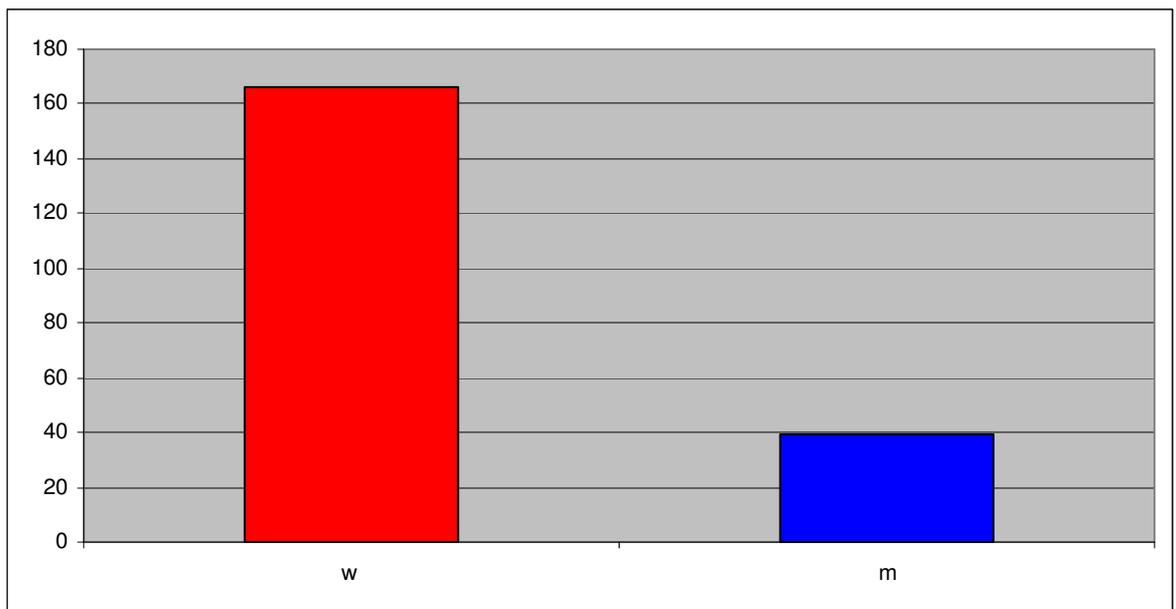


Tabelle 1: Geschlechterverteilung

	Anzahl	[%]
weiblich	166	81,0%
männlich	39	19,0%
Summe	205	100,0%

4.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Von allen Teilnehmern dieser Studie ist das Geburtsdatum bekannt; das Datum der Erstdiagnose ist lediglich in 172 Fällen dokumentiert, so dass es in 172 Fällen möglich war, das Alter bei Erstdiagnose zu errechnen. Es ergibt sich die folgende in Grafik 2 und Tabelle 2 dargestellte Altersverteilung:

Grafik 2: Altersverteilung (Alter bei Erstdiagnose)

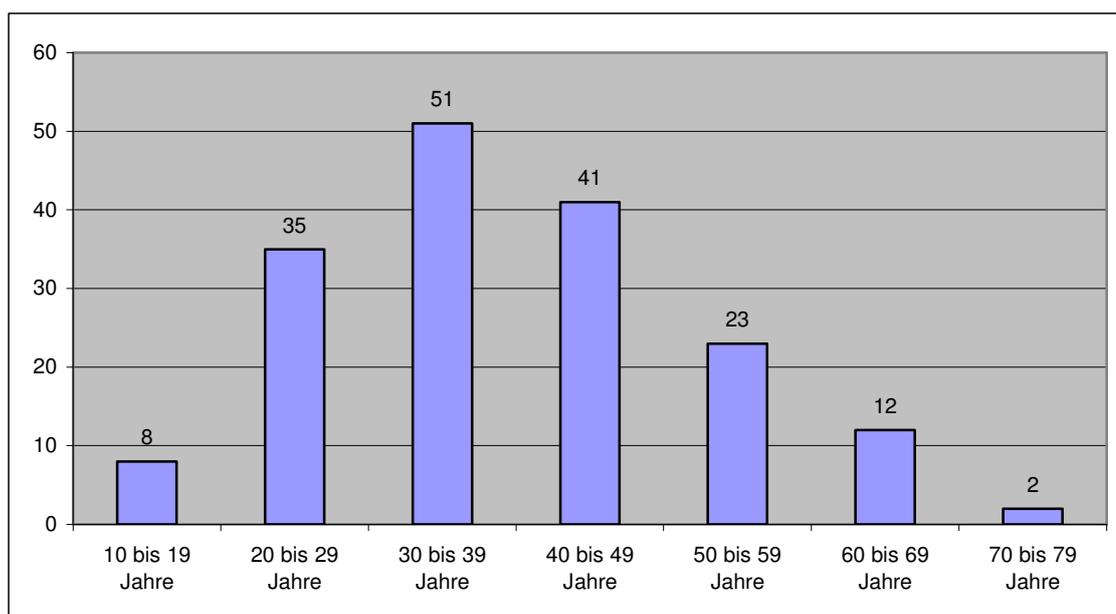


Tabelle 2: Altersverteilung (Alter bei Erstdiagnose)

Tabelle 2: Altersverteilung (Alter bei Erstdiagnose)		
minimales Alter = 12 Jahre	arithmetisches Mittel = 39,3 Jahre	maximales Alter = 73 Jahre
Median = 38 Jahre	Standardabweichung: +/- 13,45 Jahre	
Altersgruppe	Anzahl	Prozent
10 bis 19 Jahre	8	4,7%
20 bis 29 Jahre	35	20,3%
30 bis 39 Jahre	51	29,7%
40 bis 49 Jahre	41	23,8%
50 bis 59 Jahre	23	13,4%
60 bis 69 Jahre	12	7,0%
70 bis 79 Jahre	2	1,2%

4.1.3 Verteilung Raucher versus Nichtraucher

Von 190 Patienten lagen Angaben zum Rauchverhalten vor, bei 15 Patienten fehlten diese Angaben. Die Verteilung „Raucher“ versus „Nichtraucher“ versus „keine Angabe“ ist nachfolgend in Grafik 3 und Tabelle 3 dargestellt:

Grafik 3: Rauchverhalten

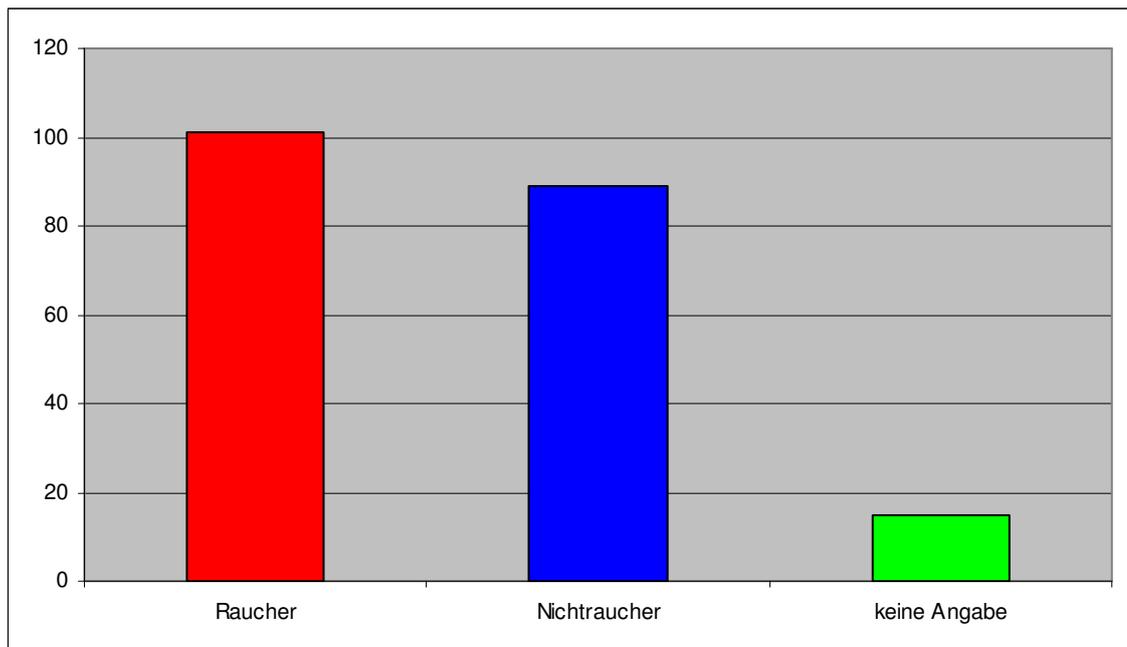


Tabelle 3: Rauchverhalten

	Anzahl	Prozent	Prozent (nur vorhandene Daten)
Raucher	101	49,3%	53,2%
Nichtraucher	89	43,4%	46,8%
keine Angabe	15	7,3%	
Summe	205	100,0%	

4.1.4 Endokrine Orbitopathie

Das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie kann in vielen Fällen durch den auffälligen Exophtalmus bereits durch Inspektion festgestellt werden. Spätestens bei der Anamnese eines Patienten mit Morbus Basedow wird die Frage nach Augensymptomen gestellt und in der klinischen Untersuchung ggf. vertieft, da eine endokrine Orbitopathie eine häufige extrathyreoidale Manifestation des Morbus Basedow ist. Aufgrund dessen ist die Annahme berechtigt, dass in den Fällen, in denen eine endokrine Orbitopathie vorliegt, diese diagnostiziert und in der Krankenakte dokumentiert ist. Dementsprechend wurde ein fehlender Hinweis auf eine endokrine Orbitopathie in der Krankenakte als Nichtvorliegen dieser Erkrankung/dieses Symptoms gewertet. Die relative und absolute Häufigkeit des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens einer endokrinen Orbitopathie sind nachfolgend in Grafik 4 und Tabelle 4 dargestellt.

Grafik 4: Endokrine Orbitopathie

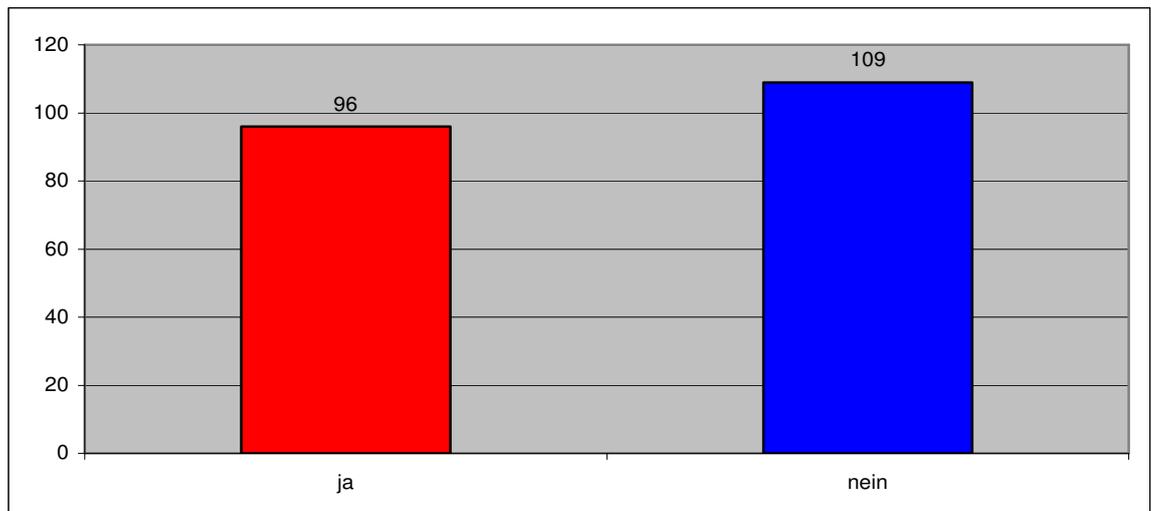


Tabelle 4: Endokrine Orbitopathie

	Anzahl	Prozent
ja	96	46,8%
nein	109	53,2%

4.1.5 Behandlung mit Thyreostatika

Von 202 Patienten war bekannt, ob vor der operativen Therapie eine konservative Thyreostatika-Behandlung durchgeführt wurde. Bei drei Patienten lagen keine Informationen hierüber vor. Die Größe der Subgruppen ist nachfolgend in Grafik 5 und Tabelle 5 dargestellt:

Grafik 5: Thyreostatika

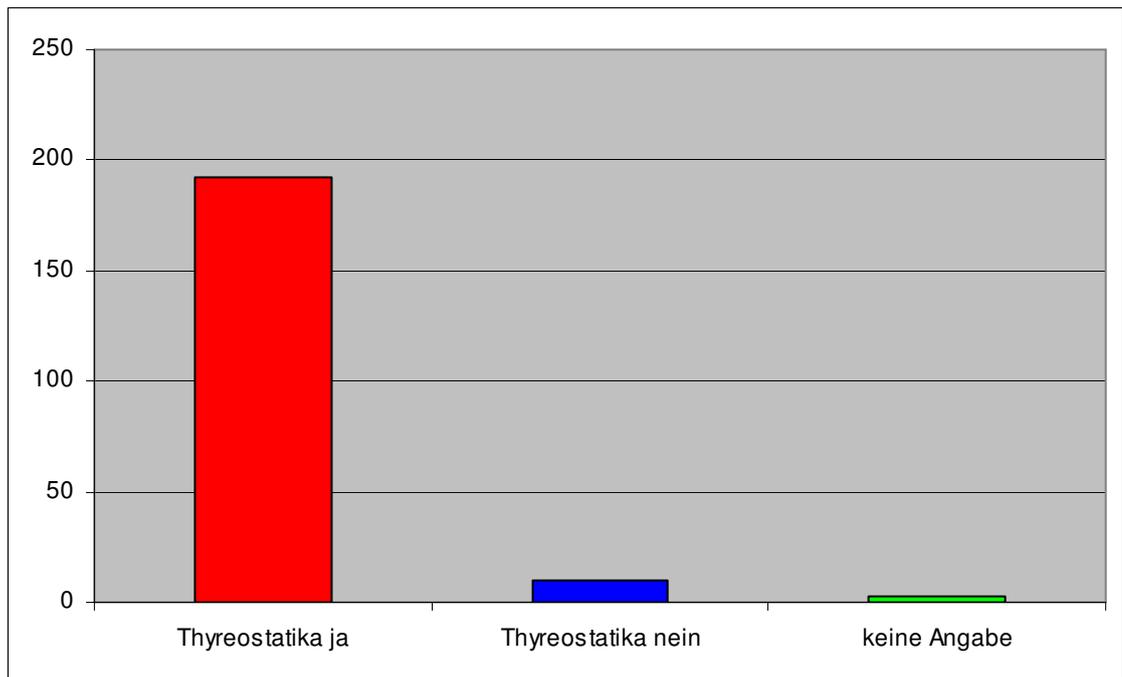


Tabelle 5: Thyreostatika

	Anzahl	Prozent	Prozent (nur vorhandene Daten)
Thyreostatika ja	192	93,7%	95,0%
Thyreostatika nein	10	4,9%	5,0%
keine Angabe	3	1,5%	
Summe	205		

4.1.6 Dauer der präoperativen konservativen Therapie

Die Dauer der präoperativen, konservativen, thyreostatischen Therapie ist in 141 Fällen bekannt. Die statistische Auswertung – siehe Tabelle 6 – erbringt folgende Daten:

Tabelle 6: präoperative Therapiedauer	
minimaler Wert	1 Monat
maximaler Wert	20 Jahre
arithmetisches Mittel	1,96 Jahre
Median	1 Jahr
Standardabweichung	2,5 Jahre
Anzahl der Werte	141

4.1.7 Präoperative Rezidive

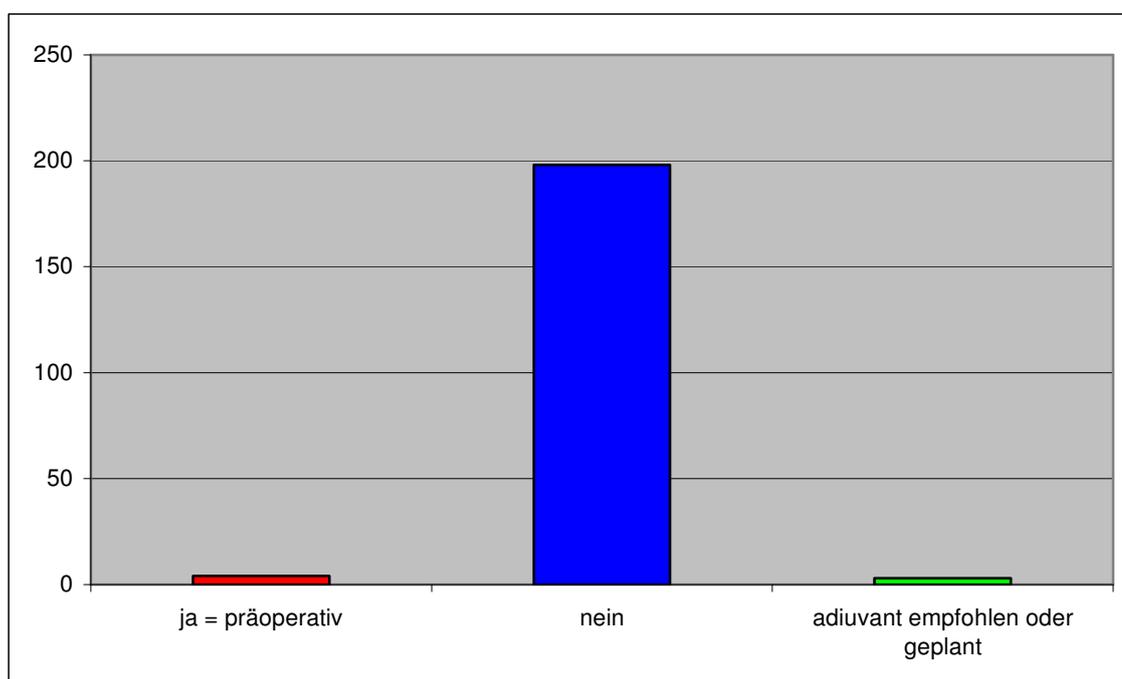
Ein Rezidiv des Morbus Basedow nach Absetzen der Thyreostatika ist eine Indikation für eine definitive Therapie. Ein präoperatives Rezidiv ist in 140 Fällen dieser Studienpopulation dokumentiert, siehe Tabelle 7. Dies entspricht fast exakt der Anzahl der dokumentierten Werte zur präoperativen, konservativen, thyreostatischen Therapie und umfasst etwa zwei Drittel der Studienpopulation. In etwa einem Drittel ist kein Rezidiv der Erkrankung dokumentiert, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: präoperative Rezidive		
	Anzahl	Prozent
Rezidiv dokumentiert	140	68,3%
Rezidiv nicht dokumentiert	61	29,8%
Angaben nicht eindeutig	4	2,0%

4.1.8 Kombination von operativer Therapie und Radiojodtherapie

Eine alleinige Radiojodtherapie ist bei benignen Schilddrüsenerkrankungen eine gleichberechtigte Alternative zur alleinigen Operation. Eine Kombination beider Therapieformen ist bei der Behandlung des Morbus Basedow im Allgemeinen weder üblich noch notwendig. Nachfolgend sind in Grafik 6 und Tabelle 8 die Fälle mit alleiniger Operation den Fällen mit adjuvant geplanter oder empfohlener bzw. präoperativer Radiojodtherapie gegenübergestellt:

Grafik 6: Radiojodtherapie



	Anzahl	Prozent
ja = präoperativ	4	2,0%
nein	198	96,6%
adjuvant empfohlen oder geplant	3	1,5%
Summe	205	100,0%

In allen drei Fällen, in denen eine postoperative Radiojodtherapie geplant oder empfohlen worden war, war im Schilddrüsenresektat im Rahmen der histopathologischen Untersuchung ein Schilddrüsenkarzinom entdeckt worden. Schilddrüsenresektionen nach Radiojodtherapie waren ebenfalls selten: in einem Fall auf besonderen Patientenwunsch ohne medizinischen Grund, in einem komplexen Fall bei weiter hypertrophierender Restschilddrüse nach mehreren Voroperationen und Radiojodtherapie, in zwei Fällen bei weiter bestehenden Beschwerden anstatt erneuter Radiojodtherapie.

4.1.9 Voroperationen an der Schilddrüse

In der untersuchten Studienpopulation handelt es sich überwiegend um Schilddrüsen-Erstoperationen, nur in wenigen Fällen war die Schilddrüse voroperiert; die absoluten Häufigkeiten sind Grafik 7 und Tabelle 9 zu entnehmen.

Grafik 7: Voroperationen an der Schilddrüse

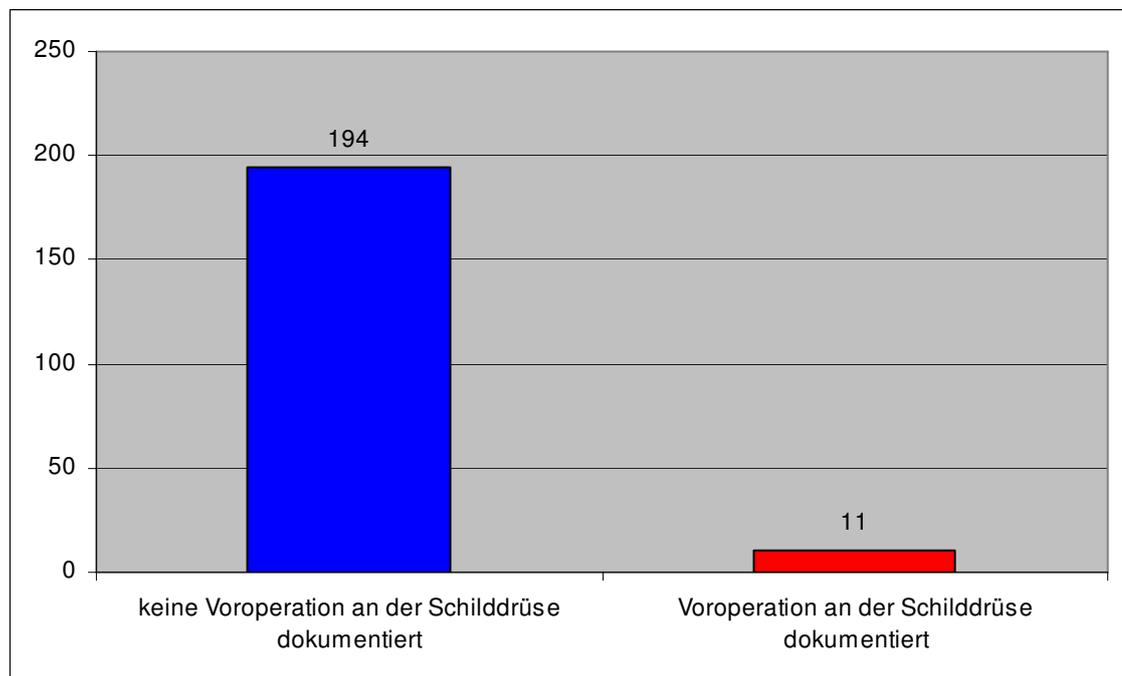


Tabelle 9: Voroperationen an der Schilddrüse

	Anzahl	Prozent
keine Voroperation an der Schilddrüse dokumentiert	194	94,6%
Voroperation an der Schilddrüse dokumentiert	11	5,4%

Die Indikation zur erneuten Schilddrüsenoperation nach bereits durchgeführten Schilddrüsenresektionen bestand im Auftreten einer Rezidivstruma bzw. eines Basedow-Rezidivs nach teilweise vielen Jahren (10 +/- 9,2 Jahre) Beschwerdefreiheit. Die Seltenheit der Re-Operationen (5,4%) spricht für den dauerhaften Erfolg der operativen Therapie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (94,6%).

Die Art bzw. das Ausmaß der bereits durchgeführten ersten Schilddrüsenoperation war in 4 von 11 Fällen (= ca. 36 % der Fälle) unbekannt. In 6 von 11 Fällen (= ca. 55% der Fälle) war als Erstoperation eine Schilddrüsenteilresektion dokumentiert. In einem Ausnahmefall (= ca. 9 % der Fälle) war als Erstoperation ein autonomes Adenom enukleiert worden. In **keinem** Fall (= 0 % der Fälle) war als Erstoperation eine totale Thyreoidektomie dokumentiert.

4.1.10 Präoperatives Schilddrüsen-Volumen (sonographisch ermittelt)

Die Schilddrüsen-Sonographie, insbesondere mit der Ermittlung des Schilddrüsen-Volumens, aber auch mit der Beurteilung des Schilddrüsen-Gewebes und Lymphknotenstatus, gehört zur Standard-Diagnostik bei jedem Patienten mit einer Schilddrüsenerkrankung. Das präoperative Volumen der Schilddrüse war in 171 Fällen in der chirurgischen Krankenakte dokumentiert und stellte sich wie folgt dar (siehe Tabelle 10):

Tabelle 10: präoperatives Schilddrüsen-Volumen	
arithmetisches Mittel	40 ml
Median	33 ml
minimaler Wert	3,5 ml
maximaler Wert	200 ml
Standardabweichung	27,1 ml

Im Mittel fand sich präoperativ eine deutliche Vergrößerung der Schilddrüse, sowohl durch den Medianwert als auch durch das arithmetische Mittel ausgedrückt. Derzeit werden in Deutschland für Frauen Schilddrüsenvolumina von 10 bis 18 ml und für Männer von 15 bis 25 ml als normal angesehen [30]. Bei dem minimalen Wert von nur 3,5 ml handelt es sich um eine mehrfach voroperierte Schilddrüse. Der höchste Wert betrug 200 ml Schilddrüsengewebe.

4.1.11 Präoperativer Pertechnetat-Uptake (szintigraphisch ermittelt)

Die Schilddrüsen-Szintigraphie ist eine wichtige Methode in der Differentialdiagnostik (fokal vs. disseminiert, benigne vs. maligne, Autonomie vs. Immunhyperthyreose). In 105 von 205 Fällen ist der quantitative, präoperative Pertechnetat-Uptake dokumentiert.

Bei der Schilddrüsen-Szintigraphie unterscheidet man Basisbedingungen (= ohne exogene Schilddrüsenhormonzufuhr) und Suppressionsbedingungen (= mit einer die TSH-Sekretion vollständig unterbindenden Schilddrüsenhormonzufuhr). Das verfügbare Datenmaterial lässt keine Differenzierung zwischen diesen verschiedenen Ausgangsbedingungen zu, daher zeigt die nachfolgende Statistik eine Mischlage. Dennoch ist die für den Morbus Basedow charakteristische Erhöhung des quantitativen Tc-Uptakes in zweistellige Bereiche im arithmetischen Mittel gut zu erkennen, siehe Tabelle 11:

Tabelle 11: präoperativer Pertechnetat-Uptake	
arithmetisches Mittel	10,4%
Median	7,5%
minimaler Wert	0,6%
maximaler Wert	44%
Standardabweichung	8,8%

4.1.12 Angewandte Operationstechnik (Ausmaß der Resektion)

Die in den Jahren 2000-2009 bei Morbus Basedow durchgeführten Schilddrüsenoperationen wurden in folgende Kategorien eingeteilt:

- totale Thyreoidektomie,
- „*near-total*“ Thyreoidektomie,
- subtotale Thyreoidektomie,
- Lobektomie (bei voroperierter Schilddrüse) und
- sonstige Verfahren (Restthyreoidektomie bei individueller Ausgangslage, Resektion eines hypertrophierten *Lobus pyramidalis*).

In allen Fällen war es möglich, das angewandte Verfahren einer dieser Kategorien zuzuordnen. Dies führt zu folgender in Grafik 8 und Tabelle 12 dargestellter Gesamtstatistik:

Grafik 8: Angewandte Operationstechnik (Gesamtstatistik)

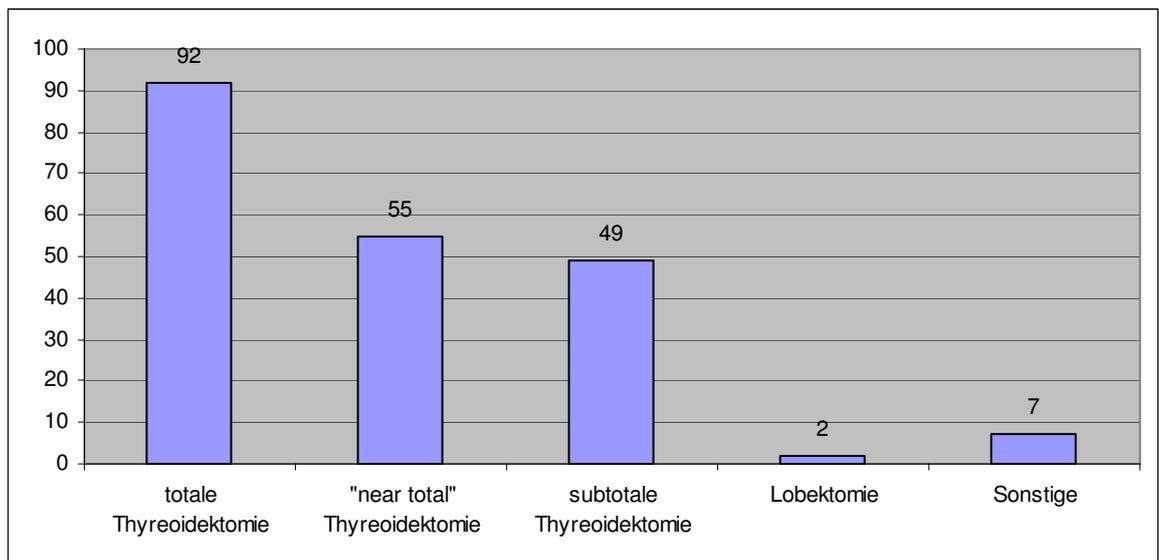


Tabelle 12: Angewandte Operationstechnik (Gesamtstatistik)

totale Thyreoidektomie	92
" <i>near total</i> " Thyreoidektomie	55
subtotale Thyreoidektomie	49
Lobektomie	2
sonstige	7

Die Präferenz für bestimmte Operationsverfahren (totale Thyreoidektomie vs. weniger radikale Verfahren) hat sich im Laufe der Zeit geändert. In jüngerer Zeit ist ein Trend zur totalen Thyreoidektomie festzustellen. Für den Jahrgangvergleich der Operationstechniken wurden Lobektomien und sonstige Verfahren nicht berücksichtigt; sie sind zu selten angewandt worden. Die prozentualen Anteile der weniger radikalen Verfahren „near total“ Thyreoidektomie und subtotale Thyreoidektomie wurden zusammengefasst und der totalen Thyreoidektomie pro Jahrgang gegenüber gestellt: Dies führt zu folgendem Bild, siehe Grafik 9 und Tabelle 13:

Grafik 9: Angewandte Operationstechnik nach Jahrgang

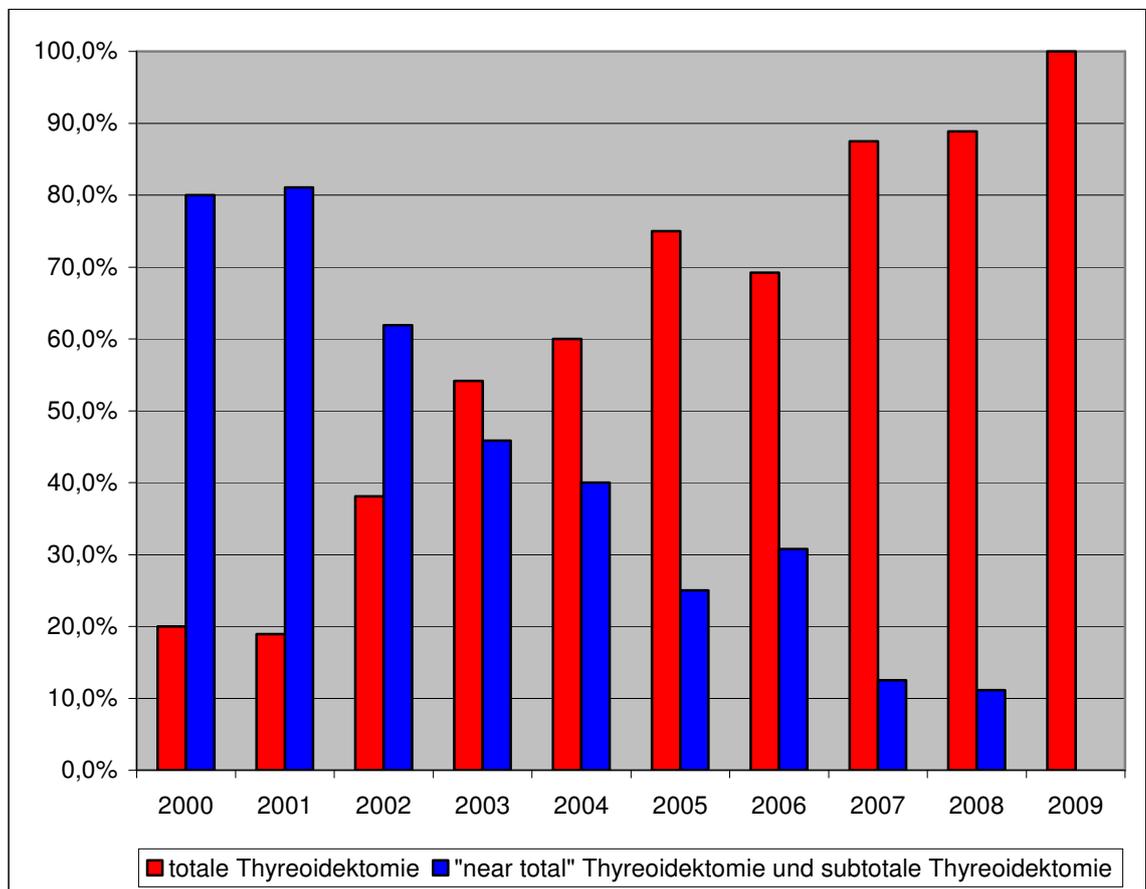


Tabelle 13: Angewandte Operationstechnik nach Jahrgang (in Prozent)		
	totale Thyreoidektomie	"near total" und subtotale Thyreoidektomie
2000	20,0%	80,0%
2001	18,9%	81,1%
2002	38,1%	61,9%
2003	54,2%	45,8%
2004	60,0%	40,0%
2005	75,0%	25,0%
2006	69,2%	30,8%
2007	87,5%	12,5%
2008	88,9%	11,1%
2009	100,0%	0,0%

4.1.13 Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation

Das Geburtsdatum der Studienteilnehmer sowie das Operationsdatum sind in allen Fällen bekannt. Hieraus lässt sich das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation errechnen. Es ergeben sich folgende statistische Kennzahlen, siehe Tabelle 14:

Tabelle 14: Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation	
arithmetisches Mittel	42,5 Jahre
Median	41 Jahre
minimaler Wert	15 Jahre
maximaler Wert	78 Jahre
Standardabweichung	13,6 Jahre

Die Altersverteilung ist nachfolgend in Grafik 10 und Tabelle 15 dargestellt:

Grafik 10: Altersverteilung (Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation)

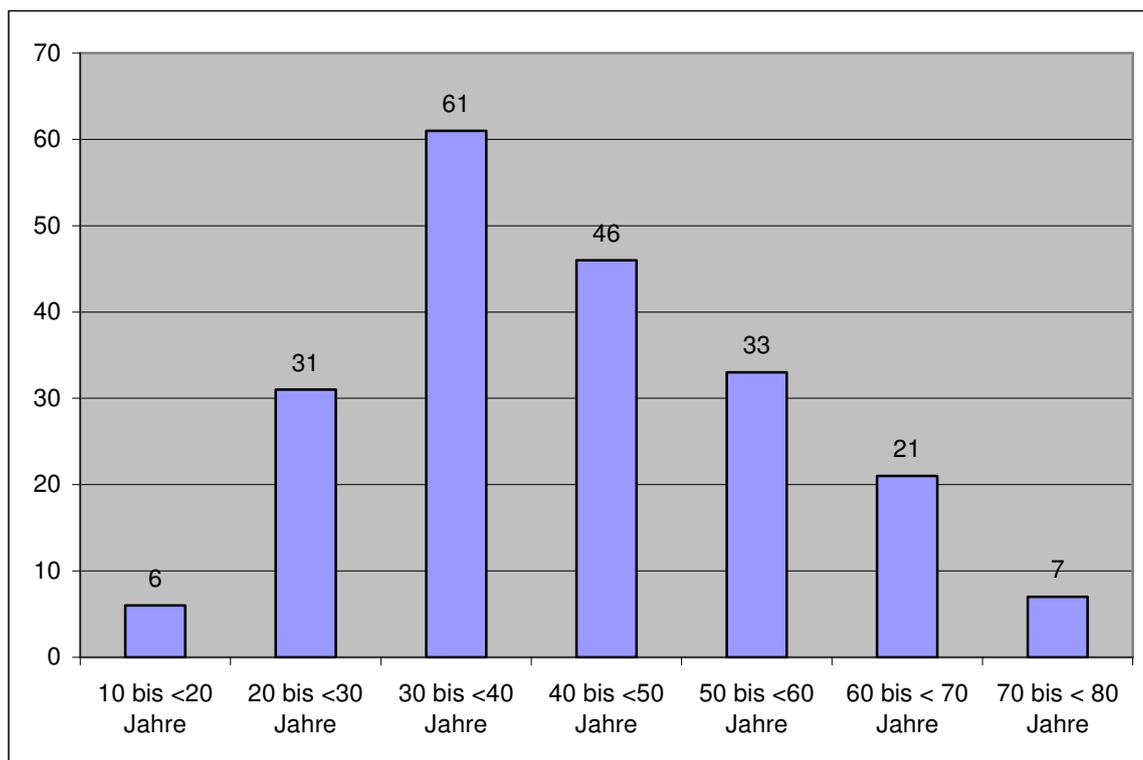


Tabelle 15: Altersverteilung (Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation)

Altersgruppe	Anzahl	Prozent
10 bis <20 Jahre	6	2,9%
20 bis <30 Jahre	31	15,1%
30 bis <40 Jahre	61	29,8%
40 bis <50 Jahre	46	22,4%
50 bis <60 Jahre	33	16,1%
60 bis <70 Jahre	21	10,2%
70 bis <80 Jahre	7	3,4%

4.1.14 Thyreotoxische Krise während der Schilddrüsenoperation

Bei der thyreotoxischen Krise handelt es sich um ein seltenes, allerdings akut lebensbedrohliches, notfallmedizinisches Krankheitsbild. Die Pathogenese ist noch nicht vollkommen geklärt, jedoch spielen endogene und exogene Stressfaktoren wie z. B. ein Trauma, eine Verbrennung, aber auch eine Operation bei der Entstehung eine bedeutende Rolle. Die Inzidenz der thyreotoxischen Krise beträgt in Deutschland etwa 1% bis 2% bei vorbestehender Hyperthyreose. Die Mortalität liegt bei 10% bis 20% [17]. Dabei entgleist der Stoffwechsel eines Patienten mit vorbestehender Hyperthyreose und es kommt zur maximalen Ausprägung von Hyperthyreosesymptomen. Die absolute Häufigkeit einer thyreotoxischen Krise in der Studienpopulation ist nachfolgend in Grafik 11 und Tabelle 16 dargestellt.

Grafik 11: Thyreotoxische Krise

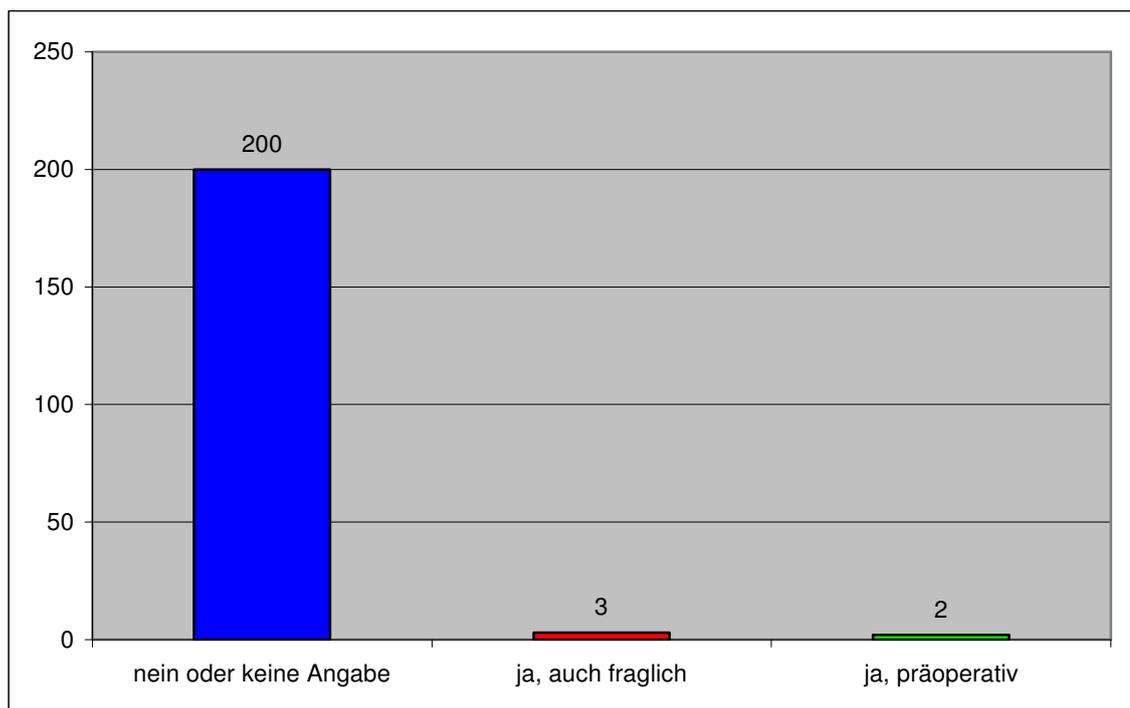


Tabelle 16: Thyreotoxische Krise		
	Anzahl	Prozent
nein oder keine Angabe	200	97,6%
ja, auch fraglich	3	1,5%
ja, präoperativ	2	1,0%

Keine Angabe zu einer Thyreotoxischen Krise in Arztbrief oder OP-Bericht wurde wie ein explizites „nein“ gewertet, unter der Annahme, dass eine derart schwerwiegende Komplikation beim Auftreten auf jeden Fall dokumentiert wird.

4.1.15 Malignom laut histopathologischem Befund

Mit Ausnahme zweier Fälle, in denen der histopathologische Befund des Schilddrüsenresektats in der chirurgischen Krankenakte nicht oder nicht mehr vorliegt, wurde in allen übrigen Fällen eine histopathologische Aufbereitung und Diagnostik durchgeführt und der Befund übermittelt. Im Rahmen dieser Studie gilt das Interesse der Frage, ob im Zuge der histopathologischen Diagnostik neben den für Morbus Basedow typischen Veränderungen ein Malignom entdeckt wurde; dies war nur sehr selten der Fall, siehe Tabelle 17.

Tabelle 17: Malignom laut histopathologischem Befund		
	Anzahl	Prozent
kein Malignom	197	97%
Malignom	6	3%
Pathologiebefund fehlt	2	

4.1.16 TSH präoperativ vs. postoperativ

TSH (= Thyreotropin = Thyroidea stimulierendes Hormon) ist ein übergeordnetes Steuerhormon des Hypophysenvorderlappens, das sich im Sinne eines Regelkreises gegensätzlich zu den Hormonen der peripheren Hormondrüse, hier: der Schilddrüse, verhält. Der Normalbereich liegt zwischen 0,27 µU/ml und 4,2 µU/ml [13]. Bei einer Hyperthyreose ist der TSH-Wert erniedrigt (= präoperativer Zustand ohne Medikation), bei einer Hypothyreose ist der TSH-Wert erhöht (= postoperativer Zustand ohne Medikation). Grundsätzlich ist also im vorher-nachher-Vergleich ein Anstieg des TSH-Wertes zu erwarten, den die nachfolgende Tabelle 18 im Mittel auch zeigt.

Bei der Interpretation der nachfolgenden Tabelle 18 sind folgende Gesichtspunkte unbedingt zu beachten:

- Ein präoperativer TSH-Wert liegt in 190 von 205 Fällen vor, ein postoperativer TSH-Wert nur in 44 von 205 Fällen; dies ist vor dem Hintergrund zu verstehen, dass die chirurgische Krankenakte im Allgemeinen mit dem Ende des stationären Aufenthaltes zur Schilddrüsenresektion schließt, da die weitere Behandlung durch internistisch-endokrinologische Kollegen durchgeführt wird.
- Sowohl präoperativ als auch postoperativ ist eine Medikation sinnvoll und üblich. Präoperativ wird eine Euthyreose durch Gabe von Thyreostatika angestrebt. Postoperativ wird eine Euthyreose durch Gabe von Schilddrüsenhormon angestrebt. Wichtig ist die langfristig korrekte Einstellung.

	präoperativ	postoperativ
arithmetisches Mittel	0,9 µU/ml	8,6 µU/ml
Median	0,02 µU/ml	1,27 µU/ml
minimaler Wert	<0,01 µU/ml	<0,01 µU/ml
maximaler Wert	50 µU/ml	88,7 µU/ml
Standardabweichung	4,3 µU/ml	19,2 µU/ml

4.1.17 TSH-Werte, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren

Wie in Abschnitt 4.1.15 dargestellt, liegen TSH-Werte – insbesondere postoperativ – nicht in allen Fällen vor und repräsentieren jeweils Momentaufnahmen. Die Fallzahlen für die Kategorien „Lobektomie“ und „Sonstige“ sind für diese Auswertung zu klein. TD steht in den nachfolgenden Tabellen für totale Thyreoidektomie, NT für „*near total*“ (= fast totale) Thyreoidektomie und ST für subtotale Thyreoidektomie.

Ein unbehandelter Morbus Basedow bewirkt eine Hyperthyreose, die den TSH-Wert endogen supprimiert, dies erklärt sehr kleine (nicht messbare) präoperative TSH-Werte. Eine präoperative Thyreostase zur Beseitigung von Hyperthyreosesymptomen hat eine Euthyreose zum Ziel. Bei Überdosierung von Thyreostatika entsteht der umgekehrte Effekt, d. h. eine präoperative Hypothyreose mit gesteigertem TSH-Wert. Daten über die präoperative Thyreostase (Beginn der Medikation, Änderung der Dosierung im Verlauf, präoperatives Absetzen der Medikation) ist den dieser Studie zugrunde liegenden chirurgischen Krankenakten nicht zu entnehmen. Die präoperativen TSH-Werte, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren, sind der nachfolgenden Tabelle 19 zu entnehmen.

Verfahren	Anzahl der Werte	Minimum (mIU/l)	Maximum (mIU/l)	arithmetisches Mittel (mIU/l)	Standardabweichung (mIU/l)
TD	87	0	50	1,26	6,05
NT	49	0	14,7	0,65	2,25
ST	47	0	3,32	0,28	0,60

Nach erfolgter totaler oder teilweiser Thyreoidektomie ist bei fehlender Eigenproduktion von Schilddrüsenhormon eine medikamentöse Substitution von L-Thyroxin notwendig. Nach erfolgter Schilddrüsenchirurgie wird L-Thyroxin i. Allg. zur Entlassung angeordnet – zunächst i. d. R. gewichtsadaptiert. Eine individuelle Anpassung erfolgt im Rahmen der (internistischen) Nachbehandlung TSH-gesteuert. In den dieser Studie zugrunde liegenden chirurgischen

Ergebnisse

Krankenakten ist die internistische Nachbehandlung nicht abgebildet, da eine Entlassung meist wenige Tage nach der Schilddrüsenoperation erfolgt. Insofern zeigen die (unmittelbaren) postoperativen TSH-Werte, die in Grafik 12 und Tabelle 20 dargestellt sind, einen noch nicht „eingeschwungenen“ Zustand.

Grafik 12: postoperativer TSH-Wert (arithmet. Mittel) nach Resektionsverfahren

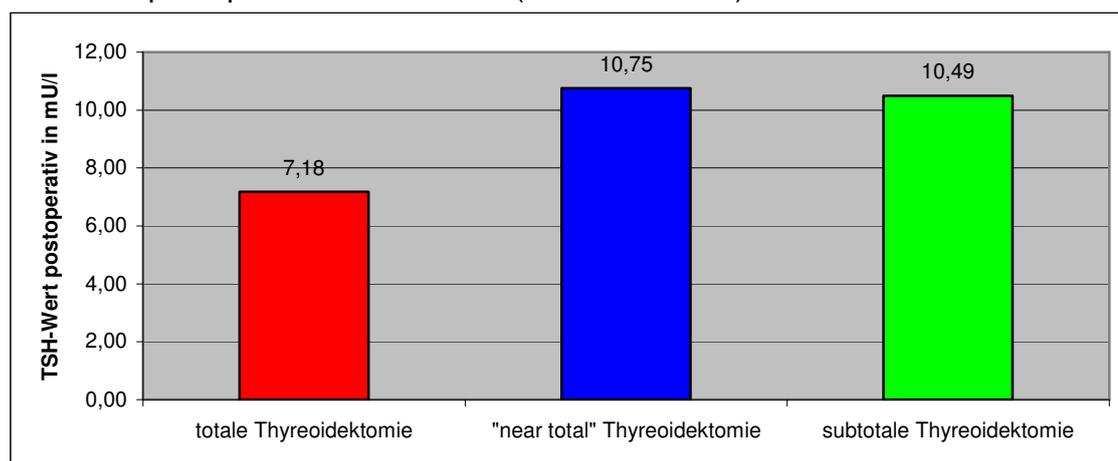


Tabelle 20: postoperative TSH-Werte nach Resektionsverfahren

Verfahren	Anzahl der Werte	Minimum (mIU/l)	Maximum (mIU/l)	arithmetisches Mittel (mIU/l)	Standardabweichung (mIU/l)
TD	26	0,01	88,75	7,18	17,86
NT	12	0,01	54,21	10,75	19,61
ST	6	0,01	58,92	10,49	21,67

Das arithmetische Mittel der (unmittelbar) postoperativen TSH-Werte ist je nach Resektionsverfahren unterschiedlich, zeigt jedoch keine Korrelation zum Ausmaß der Resektion. Zur Signifikanzanalyse wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, da die zu analysierenden Werte nicht normal verteilt sind und es sich um drei Gruppen von Werten handelt. Mit einem p-Wert von 0,8793 ist der Unterschied zwischen den Resektionsverfahren auch statistisch nicht signifikant.

In 39 Fällen sind sowohl prä- als auch postoperative TSH-Werte verfügbar; es kann fallbezogen die Differenz der Werte ermittelt werden (also der gewünschte, durch die Operation herbeigeführte TSH-Anstieg). Anlass für die nachfolgende Auswertung ist die Frage, ob eine vollständige Entfernung der Ergebnisse

Schilddrüse zu einem größeren TSH-Anstieg führt, als das Belassen von Restgewebe mit noch erhaltener eigener Schilddrüsenhormonproduktion, die den TSH-Anstieg möglicherweise bremst. Das Ergebnis ist nachfolgend in Grafik 13 und Tabelle 21 dargestellt:

Grafik 13: Differenz TSH-Wert postoperativ minus präoperativ

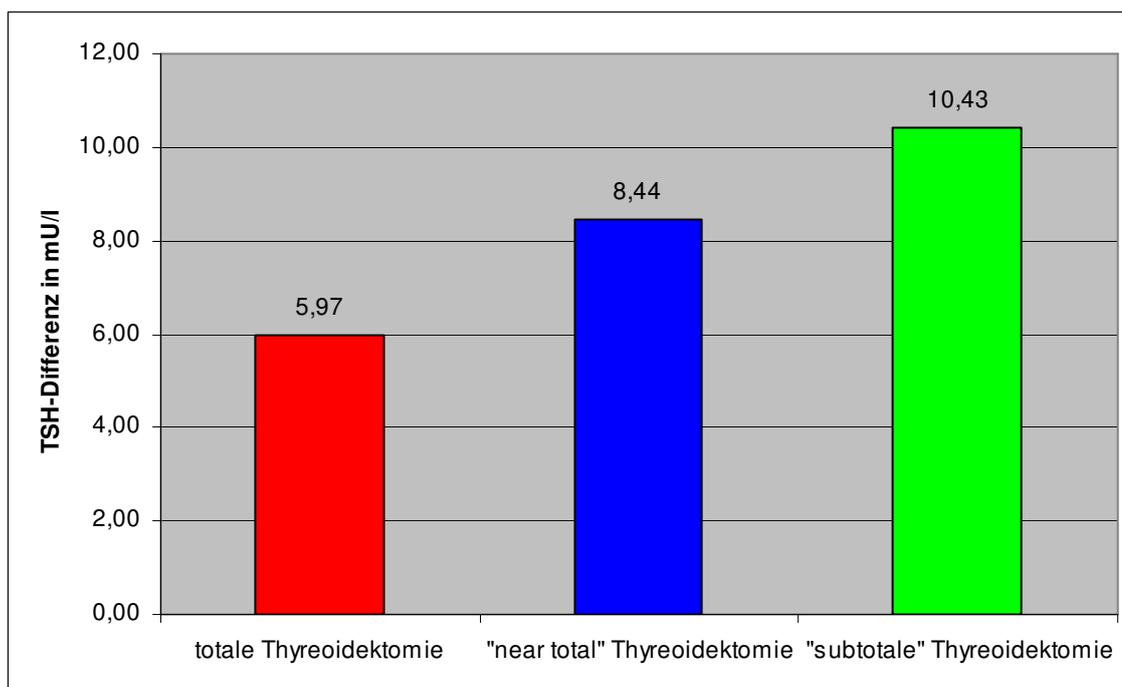


Tabelle 21: Differenz TSH-Wert postoperativ minus präoperativ

Verfahren	arithmetisches Mittel der Differenzen
totale Thyreoidektomie (25 Fälle)	5,97 mIU/l
„near total“ Thyreoidektomie (8 Fälle)	8,44 mIU/l
subtotale Thyreoidektomie (6 Fälle)	10,43 mIU/l

Präoperativ ist bei vorliegender Hyperthyreose der TSH-Wert supprimiert. Durch Schilddrüsen(teil-)resektion wird die Hyperthyreose beseitigt, der Anstieg des TSH-Wertes ist daher nicht überraschend. Auf Basis der vorliegenden Daten ergibt sich ein im Mittel unterschiedlich hoher TSH-Anstieg, wenn man die einzelnen Resektionsverfahren betrachtet. Zur Signifikanzanalyse wurde bei drei Gruppen nicht normal verteilter Werte ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Es ergab sich ein p-Wert von 0,7748. Damit sind die ermittelten Unterschiede statistisch nicht signifikant.

4.1.18 Rekurrensparese als Komplikation

Der *Nervus laryngeus recurrens* ist aufgrund seiner Nachbarschaft zur Schilddrüse eine bei Schilddrüsenoperationen gefährdete anatomische Struktur. Er innerviert motorisch die inneren Kehlkopfmuskeln, insbesondere den *M. cricoarytenoideus posterior*, den einzigen Stimmbandöffner. Eine einseitige Recurrensparese führt zu Heiserkeit und leiserer Stimme (*Cave*: Lehrer, Sänger), eine beidseitige Recurrensparese führt zu Atemnot. Eine prä- und postoperative HNO-ärztliche Untersuchung gehört zum Standard bei Schilddrüsenoperationen [20].

Ein postoperativer Befund zur Stimmlippenbeweglichkeit liegt mit Ausnahme eines einzigen Falles vor und ist Grundlage der nachfolgenden in Grafik 14 und Tabelle 22 dargestellten Statistik:

Grafik 14: Rekurrensparese

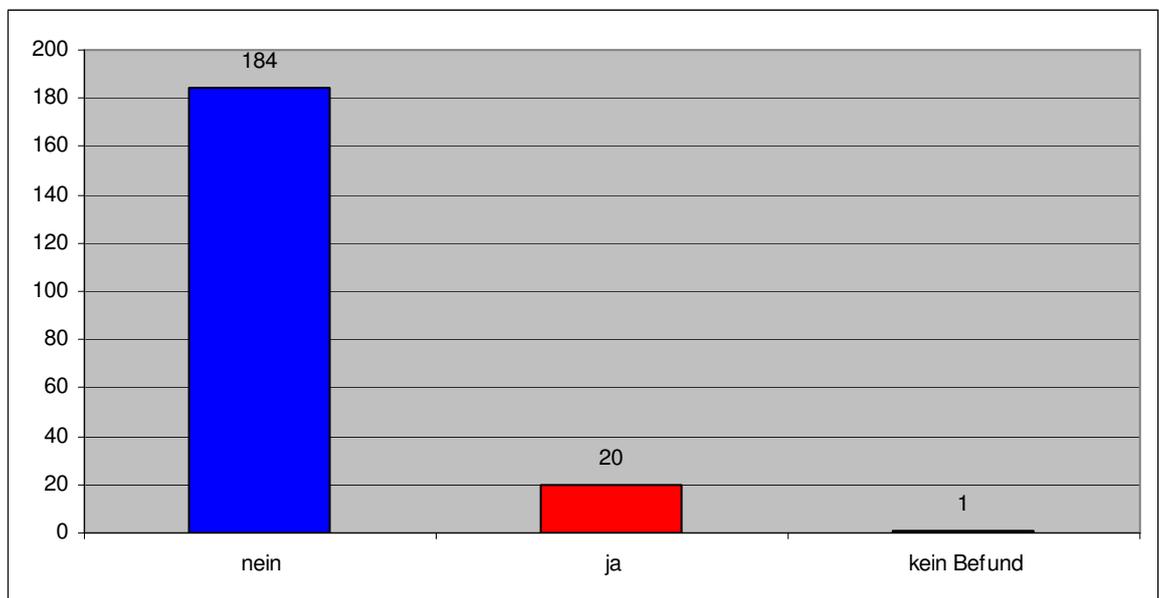


Tabelle 22: Rekurrensparese

	Anzahl	Prozent
nein	184	89,8%

ja	20	9,8%
kein Befund	1	0,5%

4.1.19 Sonstige peri-/postoperative Komplikationen

Weitere in Arztbriefen, OP-Berichten und Laborbefunden genannte peri-/postoperative Komplikationen sind das Auftreten einer Hypocalcämie (im Arztbrief explizit genannt, symptomlos oder symptomatisch), von Kribbelparästhesien, einer revisionspflichtigen Nachblutung sowie eines Hypoparathyreodismus. Die Differenzierung zwischen temporären und permanenten Komplikationen (mit Ausnahme von Nachblutungen, die immer eine temporäre Komplikation darstellen) ist anhand dieser Quellen nicht möglich. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der sonstigen peri-/postoperativen Komplikationen sind nachfolgend in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Sonstige peri-/postoperative Komplikationen		
	Anzahl	Prozent
Hypocalcämie	75	36,6%
Kribbelparästhesie	23	11,2%
revisionspflichtige Nachblutung	11	5,4%
Hypoparathyreodismus	6	2,9%
keine Komplikation	114	55,6%

Anmerkung: Da bei einem Eingriff auch mehrere Komplikationen auftreten können, übersteigt die Summe 100%.

4.1.20 Komplikationsraten nach Resektionsverfahren

Das Auftreten von Hypocalcämien (siehe Grafik 15 und Tabelle 24), Rekurrensparesen (siehe Grafik 16 und Tabelle 25), Kribbelparästhesien (siehe Grafik 17 und Tabelle 26) und Nachblutungen (siehe Grafik 18 und Tabelle 27) unterscheidet sich je nach Operationsverfahren mit folgendem Ergebnis:

Grafik 15: Hypocalcämie nach Operationsverfahren

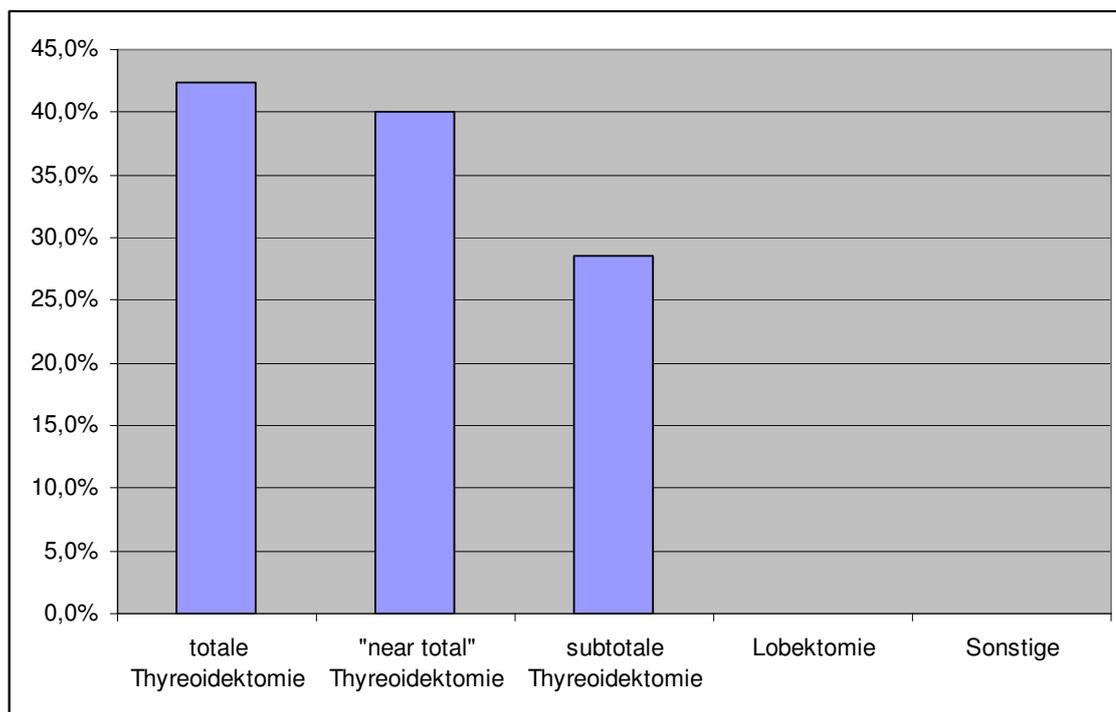


Tabelle 24: Hypocalcämie, aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren

Operationsverfahren	Anzahl (durchgeführtes Verfahren)	Anzahl (aufgetretene Komplikation)	Prozent
totale Thyreoidektomie	92	39	42,4%
"near total" Thyreoidektomie	55	22	40,0%
subtotale Thyreoidektomie	49	14	28,6%
Lobektomie	2	0	0,0%
sonstige	7	0	0,0%

Grafik 16: Rekurrensparese nach Operationsverfahren

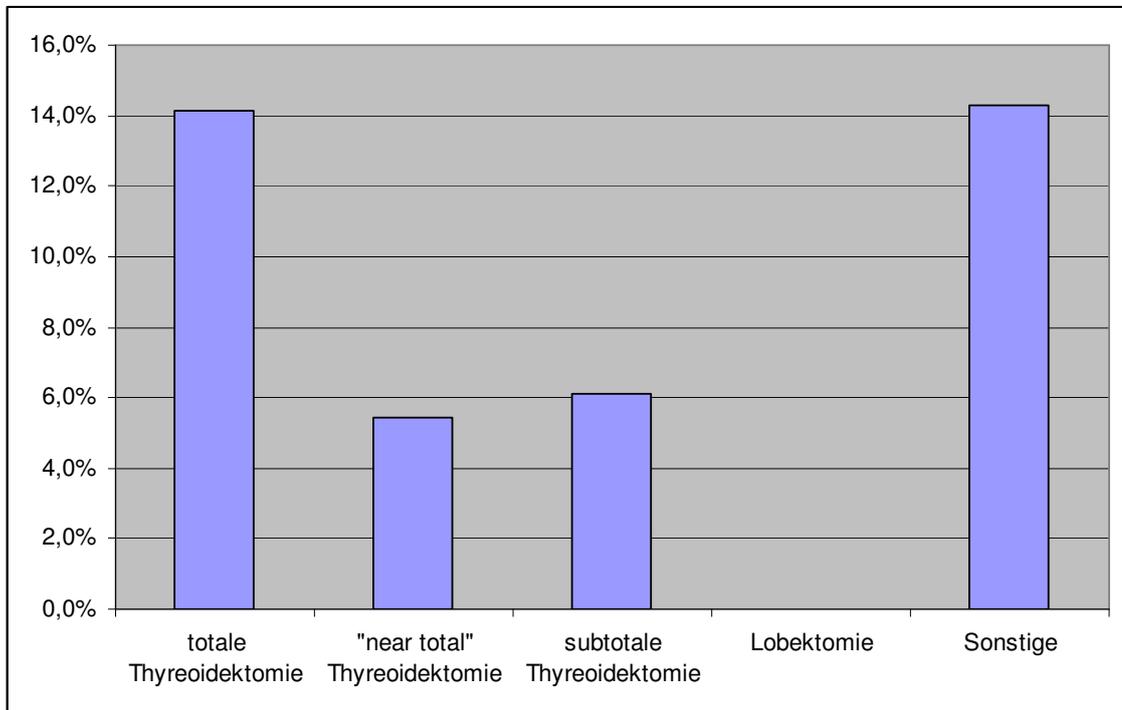


Tabelle 25: Rekurrensparese, aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren

Operationsverfahren	Anzahl (durchgeführtes Verfahren)	Anzahl (aufgetretene Komplikation)	Prozent
totale Thyreoidektomie	92	13	14,1%
"near total" Thyreoidektomie	55	3	5,5%
subtotale Thyreoidektomie	49	3	6,1%
Lobektomie	2	0	0,0%
sonstige	7	1	14,3%

Grafik 17: Kribbelparästhesien nach Operationsverfahren

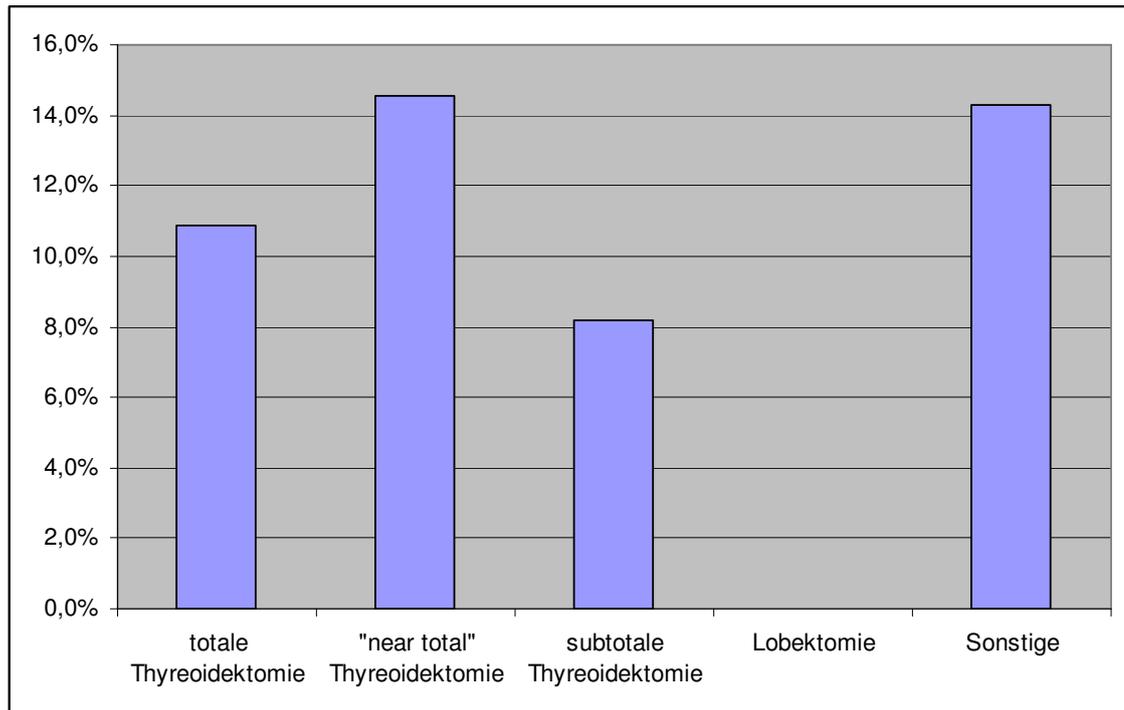


Tabelle 26: Kribbelparästhesien, aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren

Operationsverfahren	Anzahl (durchgeführtes Verfahren)	Anzahl (aufgetretene Komplikation)	Prozent
totale Thyreoidektomie	92	10	10,9%
"near total" Thyreoidektomie	55	8	14,5%
subtotale Thyreoidektomie	49	4	8,2%
Lobektomie	2	0	0,0%
sonstige	7	1	14,3%

Grafik 18: Nachblutung nach Operationsverfahren

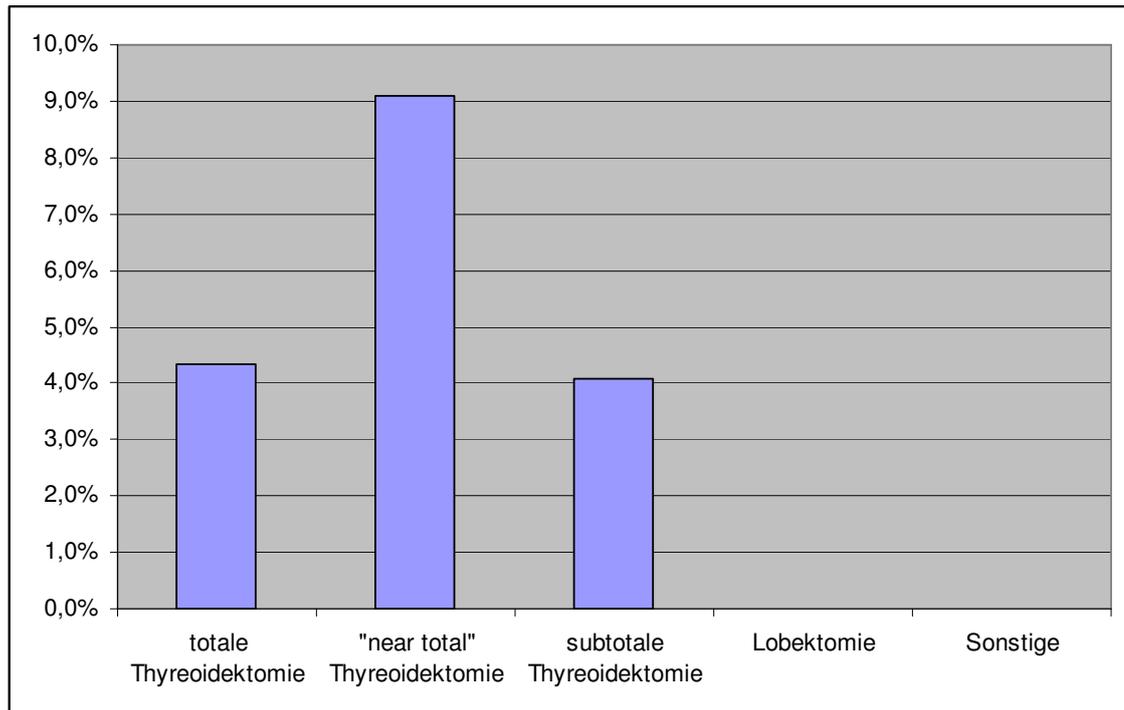


Tabelle 27: Nachblutung, aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren

Operationsverfahren	Anzahl (durchgeführtes Verfahren)	Anzahl (aufgetretene Komplikation)	Prozent
totale Thyreoidektomie	92	4	4,3%
"near total" Thyreoidektomie	55	5	9,1%
subtotale Thyreoidektomie	49	2	4,1%
Lobektomie	2	0	0,0%
sonstige	7	0	0,0%

Das Ausmaß der chirurgischen Resektion der Schilddrüse bei benignen Schilddrüsenerkrankungen wird in der aktuellen Literatur diskutiert. Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Operationsverfahren werden hinsichtlich der Effektivität, der Rezidivraten der Schilddrüsenerkrankungen sowie hinsichtlich der Komplikationsraten gezogen.

4.1.21 Komplikationsraten, aufgeschlüsselt nach Operationsjahr

Hier ist die Häufigkeit des Auftretens einer Rekurrensparese (siehe Grafik 19 und Tabelle 28), einer Hypocalcämie (siehe Grafik 20 und Tabelle 29) sowie einer Nachblutung (siehe Grafik 21 und Tabelle 30) jeweils nach dem Operationsjahr untersucht worden.

Grafik 19: Rekurrensparese nach Operationsjahr

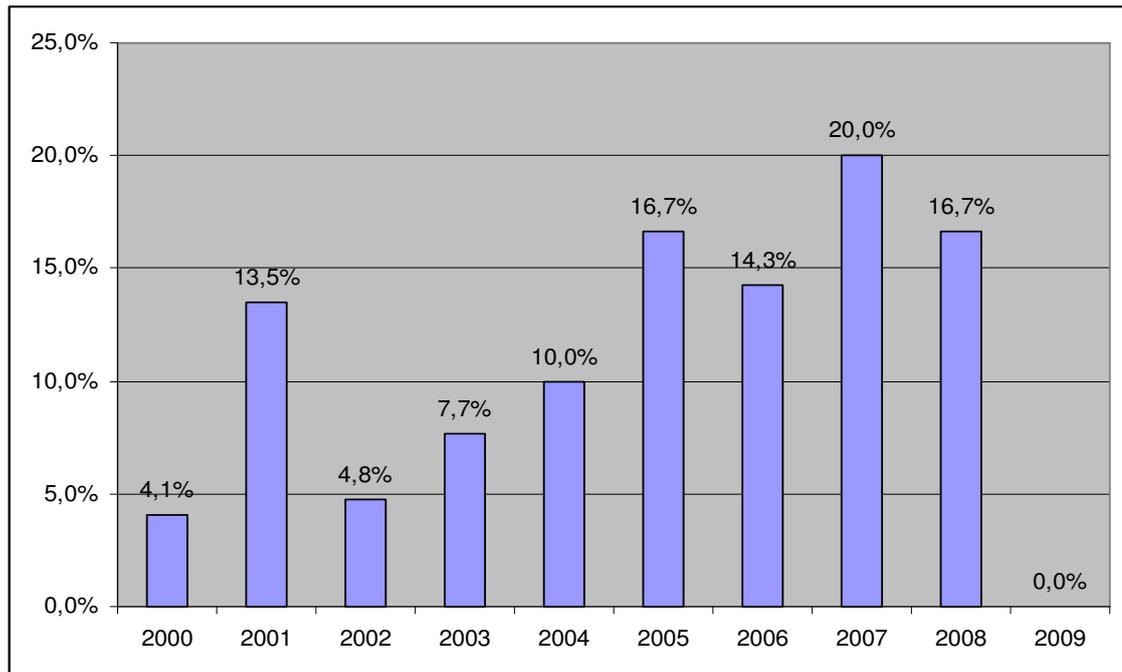


Tabelle 28: Rekurrensparese, aufgeschlüsselt nach Operationsjahr

Jahr	Anzahl (aufgetretene Rekurrensparese)	Anzahl (durchgeführte Operationen)	Prozent
2000	2	49	4,1%
2001	5	37	13,5%
2002	1	21	4,8%
2003	2	26	7,7%
2004	1	10	10,0%
2005	2	12	16,7%
2006	2	14	14,3%
2007	2	10	20,0%
2008	3	18	16,7%
2009	0	8	0,0%

Grafik 20: Hypocalcämie, aufgeschlüsselt nach Operationsjahr

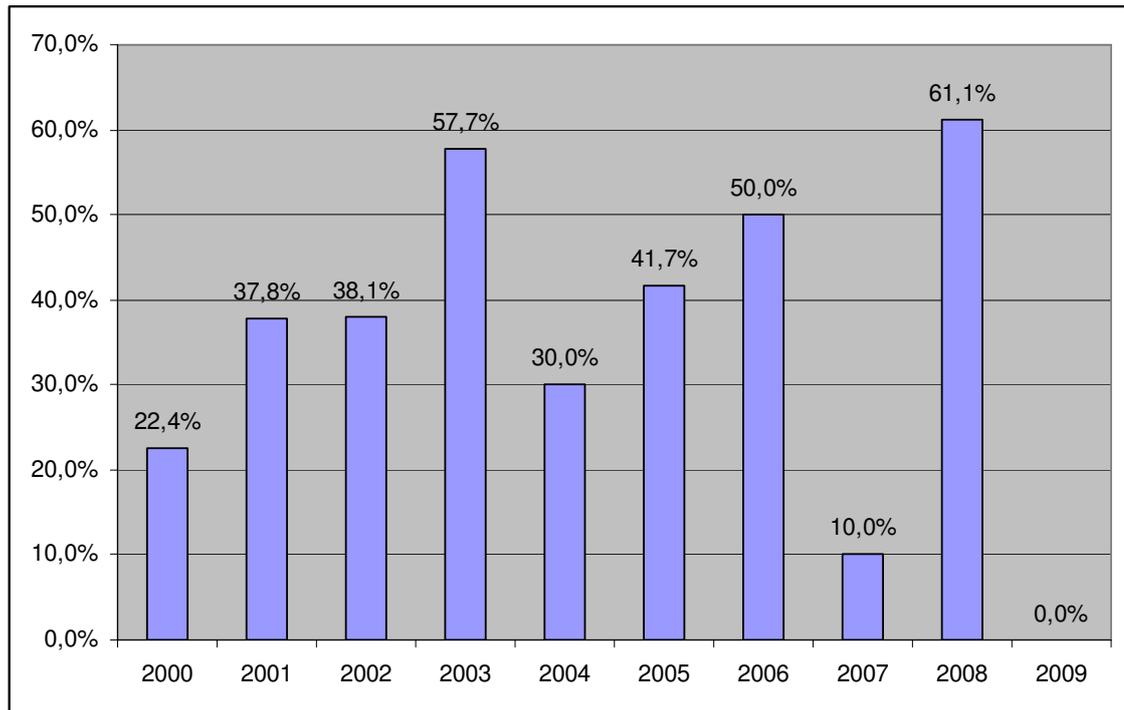


Tabelle 29: Hypocalcämie, aufgeschlüsselt nach Operationsjahr

Jahr	Anzahl (aufgetretene Hypocalcämie)	Anzahl (durchgeführte Operationen)	Prozent
2000	11	49	22,4%
2001	14	37	37,8%
2002	8	21	38,1%
2003	15	26	57,7%
2004	3	10	30,0%
2005	5	12	41,7%
2006	7	14	50,0%
2007	1	10	10,0%
2008	11	18	61,1%
2009	0	8	0,0%

Grafik 21: Nachblutung, aufgeschlüsselt nach Operationsjahr

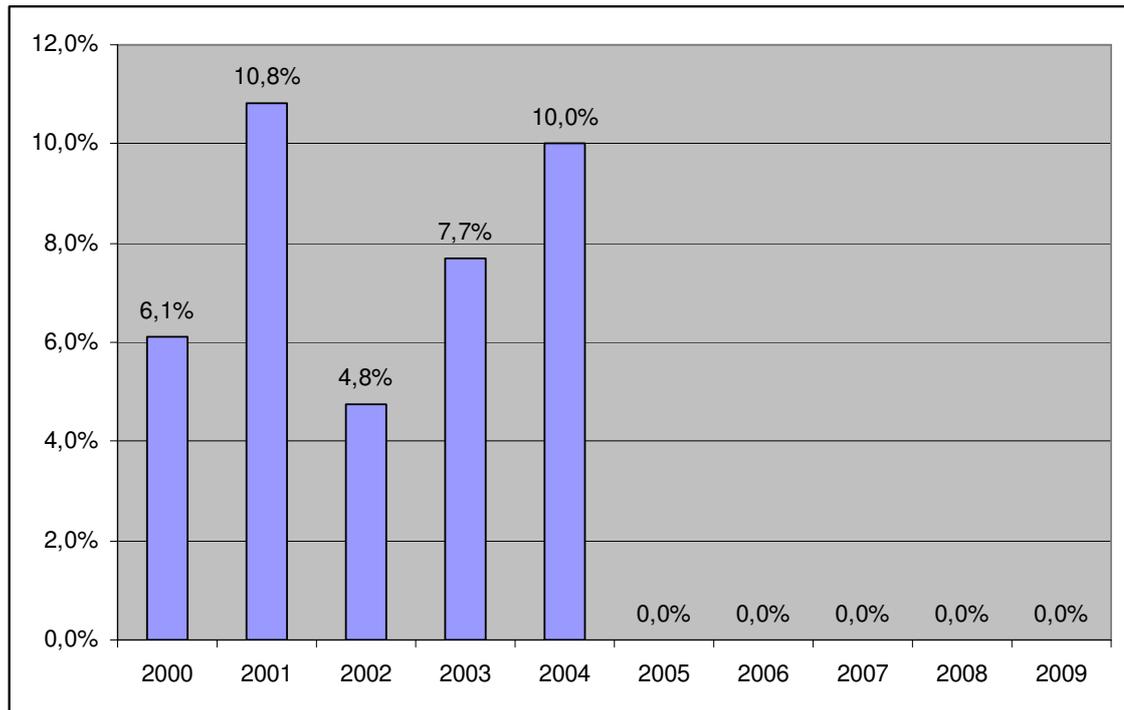


Tabelle 30: Nachblutung, aufgeschlüsselt nach Operationsjahr

Jahr	Anzahl (aufgetretene Nachblutung)	Anzahl (durchgeführte Operationen)	Prozent
2000	3	49	6,1%
2001	4	37	10,8%
2002	1	21	4,8%
2003	2	26	7,7%
2004	1	10	10,0%
2005	0	12	0,0%
2006	0	14	0,0%
2007	0	10	0,0%
2008	0	18	0,0%
2009	0	8	0,0%

Für die Lebensqualität der Patienten ist es von großer Bedeutung, ob die aufgetretenen Komplikationen passager oder permanent sind. Diese Frage lässt sich anhand der in den chirurgischen Krankenakten enthaltenen Informationen nicht klären, da die Patienten bereits wenige Tage nach erfolgter Schilddrüsenoperation entlassen werden und die dauerhafte Nachbehandlung der Patienten durch Hausärzte bzw. Internisten bzw. Endokrinologen erfolgt. Das zeitlich jüngste Dokument einer chirurgischen Krankenakte ist meist der Entlassungsbericht (Arztbrief). Informationen über die Nachbehandlung fehlen in den chirurgischen Krankenakten völlig.

Um dennoch eine Klärung herbeizuführen, mit welcher Häufigkeit Komplikationen auftreten, die den Patienten dauerhaft beeinträchtigen, entstand der Gedanke, sich an die einweisenden Ärzte zu wenden, die i. Allg. auch die nachbehandelnden Ärzte sind, und die in den chirurgischen Krankenakten fehlenden Informationen zu erfragen.

Neben Angaben zu dauerhaften Beeinträchtigungen durch Komplikationen wurden Angaben zu den Schilddrüsenhormonen (TSH, fT₃ und fT₄), zu den krankheitsspezifischen TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper), zum Schilddrüsenrestvolumen sowie zur Dauermedikation erbeten.

Um den Rücklauf nicht zu gefährden, war der Umfang der Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte limitiert und das *Handling* so einfach wie möglich gestaltet worden. Die Ergebnisse sind im nachfolgenden Abschnitt dargestellt.

4.2 Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte

4.2.1 Versand und Rücklauf

Wie weiter oben im Kapitel 3 Methodik im Abschnitt 3.2.2 Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte näher erläutert, erfolgte zumeist ein Versand an den jeweiligen einweisenden Arzt/Hausarzt per Telefax; wo dies nicht möglich war erfolgte der Versand als Brief. In einzelnen Fällen, in denen es keinen einweisenden Arzt gab (meist Selbstzahler aus dem Ausland) erfolgte die Adressierung an die letzte bekannte Adresse des Patienten. Einzelheiten zum Versand sind Tabelle 31, Daten zum Rücklauf sind Grafik 22 und Tabelle 32 zu entnehmen.

	Anzahl	Prozent
per Telefax (erfolgreich)	164	80%
als Brief (erfolgreich)	30	14,6%
Zustellung nicht erfolgreich	11	5,4%
Summe	205	100%
davon insgesamt erfolgreich	194	94,6%

Grafik 22: Rücklauf

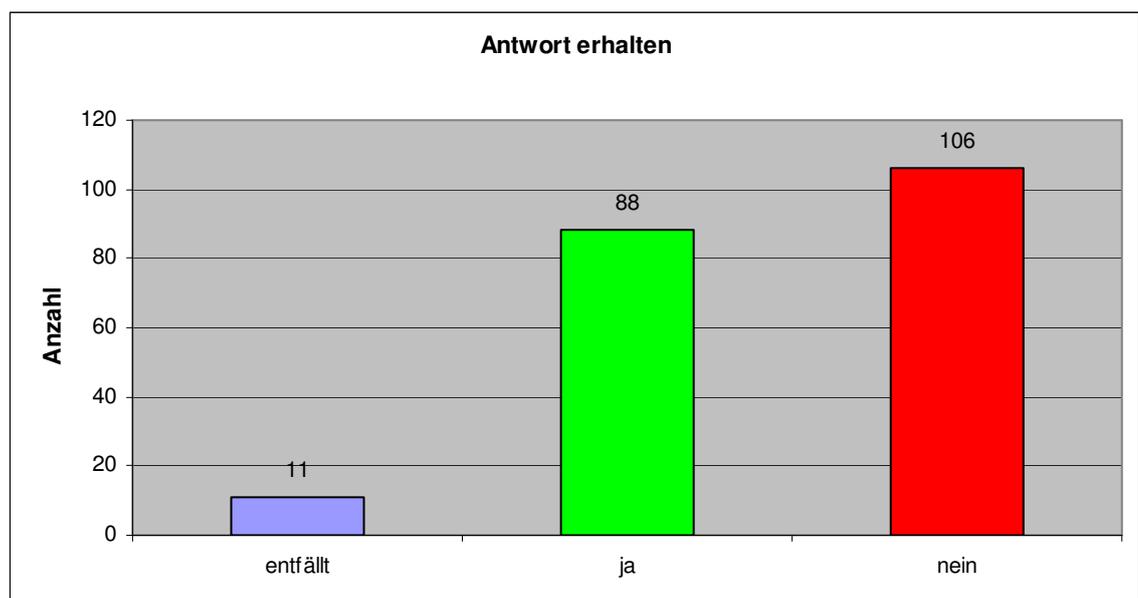


Tabelle 32: Rücklauf		
	Anzahl	Prozent
entfällt	11	5,4%
ja	88	42,9%
nein	106	51,7%
Summe	205	100%

Bei der Auswertung der erhaltenen Antworten wurde deutlich, dass sich der Umfang und die Verwertbarkeit der in den Antworten enthaltenen Daten sehr heterogen darstellte. Einige Werte fanden sich in den erhaltenen Antworten häufig (z. B. die Werte „TSH“ und „L-Thyroxin-Dosis“), andere bereits deutlich seltener (z. B. der Wert „fT₄“), andere sehr selten (z. B. „TRAK“). Dies spiegelt die unterschiedliche Relevanz der Werte für die Nachbehandlung der Patienten wieder: Während die Verordnung von Schilddrüsenhormon nach Schilddrüsenresektionen unumgänglich ist und für die Dosisfindung und -kontrolle regelhaft TSH bestimmt wird, hat die TRAK-Bestimmung für die ambulante Nachbehandlung keine hohe Relevanz und unterbleibt deshalb in den meisten Fällen trotz wissenschaftlichem Interesse aus Budgetgründen. In der nachfolgenden Ergebnisdarstellung ist daher jeweils vermerkt, auf welcher Anzahl von Werten die jeweilige statistische Auswertung beruht.

4.2.2 L-Thyroxin-Dosis

Nach erfolgter Schilddrüsenresektion ist zur Erzielung der angestrebten Euthyreose die Gabe von Schilddrüsenhormon (L-Thyroxin oral) notwendig und üblich. Die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte erbrachte 57 Werte mit folgenden statistischen Maßen, siehe Tabelle 33:

Tabelle 33: L-Thyroxin-Dosis	
Minimum	75 µg
Maximum	200 µg
arithmetisches Mittel	139,1 µg
Median	125 µg

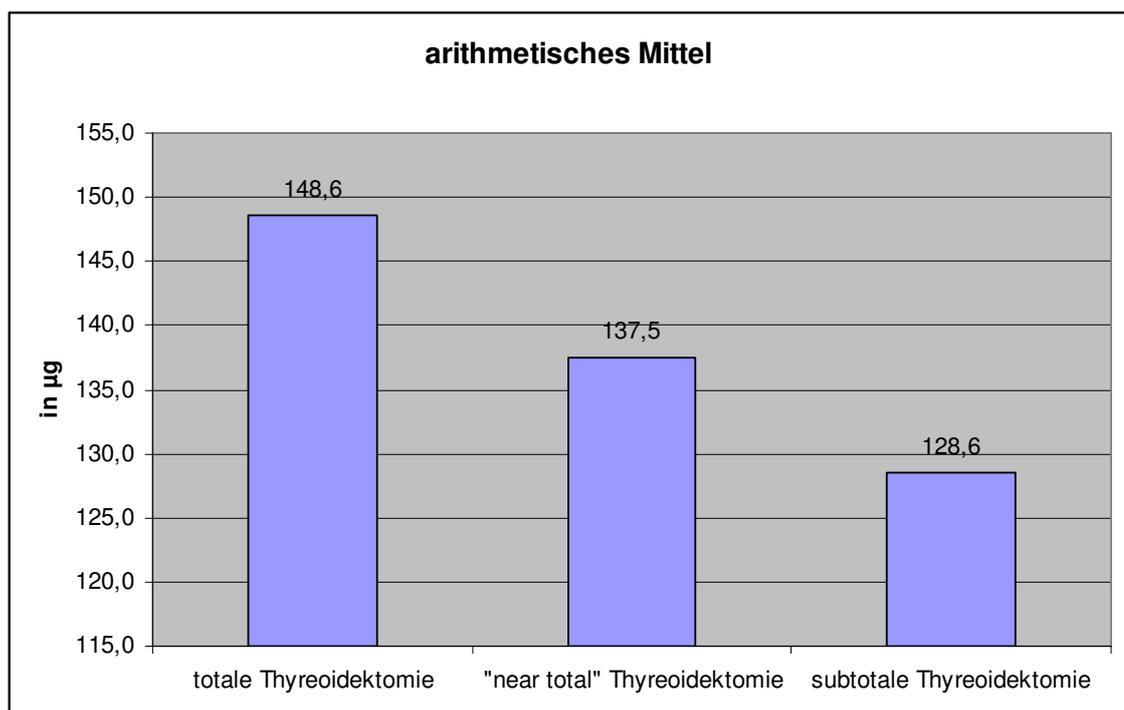
Die von einem Patienten zur Erreichung der Euthyreose benötigte Dosis von exogen zugeführtem Schilddrüsenhormon ist individuell verschieden. Die Dosisfindung während der Einstellphase erfolgt TSH-gesteuert.

4.2.3 L-Thyroxin-Dosis, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren

Im Rahmen der postoperativen Langzeitbetrachtung wurde an die einweisenden Ärzte/Hausärzte die Frage nach der L-Thyroxin-Dosis gestellt. Die nachfolgende Statistik (siehe Tabelle 34 und Grafik 23) schlüsselt die Dosisangabe nach dem angewandten Resektionsverfahren auf:

Resektionsverfahren	Anzahl der Werte	Minimum (µg)	Maximum (µg)	arith. Mittel (µg)	Standardabweich. (µg)
totale Thyreoidektomie	26	75	200	148,6	38,0
„near total“ Thyreoidektomie	16	75	200	137,5	33,1
subtotale Thyreoidektomie	12	100	175	128,6	22,4

Grafik 23: L-Thyroxin-Dosis nach Resektionsverfahren



Es zeigt sich: Je radikaler das Resektionsverfahren, desto höher ist die im Mittel postoperativ gegebene L-Thyroxin-Dosis. Zur Signifikanzanalyse wurde bei drei Gruppen nicht normal verteilter Werte ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Es ergibt sich ein p-Wert von 0,284. Damit ist der abgebildete Trend statistisch nicht signifikant.

4.2.4 TSH (postoperative Langzeitbetrachtung)

Zur Beurteilung der Stoffwechsellage eines Schilddrüsenpatienten, insbesondere zur Differenzierung zwischen Euthyreose und (latenter) Hypo-/Hyperthyreose ist der TSH-Wert der sensitivste Parameter. Die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte erbrachte 59 auswertbare Zahlenwerte. Es folgen die statistischen Kennzahlen in Tabelle 35:

Tabelle 35: TSH (postoperative Langzeitbetrachtung)	
Minimum	0,01 mU/l
Maximum	109 mU/l
arithmetisches Mittel	5,0 mU/l
Median	1,1 mU/l

4.2.5 TSH-Wert nach Resektionsverfahren

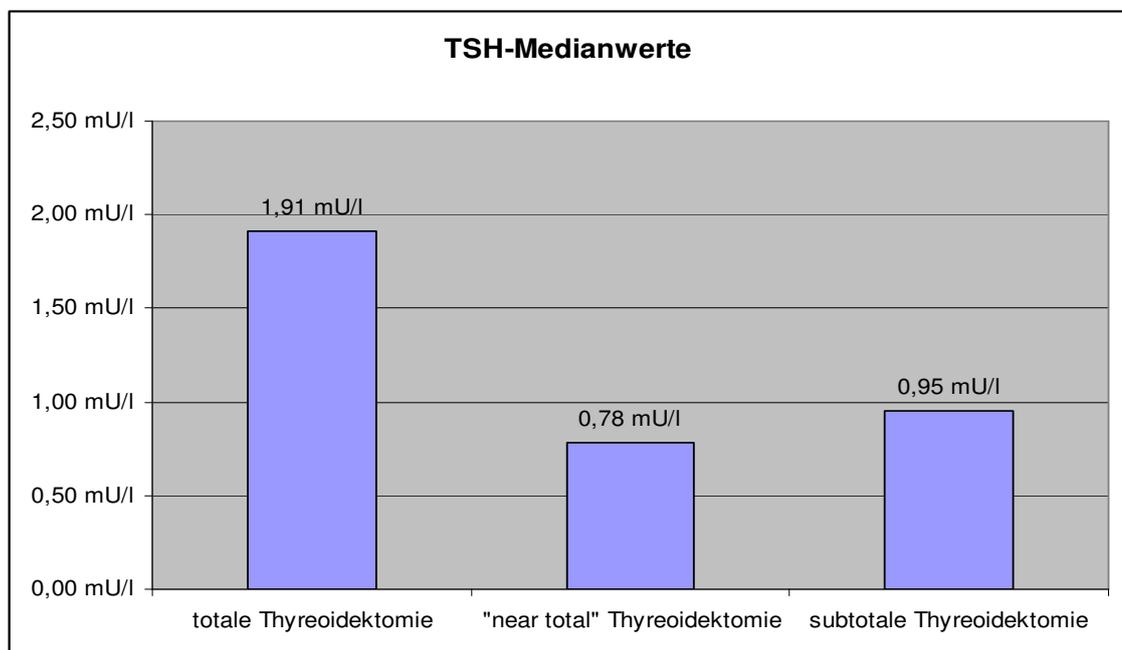
Im Rahmen der postoperativen Langzeitbetrachtung wurde an die einweisenden Ärzte/Hausärzte die Frage nach dem TSH-Wert unter Gabe von Schilddrüsenhormon nach der Einstellphase gestellt. Die nachfolgende Tabelle 36 schlüsselt die TSH-Werte nach dem angewandten Resektionsverfahren auf:

Tabelle 36: TSH-Wert in mU/l nach Resektionsverfahren					
Resektionsverfahren	Anzahl der Werte	Minimum	Maximum	arith. Mittel	Standardabweich.
totale Thyreoidektomie	27	0,01	109	9,5	23,2
„near total“ Thyreoidektomie	16	0,01	4	1,1	1,15
subtotale Thyreoidektomie	12	0,12	2,69	1,2	0,82

Wie weiter oben erläutert, ist das arithmetische Mittel durch einige wenige sehr hohe Werte verzerrt, deshalb sind nachfolgend in Tabelle 37 und Grafik 24 die Medianwerte nach Resektionsverfahren aufgeschlüsselt angegeben:

totale Thyreoidektomie	1,91 mU/l
„near total“ Thyreoidektomie	0,78 mU/l
subtotale Thyreoidektomie	0,95 mU/l

Grafik 24: TSH-Medianwerte, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren



Im Mittel ergibt sich nach totaler Thyreoidektomie ein höherer TSH-Wert als nach Anwendung von weniger radikalen Resektionsverfahren. Zur Signifikanzanalyse wurde zunächst bei drei Gruppen nicht normal verteilter Werte ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Es ergibt sich ein p-Wert von 0,062. Damit sind die ermittelten Unterschiede statistisch schwach signifikant. Ergänzend wurden die Gruppen der postoperativen TSH-Werte nach „near total“ Thyreoidektomie und subtotaler Thyreoidektomie zusammengefasst und der Gruppe der TSH-Werte nach totaler Thyreoidektomie gemeinsam gegenübergestellt und bei nunmehr 2 Gruppen nicht normal verteilter Werte ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es ergibt sich ein p-Wert von 0,022. Damit ist der ermittelte Unterschied statistisch signifikant.

4.2.6 fT₃ (postoperative Langzeitbetrachtung)

Zur vollständigen Beurteilung der Stoffwechsellage eines Schilddrüsenpatienten gehört neben der Bestimmung von TSH auch die Bestimmung der peripheren Hormone fT₃ und fT₄. Die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte ergab für den Parameter fT₃ 39 Werte mit den nachfolgend in Tabelle 38 dargestellten statistischen Kennzahlen:

Tabelle 38: fT ₃ in pg/ml (postoperative Langzeitbetrachtung)	
Minimum	1,03
Maximum	17,7
arithmetisches Mittel	3,5
Median	2,8

Der Normbereich liegt zwischen 2,2 pg/ml und 5,5 pg/ml. Sowohl Median als auch arithmetisches Mittel liegen innerhalb des Normbereichs.

4.2.7 fT₄ (postoperative Langzeitbetrachtung)

Die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte ergab für den Parameter fT₄ 42 auswertbare Zahlenwerte mit nachfolgend in Tabelle 39 dargestellten statistischen Kennzahlen:

Tabelle 39: fT ₄ (postoperative Langzeitbetrachtung)	
Minimum	0,97 ng/dl
Maximum	20,2 ng/dl
arithmetisches Mittel	2,8 ng/dl
Median	1,6 ng/dl

Der Normbereich liegt zwischen 0,6 ng/dl und 1,8 ng/dl. Der Median liegt innerhalb des Normbereichs, das arithmetische Mittel liegt darüber.

4.2.8 fT₃ und fT₄ nach Resektionsverfahren

Im Rahmen der postoperativen Langzeitbetrachtung wurde an die einweisenden Ärzte/Hausärzte auch die Frage nach den peripheren Schilddrüsenhormonen unter Gabe von L-Thyroxin nach der Einstellphase gestellt. Die nachfolgenden Tabellen 40 und 41 zeigen die Werte der peripheren Schilddrüsenhormone nach dem angewandten Resektionsverfahren:

Tabelle 40: fT ₃ , aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren					
Resektionsverfahren	Anzahl der Werte	Minimum	Maximum	arith. Mittel	Standardabweich.
totale Thyreoidektomie	19	1,03 ng/l	4,2 ng/l	3,0 ng/l	0,74 ng/l
„near total“ Thyreoidektomie	13	1,12 ng/l	17,7 ng/l	4,7 ng/l	4,88 ng/l
subtotale Thyreoidektomie	5	2,27 ng/l	3,6 ng/l	2,8 ng/l	0,44 ng/l

Der Normbereich für fT₃ liegt zwischen 3,5 ng/l und 8,0 ng/l. Es ist kein Trend hinsichtlich der Radikalität des Verfahrens erkennbar.

Tabelle 41: fT ₄ , aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren					
Resektionsverfahren	Anzahl der Werte	Minimum	Maximum	arith. Mittel	Standardabweich.
totale Thyreoidektomie	22	0,97 ng/l	11,4 ng/l	2,0 ng/l	2,09 ng/l
„near total“ Thyreoidektomie	12	1 ng/l	20,2 ng/l	4,6 ng/l	5,41 ng/l
subtotale Thyreoidektomie	5	1,08 ng/l	5,4 ng/l	2,3 ng/l	1,56 ng/l

Der Normbereich für fT₄ liegt zwischen 0,8 ng/dl und 1,8 ng/dl. Es ist kein Trend hinsichtlich der Radikalität des Verfahrens erkennbar.

4.2.9 TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper)

Die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte ergab, dass TSH-Rezeptor-Antikörper in der postoperativen Langzeitbetrachtung nicht regelhaft bestimmt werden. Es liegen nur 14 auswertbare Zahlenwerte vor. Die statistischen Kennzahlen lauten wie folgt, siehe Tabelle 42:

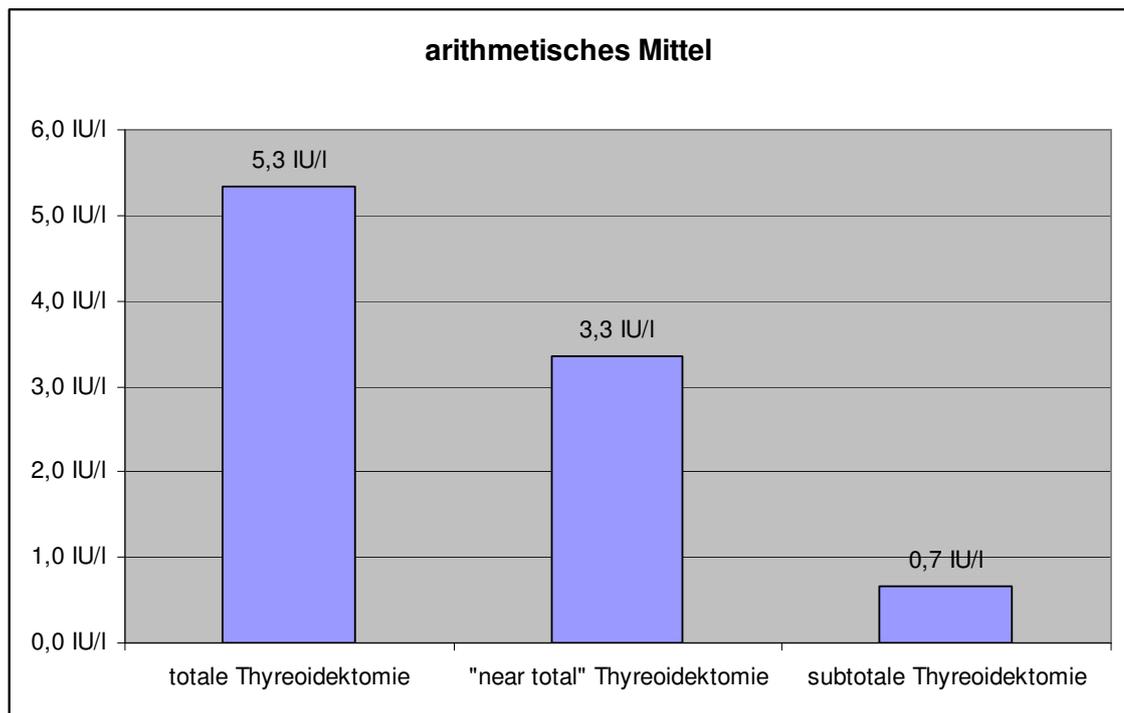
Tabelle 42: TRAK in IU/l (TSH-Rezeptor-Antikörper)	
Minimum	0,05
Maximum	13,4
arithmetisches Mittel	3,4
Median	1,2
Anteil der Patienten mit normalem postoperativem TRAK-Wert	64%

4.2.10 TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper) nach Resektionsverfahren

Wie bereits weiter oben ausgeführt, ergab die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte, dass TSH-Rezeptor-Antikörper in der postoperativen Langzeitbetrachtung meist nicht bestimmt werden. Die Zuordnung zu Resektionsverfahren hat zur Folge, dass in den entstehenden Subgruppen nur sehr wenige auswertbare Zahlenwerte zur Verfügung stehen, siehe Tabelle 43 und Grafik 25.

Tabelle 43: TRAK nach Resektionsverfahren					
Resektionsverfahren	Anzahl der Werte	Minimum	Maximum	arith. Mittel	Standardabweich.
totale Thyreoidektomie	6	0,8 IU/l	13,4 IU/l	5,3 IU/l	5,59 IU/l
„near total“ Thyreoidektomie	4	0,67 IU/l	9,2 IU/l	3,3 IU/l	3,45 IU/l
subtotale Thyreoidektomie	3	0,05 IU/l	1,6 IU/l	0,7 IU/l	0,67 IU/l

Grafik 25: TRAK-Mittelwerte nach Resektionsverfahren



4.2.11 Hypocalcämie (permanent)

Eine unmittelbar postoperativ gemessene oder symptomatische Hypocalcämie ist meist temporär. Bei der Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte wollten wir dagegen eine dauerhafte Behandlungspflicht erfragen, um die permanenten Hypocalcämien zu erfassen. Das Ergebnis ist nachfolgend in Tabelle 44 dargestellt:

	Anzahl	Prozent
ja	4	7,1%
nein	52	92,9%
keine Angabe/entfällt	entfällt	

4.2.12 Hypocalcämie (permanent) nach Resektionsverfahren

Wie weiter oben erläutert, sind permanent behandelungspflichtige Hypocalcämien wesentlich seltener als unmittelbar postoperativ aufgetretene temporäre Hypocalcämien. Nachfolgend ist in Tabelle 45 die statistische Aufschlüsselung nach Resektionsverfahren dargestellt:

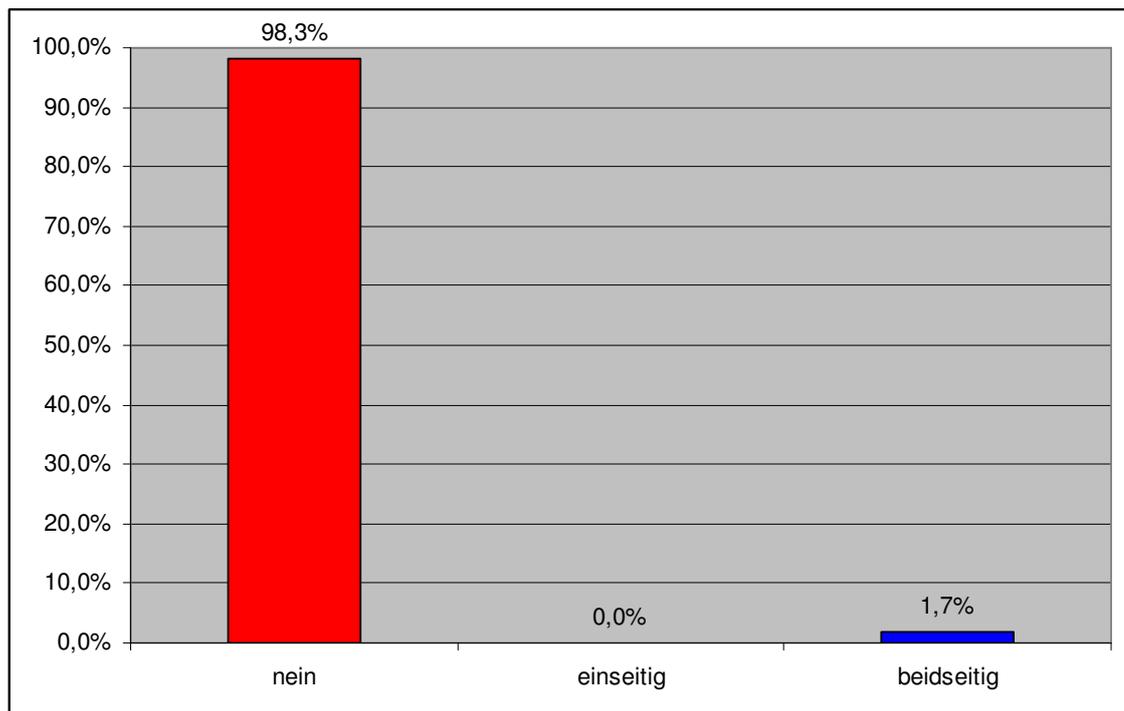
Tabelle 45: Hypocalcämie (permanent) nach Resektionsverfahren			
Resektionsverfahren	ja	nein	Prozentanteil „ja“
totale Thyreoidektomie	2	24	7,7%
„near total“ Thyreoidektomie	2	14	12,5%
subtotale Thyreoidektomie	0	11	0,0%

4.2.13 Rekurrensparese (permanent)

Permanente postoperative Schäden sind seltener als unmittelbar postoperativ diagnostizierte, möglicherweise transiente Komplikationen. Um zwischen einer permanenten und temporären Schädigung des *N. laryngeus recurrens* unterscheiden zu können, wurden die einweisenden Ärzte/Hausärzte nach einer permanenten Rekurrensparese gefragt, differenziert in einseitig und beidseitig. 58 Antworten waren auswertbar. Das Ergebnis ist nachfolgend in Tabelle 46 und Grafik 26 dargestellt:

Tabelle 46: Rekurrensparese (permanent)		
	absolut	Prozent
nein	57	98,3%
einseitig	0	0,0%
beidseitig	1	1,7%

Grafik 26: Rekurrensparese (permanent)



4.2.14 Rekurrensparese (permanent) nach Resektionsverfahren

Wie weiter oben erläutert, sind permanente Schädigungen des *N. laryngeus recurrens* seltener als unmittelbar postoperativ diagnostizierte, möglicherweise transiente Schäden. Nachfolgend in Tabelle 47 die statistische Aufschlüsselung nach Resektionsverfahren:

Resektionsverfahren	nein	einseitig	beidseitig
totale Thyreoidektomie	26	0	0
„near total“ Thyreoidektomie	16	0	1
subtotale Thyreoidektomie	12	0	0

Permanente Schädigungen des *N. laryngeus recurrens* sind bei allen angewandten Resektionsverfahren eine Seltenheit.

4.2.15 Schilddrüsenultraschall (Restvolumen)

Die an die einweisenden Ärzte/Hausärzte gestellte Frage nach Befunden der Schilddrüsenultraschall wurde leider häufig als Freitext beantwortet. Lediglich in 17 Fällen wurden auswertbare Angaben zum Schilddrüsenrestvolumen als Zahlenwert gemacht. Nachfolgend in Tabelle 48 die statistischen Kennzahlen hierzu:

Minimum	0 ml
Maximum	3 ml
arithmetisches Mittel	1,3 ml
Median	1,0 ml

4.2.16 Schilddrüsenrestvolumen nach Resektionsverfahren

Wie weiter oben erläutert, stehen insgesamt nur wenige auswertbare Zahlenwerte zur Verfügung. In Subgruppen nach Resektionsverfahren weiter aufgeteilt, stehen pro Subgruppe noch weniger auswertbare Zahlenwerte zur Verfügung. Nachfolgend in Tabelle 49 die statistischen Kennzahlen:

Resektionsverfahren	Anzahl der Werte	Minimum	Maximum	arith. Mittel	Standardabweich.
totale Thyreoidektomie	5	0,9 ml	2 ml	1,2 ml	0,41 ml
„near total“ Thyreoidektomie	4	0 ml	3 ml	1,4 ml	1,19 ml
subtotale Thyreoidektomie	7	0,5 ml	3 ml	1,4 ml	0,73 ml

5 Diskussion

Nachfolgend werden die im Kapitel 4 dargestellten Ergebnisse dieser Studie diskutiert und mit den Ergebnissen entsprechender Studien aus der aktuelleren Literatur verglichen.

5.1 Diskussion der aus der Analyse der Krankenakten gewonnenen Ergebnisse

5.1.1 Geschlechterverteilung

In der Studienpopulation ergibt sich bei einem Anteil weiblicher Patienten von 81% und einem Anteil männlicher Patienten von 19% ein Verhältnis weiblich zu männlich von etwa 4,3 zu 1. Dies entspricht gut den in der Literatur angegebenen Werten zum geschlechtsspezifischen Verhältnis der Prävalenz (weiblich zu männlich) des Morbus Basedow von 4 bis 6 zu 1 [32]. Insbesondere scheint die Entscheidung zur Operation nicht zu einer Verzerrung zugunsten eines Geschlechts zu führen.

5.1.2 Alter bei Erstdiagnose

In der Studienpopulation findet sich ein mittleres Alter bei Erstdiagnose von 38 Jahren (Median) bzw. 39,3 Jahren (arithmetisches Mittel) mit einer Standardabweichung von +/- 13,45 Jahren. Diese Altersverteilung entspricht gut den in der Literatur angegebenen Daten zur Inzidenz des Morbus Basedow: Vos et al. [38] geben ein mittleres Erkrankungsalter von 42,6 Jahren und eine Standardabweichung von +/- 12,4 Jahren an. Stalberg et al. [32] gaben den Schwerpunkt des Auftretens der Erkrankung zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr an.

5.1.3 Verteilung Raucher versus Nichtraucher

Laut Statistischem Bundesamt [33] zählten sich im Jahr 2009 nach den Ergebnissen des Mikrozensus 2009 74% der deutschen Bevölkerung über 15 Jahren zu den Nichtrauchern. Von allen Personen dieses Alters, die Angaben zu ihren Rauchgewohnheiten machten, haben 54% noch nie geraucht, 20% waren ehemalige Raucher. Als aktive Raucherinnen und Raucher bezeichneten sich 26%.

Der Anteil der Raucher im untersuchten Studienkollektiv liegt mit 53,2% deutlich höher (und der Anteil der Nichtraucher mit 46,8% entsprechend niedriger) als in

der Gesamtbevölkerung. Arnson et al. [3] diskutieren in ihrem Übersichtsartikel, wie Zigarettenrauch über proinflammatorische Effekte die Entstehung von Autoimmunerkrankungen (zu denen der Morbus Basedow zählt) begünstigt.

5.1.4 Endokrine Orbitopathie

Der Anteil der Patienten in der Studienpopulation mit einer endokrinen Orbitopathie beträgt 46,8%. Wiersinga et al. geben die Häufigkeit einer klinisch relevanten endokrinen Orbitopathie bei Morbus Basedow mit etwa 50% an [40]. Der in der vorliegenden Studie gefundene Wert stimmt damit gut überein. Putta-Manohar et al. beschreiben für Raucher ein auf das 8-fache erhöhtes Risiko, eine endokrine Orbitopathie zu entwickeln [27].

5.1.5 Behandlung mit Thyreostatika

Wie im Abschnitt 1.2 dargestellt, ist eine thyreostatische Behandlung für einen begrenzten Zeitraum – im Mittel üblicherweise für etwa ein Jahr – sinnvoll, da es in etwa der Hälfte der Fälle zur Spontanremission der Erkrankung kommt; in etwa der anderen Hälfte der Fälle kommt es zu einem Rezidiv, siehe Abschnitte 4.1.7 bzw. 5.1.7. Das Studienkollektiv ist mit einem Anteil von 95% ganz überwiegend thyreostatisch vorbehandelt.

Ein Teil der Patienten entwickelt unter thyreostatischer Therapie Nebenwirkungen wie Hautexantheme, Urtikaria, Fieber und Arthralgien (1% bis 5% der Patienten). Seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen sind eine Hepatitis, ein SLE-ähnliches Syndrom und eine Agranulozytose (< 1% der Patienten). Leichtere Nebenwirkungen können spontan abklingen oder nach Umstellung auf ein alternatives Medikament. Bei schwereren Nebenwirkungen müssen alle Thyreostatika sofort abgesetzt und keines darf erneut verabreicht werden [14].

Gründe für eine fehlende thyreostatische Vorbehandlung können dementsprechend die Entwicklung einer Nebenwirkung sein, eine Beeinträchtigung zum Beispiel der Atmung oder des Schluckaktes durch eine Struma oder der Wunsch nach einer definitiven Therapie, ohne den (zweifelhaften) Erfolg einer Thyreostase abzuwarten.

5.1.6 Dauer der präoperativen konservativen Therapie

Das Studienkollektiv wurde im Mittel etwa 1 Jahr (Median) bzw. etwa 2 Jahre (arithmetisches Mittel) thyreostatisch behandelt. Der hier ermittelte minimale Wert für die Dauer einer thyreostatischen Vorbehandlung beträgt 1 Monat.

Der für eine thyreostatische Behandlung empfohlene Zeitraum liegt zwischen etwa 12 und 18 Monaten, was für die Studienpopulation im Mittel (siehe Median und arithmetisches Mittel) gut zutrifft. Bei Medikamentenunverträglichkeit oder in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft und Stillzeit sollte der Patient/die Patientin rasch einer definitiven Therapie zugeführt werden, dies erklärt den wesentlich kleineren minimalen Wert. Eine thyreostatische Dauertherapie wird in Deutschland grundsätzlich nicht empfohlen; sie sollte nur dann zur Anwendung kommen, wenn sowohl operative Verfahren als auch Radiojodtherapie kontraindiziert sind oder abgelehnt werden. Elbers et al. beschreiben gleichwohl thyreostatische Langzeitbehandlungen, die mehrere Jahre andauern [9].

5.1.7 Präoperative Rezidive

Bei etwa zwei Dritteln (68,3%, siehe 4.1.7) der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten ist ein präoperatives Rezidiv der Basedow-Erkrankung dokumentiert. Diese größte Gruppe innerhalb des Studienkollektivs repräsentiert den „Standardfall“: Eine vorausgehende Thyreostase führt nicht zu einer dauerhaften Remission der Erkrankung. Als definitive Therapie wird die Entscheidung zur Operation getroffen.

Bei etwa einem Drittel (29,8%, siehe 4.1.7) der in diese Studie eingeschlossenen Patienten ist kein präoperatives Rezidiv der Basedow-Erkrankung dokumentiert. In diesen Fällen wurde auf eine thyreostatische Vorbehandlung aufgrund von Kontraindikationen (z. B. Medikamentenunverträglichkeit), aufgrund einer tatsächlich vorliegenden oder geplanten Schwangerschaft oder wegen großer Struma verzichtet.

Saleem et al. veröffentlichten einen Fallbericht über eine Patientin mit gesicherter Hyperthyreose und schwerer klinischer Symptomatik. Die thyreostatische Behandlung führte nicht zu einer euthyreoten Stoffwechsellage (Therapieresistenz) [29].

5.1.8 Kombination von operativer Therapie und Radiojodtherapie

Wie zuvor erläutert sind operative Therapie und Radiojodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen gleichberechtigte Alternativen. Im Allgemeinen ist eine Kombination beider Verfahren nicht notwendig. Dementsprechend ist bei der mit 96,6% größten Patientengruppe der Studienpopulation weder eine adjuvante noch eine neoadjuvante Radiojodtherapie dokumentiert.

In drei Fällen – entsprechend 1,5% – war im Schilddrüsenresektat im Rahmen der histopathologischen Untersuchung ein Schilddrüsenkarzinom entdeckt worden, bei welchem eine Nachresektion und eine adjuvante, ablative Radiojodtherapie indiziert sind. Pascual Corrales et al. untersuchten das Vorkommen zufällig diagnostizierter differenzierter Schilddrüsenkarzinome bei verschiedenen benignen Schilddrüsenerkrankungen und fanden bei Morbus Basedow eine Prävalenz von 6,4%, bei euthyreoter, multinodaler Struma eine Prävalenz von 22,2% und bei multifokaler Schilddrüsenautonomie eine Prävalenz von 3,8% [26].

In 3 Fällen – entsprechend 2,0% – ging der Schilddrüsenoperation eine Radiojodtherapie voraus. In diesen Fällen handelt es sich jeweils um Rezidive der Erkrankung: Zwischen Radiojodtherapie und operativem Verfahren lagen jeweils mehrere Jahre.

5.1.9 Voroperationen an der Schilddrüse

In der überwiegenden Mehrzahl (94,6%) der in der vorgelegten Studie eingeschlossenen Fälle ist keine Voroperation an der Schilddrüse dokumentiert, es handelt sich also um eine Erstoperation. Dementsprechend liegt in 5,4% der Fälle eine Re-Operation vor.

Wie im Kapitel 4 Ergebnisse bereits dargelegt war in 6 von insgesamt 11 Fällen (= ca. 55%) als Erstoperation eine Schilddrüsenteilresektion dokumentiert. In keinem Fall (= 0%) war als Erstoperation eine totale Thyreoidektomie dokumentiert. Das Rezidivrisiko scheint bei totaler Thyreoidektomie geringer zu sein als bei Schilddrüsenteilresektionen. Annerbo et al. geben in ihrer Veröffentlichung ein Rezidivrisiko bei Morbus Basedow von 20% nach subtotaler und von 3% nach (totaler) Thyreoidektomie an [2].

5.1.10 Präoperatives Schilddrüsen-Volumen (sonographisch ermittelt)

Bei Morbus Basedow ist die Schilddrüse meist auf das Zwei- bis Dreifache der Norm vergrößert [14]. Derzeit werden in Deutschland für Frauen Schilddrüsen-volumina von 10 bis 18 ml und für Männer von 15 bis 25 ml als normal angesehen [30]. Legt man ein mittleres normales Schilddrüsenvolumen für Frauen von 14 ml und eine Größenzunahme auf das Zweieinhalbfache zugrunde, ergibt sich ein Erwartungswert von 35 ml Schilddrüsenvolumen bei Morbus Basedow. In der vorgelegten Studie fand sich ein mittleres präoperatives Schilddrüsenvolumen von 40 ml (arithmetisches Mittel) bzw. 33 ml (Median) was mit dem erwarteten Wert sehr gut übereinstimmt.

5.1.11 Präoperativer Pertechetat-Uptake (szintigraphisch ermittelt)

Charakteristisch für den Morbus Basedow ist ein massiv erhöhter Tc-Uptake bis in zweistellige Bereiche unter Basisbedingungen, dies ist allerdings keine Bedingung für die Diagnose der Erkrankung [30].

Kidokoro-Kunii et al. fanden bei Morbus Basedow einen Technetium-Uptake von minimal 0,97% und maximal 40,1%, ein arithmetisches Mittel von 11,87% sowie eine Standardabweichung von 9,44% [18].

Im Rahmen dieser Studie wurden ähnliche Werte ermittelt: ein minimaler Wert von 0,6%, ein maximaler Wert von 44%, ein arithmetisches Mittel von 10,4% sowie eine Standardabweichung von 8,8%.

5.1.12 Angewandte Operationstechnik (Ausmaß der Resektion)

Bei der Auswertung der angewandten Operationstechnik wurde für jeden Jahrgang der prozentuale Anteil der (totalen) Thyreoidektomien einerseits dem prozentualen Anteil der „*near total*“ und subtotalen Thyreoidektomien andererseits gegenübergestellt. Es ist ein stetiger Trend zur totalen Thyreoidektomie festzustellen, die im Jahr 2000 lediglich 20% aller operativen Eingriffe bei Morbus Basedow ausmachte, im Jahr 2009 jedoch 100%.

Die wissenschaftliche Literatur verzeichnet einen ähnlichen Trend. Nicolosi et al. berichten in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1995, die sich auf einen Zeitraum von 1973 bis 1992 bezieht, von 33 Patienten, die sich einer totalen Thyreoidektomie unterzogen haben, gegenüber 70 Patienten, die sich einer subtotalen Thyreoidektomie unterzogen haben [24]. Barakate et al. berichten in

einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2002, dass sich im Gegensatz zu früheren Zeiten nunmehr 95% aller Patienten mit Morbus Basedow einer totalen Thyreoidektomie unterziehen [4]. Yip et al. bestätigen diesen Trend in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2011, die sich auf Daten bis zum Jahr 2008 bezieht [43].

5.1.13 Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation

Zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation waren die Patienten durchschnittlich 42,5 Jahre (arithmetisches Mittel) bzw. 41 Jahre (Median) alt; weitere statistische Kennzahlen hierzu sind im Kapitel 4 Ergebnisse zu finden. Diese Werte kann man im Zusammenhang mit dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (siehe Abschnitt 5.1.2) betrachten. Bei Erstdiagnose waren die Patienten durchschnittlich 39,3 Jahre (arithmetisches Mittel) bzw. 38 Jahre (Median) alt. Die zeitliche Differenz beläuft sich also auf etwa 3 Jahre (Median) bzw. 3,2 Jahre (arithmetisches Mittel), liegt also etwas über der durchschnittlichen Dauer einer thyreostatischen Therapie, die durchschnittlich etwa 1 Jahr (Median) bzw. etwa 2 Jahre (arithmetisches Mittel) beträgt und die zunächst üblicherweise einer Erstdiagnose folgt.

5.1.14 Thyreotoxische Krise während der Schilddrüsenoperation

Bei einer thyreotoxischen Krise handelt es sich um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit maximaler Ausprägung von Hyperthyreosesymptomen und einer Mortalität von 10% bis 20%.

Eine Operation kann sowohl Auslöser einer thyreotoxischen Krise – insbesondere nicht in Euthyreose durchgeführte Strumaresektionen – als auch Therapie in Folge einer thyreotoxischen Krise sein. In zwei Fällen war eine thyreotoxische Krise als Aufnahmegrund oder in der Vorgeschichte dokumentiert, d. h. **keine** Operationsfolge. Die verbleibenden drei Fälle entsprechen etwa 1,5% aller Fälle dieser Studie. Osmólski et al. [25] beziffern die Häufigkeit einer thyreotoxischen Krise während einer Schilddrüsenoperation mit 1,6%.

5.1.15 Malignom laut histopathologischem Befund

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde bei der histopathologischen Untersuchung des im Rahmen der Schilddrüsenoperation gewonnenen Schilddrüsenresektats kein Malignom entdeckt. In einem geringen Anteil der Fälle (3%) wurde ein Malignom als unerwarteter Zufallsbefund („Inzidentalom“ genannt) gefunden. Bradley et al. geben in ihrer Veröffentlichung [6] die Häufigkeit eines zufällig entdeckten papillären Schilddrüsenkarzinoms bei chirurgisch behandelten Patienten mit Morbus Basedow mit 8% an.

Die Behandlung von malignen Schilddrüsenenerkrankungen erfordert (im Gegensatz zur Behandlung benigner Schilddrüsenenerkrankungen) **immer** eine (totale) Thyreoidektomie. Im Falle differenzierter Schilddrüsenkarzinome schließt sich (mit Ausnahme papillärer Mikrokarzinome) eine ablativ Radiojodtherapie sowie eine dauerhafte Schilddrüsen-suppression durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon an [30].

Für die chirurgische Therapie eines Morbus Basedow wird laut aktueller Leitlinie ebenfalls eine (totale) Thyreoidektomie empfohlen [20]. In der Vergangenheit wurde bei der chirurgischen Therapie des Morbus Basedow häufig Schilddrüsenrestgewebe in unterschiedlichem Ausmaß belassen. Ein Inzidentalom macht aus einer benignen eine maligne Schilddrüsenenerkrankung mit allen therapeutischen Konsequenzen. Insbesondere ist eine Nachresektion von belassenem Schilddrüsenrestgewebe notwendig. Wenn dem aktuellen Trend folgend bei der chirurgischen Therapie eines Morbus Basedow bereits primär eine (totale) Thyreoidektomie durchgeführt wurde, ist eine Nachresektion nicht erforderlich.

Auf die Häufigkeit von Nachresektionen im Sinne einer Re-Operation aufgrund einer Rezidivstruma wird weiter oben im Abschnitt 5.1.9 Voroperationen an der Schilddrüse eingegangen.

5.1.16 TSH-Werte, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren

Je nach Resektionsverfahren bleibt postoperativ ein Schilddrüsenrest unterschiedlicher Größe bestehen, so dass bei einigen Patienten auch postoperativ eine gewisse Schilddrüsenhormon-Eigenproduktion erfolgt. In der hier untersuchten Studienpopulation waren im Mittel alle Patienten unmittelbar

postoperativ (d. h. vor Gabe von Schilddrüsenhormon als Substitutionsmedikation) hypothyreot und wiesen einen erhöhten TSH-Wert auf: nach (totaler) Thyreoidektomie (arithm. Mittel) 7,18 mIU/l, nach „*near total*“ Thyreoidektomie (arithm. Mittel) 10,75 mIU/l und nach subtotaler Thyreoidektomie (arithm. Mittel) 10,49 mIU/l.

Limonard et al. untersuchten die Schilddrüsenfunktion bzw. die Stoffwechsellage nach subtotaler Thyreoidektomie bei Morbus Basedow. 6% der Patienten waren postoperativ euthyreot, 84% waren hypothyreot und bei 10% der Patienten war eine persistierende oder rezidivierende Hyperthyreose festzustellen [21].

5.1.17 Rekurrensparese als Komplikation

Die in der Literatur bei Schilddrüsenoperationen angegebenen Komplikationsraten unterscheiden eine temporäre von einer permanenten Schädigung des *N. laryngeus recurrens*. Diese Differenzierung kann allein aufgrund des postoperativen HNO-Befundes nicht vorgenommen werden, da dieser ausschließlich die unmittelbare postoperative Situation beschreibt; die weitere Entwicklung muss abgewartet werden. In ihrer Übersichtsarbeit [32] geben Stalberg et al. Komplikationsraten von 2,5% oder weniger an. Watkinson [39] gibt die Komplikationsraten für eine temporäre bzw. permanente Schädigung des *N. laryngeus recurrens* mit 2,4% bzw. 0,4% an. Vaiman et al. [36] nennen unterschiedliche Raten für einen permanenten Schaden des *N. laryngeus recurrens* je nach Ausmaß des Operationsverfahrens: 1,4% bei totaler Thyreoidektomie, 1,2% bei subtotaler Thyreoidektomie und 0,9% bei Hemithyreoidektomie.

In dieser Studie trat in 20 Fällen (einer Häufigkeit von 9,8% entsprechend) eine Rekurrensparese auf. Dieses Ergebnis weicht von den in der Literatur veröffentlichten Daten ab. Die Vermutung, dass die Langzeitbetrachtung ein vollkommen anderes Bild ergibt, wurde durch die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte bestätigt; das Ergebnis ist in Abschnitt 4.2.13 dargestellt und wird weiter unten in den Abschnitten 5.2.13 und 5.2.14 diskutiert.

Von großer Bedeutung ist die Frage, ob die postoperativ gefundenen Rekurrensparesen nur passager oder permanent sind. Die Klärung dieser Frage war eines der Hauptanliegen der Befragung der einweisenden

Ärzte/Hausärzte zum postoperativen Verlauf. Leider ließ sich der weitere Verlauf der 20 gezählten postoperativen Rekurrensparesen lediglich in zwei Fällen klären. Hier handelt es sich um passagere Rekurrensparesen. In den übrigen Fällen blieb eine Klärung erfolglos, weil seitens der einweisenden Ärzte/Hausärzte keine Antwort auf die Nachfragen zum *Follow-up* erfolgte oder zwar eine Antwort erfolgte, jedoch Angaben zur Rekurrensparese fehlten oder bereits die Zustellung der Nachfrage zum *Follow-up* erfolglos war.

5.1.18 Sonstige peri-/postoperative Komplikationen

Rosato et al. geben in einer Studie mit 14.934 Patienten, die sich mit Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie beschäftigt [28], folgende Komplikationsraten an: für temporären Hypoparathyreoidismus 8,3%, für permanenten Hypoparathyreoidismus 1,7%, für Blutung 1,2%.

Witte et al. [42] untersuchten chirurgische Therapien bei Morbus Basedow an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in der dieser Datenakquisition vorausgehenden Dekade. In ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2000 geben sie die Häufigkeit für eine frühe, postoperative Hypocalcämie („early postoperative hypoparathyroidism“) nach (totaler) Thyreoidektomie mit 28% an. Eine Vergleichbarkeit mit den in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnissen ist in besonderem Maße gegeben, da die Studie von Witte et al. mit ähnlichem Thema („Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy – results of a prospective randomized trial“) am gleichen Standort durchgeführt wurde.

Die hier vorgelegte Dissertation differenziert die Begriffe Hypocalcämie (= Labordiagnose), Kribbelparästhesie (= Symptom) und Hypoparathyreoidismus (= subnormales Parathomon im Serum). Postoperative Hypocalcämien traten mit einer Häufigkeit von 36,6% auf, Kribbelparästhesien jedoch nur mit einer Häufigkeit von 11,2% und ein Hypoparathyreoidismus im engeren Sinne mit einer Häufigkeit von 2,9%. Anmerkung: ein Hypoparathyreoidismus im engeren Sinne kann nur dann diagnostiziert werden, wenn postoperativ eine Bestimmung des Parathormonspiegels erfolgt; dies geschieht allerdings nur in seltenen Fällen und ist keineswegs Standard.

Auf diese Weise kann die große Spannweite zwischen der von Rosato et al. einerseits und der von Witte et al. gefundenen Häufigkeit eines postoperativen „Hypoparathyreoidismus“ andererseits erklärt werden: Die Berücksichtigung klinisch stummer Hypocalcämien führt zu einer größeren Häufigkeit als die Beschränkung auf symptomatische Hypocalcämien.

5.1.19 Komplikationsraten nach Resektionsverfahren

Das Auftreten von postoperativen Hypocalcämien und Rekurrensparesen war in dieser Studie nach totaler Thyreoidektomie häufiger als bei den weniger radikalen Verfahren; die statistischen Daten sind dem Kapitel 4 Ergebnisse zu entnehmen. Nachblutungen traten nach totaler Thyreoidektomie etwa genauso häufig auf wie nach subtotaler Thyreoidektomie, etwas häufiger nach *near total* Thyreoidektomie. Die Häufigkeit permanenter Komplikationen wird weiter unten im Abschnitt 5.2 diskutiert.

Karamanakos et al. fanden keine Korrelation zwischen dem Auftreten einer Blutung und dem Ausmaß der Schilddrüsenresektion, identifizierten allerdings das Ausmaß der Schilddrüsenresektion als unabhängigen Risikofaktor für eine transiente Lähmung des *N. laryngeus recurrens* und für transienten Hypoparathyreoidismus [16]. Die zitierte Untersuchung umfasst 1.149 totale, 777 „*near total*“ and 117 subtotale Thyreoidektomien bei Patienten mit rezidivierenden Strumen, Thyreoiditis, Morbus Basedow und malignen Schilddrüsenerkrankungen.

Tezelman et al. fanden beim Vergleich zwischen subtotaler Thyreoidektomie einerseits und totaler oder „*near total*“ Thyreoidektomie andererseits keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich transienter oder permanenter Lähmung des *N. laryngeus recurrens* und hinsichtlich permanentem Hypoparathyreoidismus, jedoch hinsichtlich eines transienten Hypoparathyreoidismus zuungunsten der radikaleren Verfahren [35]. Die Studie bezieht sich auf Patienten mit einer Struma multinodosa.

Erbil et al. verglichen totale Thyreoidektomie mit „*near total*“ Thyreoidektomie bei Struma multinodosa und kamen zu dem Schluss, dass das weniger radikale Verfahren eine geringere Häufigkeit von transientem Hypoparathyreoidismus hat [10].

5.2 Diskussion der aus der Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte gewonnenen Ergebnisse

5.2.1 Versand und Rücklauf

In ihrer Übersichtsarbeit untersucht Singer [31] die Auswirkungen der Antwortrate einer Umfrage auf das Ergebnis und kommt zu dem Schluss, dass ein Sinken einer Antwortrate von zum Beispiel 60% auf 30% die Ergebnisse einer Umfrage nur unwesentlich beeinflusst. Die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte im Rahmen dieser Studie erzielte eine Antwortrate von etwa 42,9% (bzw. 45,4% bezogen auf erfolgreiche Zustellungen). Ein Budget zur Honorierung der Teilnehmer stand nicht zur Verfügung. Unter der Vorstellung, dass der Aufwand einer persönlichen Vorstellung für einen Patienten (Arbeitsausfall, Anreise) den Aufwand zur Bearbeitung und Rücksendung einer einseitigen Faxantwort durch das Personal einer Arztpraxis um Größenordnungen übersteigt und daher mit einer entsprechend geringeren Teilnehmerate zu rechnen ist, wurde auf eine Einladung von Patienten zu einer Nachuntersuchung mangels Erfolgsaussicht verzichtet. Bei der Auswertung der Faxantworten wurde deutlich, dass trotz erfolgter Rücksendung einer Antwort diese nur einen Teil der erfragten Daten enthält. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass einige Daten behandlungsrelevanter sind als andere Daten, die zwar von wissenschaftlichem Interesse sind, aber im klinischen Alltag kaum eine Rolle spielen, deshalb von niedergelassenen Ärzten, die einen Behandlungs- aber keinen Forschungsauftrag haben, nicht erhoben werden und somit einer retrospektiven Studie nicht zugänglich sind.

5.2.2 L-Thyroxin-Dosis

Nach Schilddrüsen(teil-)resektion besteht im Allgemeinen eine substituionspflichtige Hypothyreose. Zum Erreichen der angestrebten Eurthyreose wird L-Thyroxin als Medikament zugeführt. Die Dosisfindung erfolgt TSH-gesteuert: Die L-Thyroxin-Dosis wird so lange angepasst, bis sich der TSH-Wert im Normalbereich befindet.

Mistry et al. [23] untersuchten die erforderliche L-Thyroxin-Dosis nach (vollständiger) Thyreoidektomie bei Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen, d. h. L-Thyroxin-Substitution ohne TSH-Suppression. Sie fanden unterschiedlich starke Zusammenhänge mit dem Alter, dem Gewicht, der

Diskussion

Körperoberfläche und dem BMI des Patienten. Zur Dosisvorhersage schlugen Mistry et al. folgende mögliche Formeln vor:

- 1) $\text{levothyroxine dose} = [0.943 \times \text{bodyweight}] + [-1.165 \times \text{age}] + 125.8$
- 2) $\text{levothyroxine dose} = \text{bodyweight} - \text{age} + 125$ (vereinfachte Formel)

Bei einem durchschnittlichen Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation von 42,5 Jahren (arithmetisches Mittel in dieser Studie) und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67 kg bei Frauen in diesem Alter (Microzensus-Befragung 2005) ergeben sich bei Anwendung der von Mistry et al. vorgeschlagenen Formeln folgende L-Thyroxin-Dosen:

- 1) 139,4 μg
- 2) 149,5 μg (vereinfachte Formel)

Die in dieser Studie aus der Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte ermittelte L-Thyroxin-Dosis beträgt 139,1 μg (arithmetisches Mittel) und stimmt mit dem von Mistry et al. ermittelten formelhaften Vorhersagewert von 139,4 μg sehr gut überein; die Übereinstimmung mit dem aus der vereinfachten Formel ermittelten Vorhersagewert (149,5 μg) ist etwas schlechter.

5.2.3 L-Thyroxin-Dosis, aufgeschlüsselt nach Resektionsverfahren

Bezüglich der nach Schilddrüsenresektion zur Substitution notwendigen L-Thyroxin-Dosis findet sich in der hier vorgelegten Untersuchung das erwartete Ergebnis: je radikaler das Operationsverfahren und je geringer damit die verbleibende körpereigene Produktion von Schilddrüsenhormon, desto größer ist die zur Substitution notwendige L-Thyroxin-Dosis: Die im Mittel verordnete L-Thyroxin-Dosis ist nach (totaler) Thyreoidektomie höher als nach *near total* Thyreoidektomie und dort wiederum höher als nach subtotaler Thyreoidektomie. Das ermittelte Ergebnis ist statistisch nicht signifikant, dies ist der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Werte geschuldet.

5.2.4 TSH (postoperative Langzeitbetrachtung)

In dieser Studie wurde in der postoperativen Langzeitbetrachtung ein TSH-Wert von 1,1 mU/l (Median) bzw. von 5,0 mU/l (arithmetisches Mittel) gefunden. Der Normbereich des TSH-Wertes liegt zwischen 0,4 mU/l und 4 mU/l, wobei für eine Euthyreose der obere Grenzwert bei 2,5 mU/l angenommen wird [13]. Der Median liegt im euthyreoten Bereich, das arithmetische Mittel ist durch einige wenige extrem hohe Werte verzerrt: Das Maximum von 109 mU/l wurde in

einem Fall gemessen, in dem laut Auskunft des betreuenden Arztes die Medikation zeitweise abgebrochen wurde. Der nächsthöhere Wert von 64 mU/l wurde bei einer Patientin gemessen, die keine Compliance zeigte und Termine nur unregelmäßig wahrnahm.

5.2.5 TSH-Wert nach Resektionsverfahren

Der Normbereich liegt zwischen 0,4 mU/l und 4 mU/l, wobei für eine Euthyreose der obere Grenzwert bei 2,5 mU/l angenommen wird [13]. Alle Medianwerte liegen im euthyreoten Bereich.

Ein statistisch schwach signifikanter Unterschied findet sich hinsichtlich des mittleren gemessenen TSH-Wertes nach erfolgter Einstellung (Dosisfindung) auf exogen zugeführtes L-Thyroxin. Der mittlere gemessene TSH-Wert nach totaler Thyreoidektomie unterscheidet sich signifikant von den mittleren gemessenen TSH-Werten nach fast-totaler oder subtotaler Thyreoidektomie. Trotz der (schwachen) statistischen Signifikanz ist dieses Ergebnis klinisch nicht relevant, da bei allen Schilddrüsenresektionsverfahren sich der mittlere gemessene TSH-Wert im euthyreoten Bereich befindet.

Im Mittel (Median) ergibt sich nach totaler Thyreoidektomie ein höherer TSH-Wert als nach Anwendung von weniger radikalen Resektionsverfahren. Da postoperativ in jedem Fall eine Substitution mit L-Thyroxin eingeleitet wird, könnte unabhängig vom angewandten Resektionsverfahren und unabhängig von einer ggf. verbliebenen Schilddrüsenhormon-Eigenproduktion des Patienten medikamentös der jeweils gewünschte TSH-Zielwert eingestellt werden; der gefundene Unterschied ist also nicht zwingend.

Möglicherweise ist aus Sorge vor einem Rezidiv bei Resektionsverfahren, die einen Schilddrüsenrest belassen, die antitrumigene Wirkung der Substitutionsmedikation bei der Bemessung des TSH-Zielwertes in das Kalkül miteinbezogen worden.

5.2.6 fT₃ (postoperative Langzeitbetrachtung)

In dieser Studie wurde in der postoperativen Langzeitbetrachtung ein fT₃-Wert von 2,8 pg/ml (Median) bzw. von 3,5 pg/ml (arithmetisches Mittel) gefunden. Der Normbereich des fT₃-Wertes liegt zwischen 2,2 pg/ml und 5,5 pg/ml [13]. Sowohl Median als auch arithmetisches Mittel liegen innerhalb des Norm-

bereichs. Somit weisen die thyreoidektomierten Patienten durch L-Thyroxin-Substitution im Mittel eine peripher euthyreote Stoffwechsellaage auf.

5.2.7 fT₄ (postoperative Langzeitbetrachtung)

Bei der Untersuchung des fT₄ (= freies Thyroxin im Serum) in der postoperativen Langzeitbetrachtung im Rahmen der Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte wurden ein arithmetisches Mittel von 2,8 ng/dl und ein Median von 1,6 ng/dl ermittelt. Der Normbereich des fT₄ liegt zwischen 0,6 ng/dl und 1,8 ng/dl [13]. Der Median liegt innerhalb des Normbereichs, das arithmetische Mittel liegt darüber. Bei der Interpretation des Wertes ist zu beachten, dass eine Substitution mit Schilddrüsenhormon meist durch Gabe von L-Thyroxin erfolgt, während Trijodthyronin das biologisch wirksame Hormon ist, das durch Deiodierung aus L-Thyroxin entsteht. Dieser Umwandlungsschritt benötigt Zeit. Da die Einnahme von L-Thyroxin meist morgens vor dem Frühstück erfolgt und Blutabnahmen aus organisatorischen Gründen ebenfalls meist morgens stattfinden, sind erhöhte L-Thyroxin-Werte (fT₄), wie sie in dieser Studie im arithmetischen Mittel gefunden wurden, am ehesten als Resorptionsspitzen der Substitutionsmedikation zu verstehen und sprechen bei normwertigem fT₃ nicht gegen eine euthyreote Stoffwechsellaage.

5.2.8 fT₃ und fT₄ nach Resektionsverfahren

Eine nach Resektionsverfahren getrennte statistische Untersuchung der peripheren Schilddrüsenhormone zeigt lediglich statistische Schwankungen, die der geringen Anzahl der vorhandenen Werte geschuldet sind, aber keinen Zusammenhang zwischen Resektionsverfahren einerseits und der im Patientenserum gefundenen Spiegel der peripheren Schilddrüsenhormone andererseits, nicht einmal einen Trend. Da bei benignen Schilddrüsenerkrankungen nach Schilddrüsen(teil-)resektion unabhängig vom Resektionsverfahren eine euthyreote Stoffwechsellaage durch medikamentöse Substitution erwünscht ist, überrascht dieses Ergebnis nicht weiter.

5.2.9 TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper)

Ein TRAK-Wert $< 1,8$ IU/l gilt als negativ (= normal), ein TRAK-Wert $> 1,8$ IU/l gilt als positiv (= erhöht) [13]. In dieser Studie wurde postoperativ TRAK-Werte von $3,4$ IU/l (arithmetisches Mittel) bzw. von $1,2$ IU/l (Median) ermittelt. Der Anteil der Patienten mit normalem postoperativem TRAK-Wert beträgt 64% . Takamura et al. berichten in ihrer Veröffentlichung [34], dass die Normalisationsraten abhängig vom gewählten chirurgischen Verfahren (siehe weiter unten), sowie von der nach der Operation verstrichenen Zeit sind. Takamura et al. bestimmten TRAK-Werte bei Patienten mit Morbus Basedow 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate sowie 3 Jahre, 5 Jahre und 7 Jahre nach erfolgter Schilddrüsenresektion und fanden bei subtotaler Schilddrüsenresektion TRAK-Normalisationsraten von $42,4\%$ nach 3 Jahren, $46,7\%$ nach 5 Jahren und $59,1\%$ nach 7 Jahren. Es ist daher zu vermuten, dass das Verschwinden der TRAK ein kontinuierlicher Prozess ist, der selbst nach 7 Jahren noch nicht abgeschlossen ist. Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten bilden eine Mischpopulation, bei der unterschiedliche chirurgische Verfahren zum Einsatz gekommen waren und bei denen die Zeitspanne zwischen erfolgter Schilddrüsenoperation und TRAK-Bestimmung unterschiedlich lang ist. Bei denjenigen Patienten, bei denen erhöhte postoperative TRAK-Werte gemessen wurden, ist der Vorgang der TRAK-Normalisierung wahrscheinlich noch nicht abgeschlossen.

5.2.10 TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper) nach Resektionsverfahren

Bei der Betrachtung der TRAK-Konzentrationen aufgeteilt nach Resektionsverfahren fanden sich im arithmetischen Mittel bei der totalen Thyreoidektomie $5,3$ IU/l, bei der „near total“ Thyreoidektomie $3,3$ IU/l sowie bei der subtotalen Thyreoidektomie $0,7$ IU/l. Der offensichtlich vorliegende Trend war überraschend. Zur Signifikanzanalyse wurde bei drei Gruppen nicht normal verteilter Werte ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Es ergab sich ein p-Wert von $0,21$. Damit ist der ermittelte Unterschied statistisch nicht signifikant. Dies ist der geringen Anzahl der Messwerte geschuldet.

Der abgebildete Trend ist dennoch diskussionswert. Weniger radikale Operationen wie die subtotale und „near total“ Thyreoidektomie sollten den

Autoimmunprozess und damit die Konzentration der gemessenen TRAK weniger stark beeinflussen und mit höheren TRAK-Konzentrationen einhergehen. Die radikalste Operation, die totale Thyreoidektomie, sollte dieser Überlegung entsprechend mit den niedrigsten TRAK-Konzentrationen einhergehen. Das empirische Ergebnis ist in dieser Studie jedoch genau umgekehrt. Wie lässt sich dieser scheinbare Widerspruch erklären?

Takamura et al. stellen in ihrer Veröffentlichung fest, dass der Zeitverlauf nach Resektion relevant ist [34] und verglichen u. a. TRAK-Normalisierungsraten zwischen totaler und subtotaler Thyreoidektomie nach 3, 5 und 7 Jahren. Sie fanden TRAK-Normalisierungsraten von 65,7% vs. 42,4% nach drei Jahren, 77,3% vs. 46,7% nach 5 Jahren und 100% vs. 59,1% nach 7 Jahren. Somit führt die totale Thyreoidektomie erwartungsgemäß zu einer schnelleren und umfassenderen TRAK-Normalisierung als die subtotale Thyreoidektomie.

Bei der vorliegenden Studie ist jedoch folgender Effekt zu berücksichtigen: Entsprechend dem Trend zur totalen Thyreoidektomie liegen in der untersuchten Studienpopulation die weniger radikalen Verfahren im Mittel zeitlich länger zurück als die totale Thyreoidektomie, siehe Tabelle 50.

Tabelle 50: Anzahl der Monate zwischen Datum der Operation und Datum der TRAK-Bestimmung	
Resektionsverfahren	Monate (arithmetisches Mittel)
totale Thyreoidektomie	29,5
„near total“ Thyreoidektomie	65,5
subtotale Thyreoidektomie	92

Da mit der verstrichenen Zeit bei jedem Resektionsverfahren die TRAK-Normalisierungsrate steigt, liegt bei den im Mittel länger zurückliegenden subtotalen Thyreoidektomien bereits ein im Mittel niedrigerer TRAK-Wert vor, während bei den im Mittel wesentlich kürzer zurückliegenden totalen Thyreoidektomien noch nicht genügend Zeit verstrichen ist, um eine TRAK-Normalisierung zu erreichen. Dieser „Zeiteffekt“ maskiert den „Verfahrenseffekt“ und täuscht einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Resektionsverfahren und TRAK-Normalisierung vor.

5.2.11 Hypocalcämie (permanent)

Hassan et al. fanden in Ihrer Untersuchung relative Häufigkeiten von 7,8% für das Auftreten einer permanenten bzw. 21,6% für das Auftreten einer transienten Hypocalcämie bei Patienten mit Morbus Basedow [12]. Diese Studie ist hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den hier ermittelten Ergebnissen von besonderer Bedeutung, da es sich um eine deutsche Studie der Universitäten Gießen und Marburg handelt.

In der hier vorgelegten Studie beträgt die relative Häufigkeit einer permanenten (behandlungspflichtigen) Hypocalcämie 7,1%. Beide Studien gelangen also unter vergleichbaren Rahmenbedingungen zu ähnlichen Ergebnissen.

5.2.12 Hypocalcämie (permanent) nach Resektionsverfahren

Liu et al. geben nach totaler Thyreoidektomie bei Morbus Basedow eine Häufigkeit von 1,8% für eine länger als 6 Monate andauernde Hypocalcämie an [22]. Limonard et al. geben nach subtotaler Thyreoidektomie bei Morbus Basedow eine Häufigkeit von 3,2% für das Auftreten einer permanenten Hypocalcämie an [21].

Efremidou et al. untersuchten u. a. die Komplikationsraten nach (totaler) Thyreoidektomie in 932 Fällen, allerdings bei unterschiedlichen benignen Schilddrüsenerkrankungen einschließlich, aber nicht beschränkt auf Morbus Basedow, und ermittelten die Häufigkeit einer permanenten Hypocalcämie mit 0,3% der Fälle und die Häufigkeit einer passageren (transienten) Hypocalcämie mit 7,3% der Fälle [8].

Wilhelm et al. vergleichen die Resektionsverfahren (totale) Thyreoidektomie, *near total* Thyreoidektomie und subtotale Thyreoidektomie bei Morbus Basedow hinsichtlich dem Auftreten von Rezidiven der Erkrankung sowie hinsichtlich dem Auftreten von Komplikationen. In dieser Studie wurde kein Fall von permanentem Hypoparathyreoidismus gefunden, jedoch ein häufigeres Auftreten von passagerer postoperativer Hypocalcämie nach totaler Thyreoidektomie als nach weniger radikalen Resektionsverfahren [41].

In der hier vorgelegten Studie trat in lediglich 4 Fällen eine permanent behandlungspflichtige Hypocalcämie auf. Die weitere Aufteilung in die verschiedenen Resektionsverfahren führt innerhalb der Patientengruppen zu

noch geringeren Fallzahlen von 2 (Thyreoidektomie) bzw. 2 (*near total* Thyreoidektomie) bzw. 0 (subtotale Thyreoidektomie) Fällen. Bei derart niedrigen Fallzahlen ist eine statistische Häufigkeit zwar berechenbar; diese führt aber nicht zu einer sinnvollen Interpretation. Die absolute Anzahl der Fälle mit permanent behandlungspflichtiger Hypocalcämie ist in allen Verfahrensvarianten gering. Es ist kein Trend hinsichtlich der Radikalität des Resektionsverfahrens erkennbar.

5.2.13 Rekurrensparese (permanent)

Die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte erbrachte nur einen einzigen gesicherten Fall einer permanenten Rekurrensparese bei insgesamt 58 diesbezüglich auswertbaren Antworten. Somit handelt es sich um ein seltenes Ereignis. Die relative Häufigkeit beträgt rein rechnerisch etwa 1,7%. Die in der Literatur angegebenen relativen Häufigkeiten für eine permanente Schädigung des *N. laryngeus recurrens* sind unterschiedlich. Karamanakos et al. fanden in 0,9% der Fälle Schädigungen des *N. laryngeus recurrens* als Operationsfolge [13], bezogen auf unterschiedliche Schilddrüsenerkrankungen und Resektionsverfahren, Watkinson fand 0,4% [39], bezogen auf unterschiedliche Schilddrüsenerkrankungen und Resektionsverfahren und Veyseller et al. fanden 0,6% [37], bezogen auf totale Thyreoidektomie bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen.

5.2.14 Rekurrensparese (permanent) nach Resektionsverfahren

Wie im vorangegangenen Abschnitt und auch weiter oben im Kapitel 4 Ergebnisse dargestellt trat eine gesicherte permanente Rekurrensparese in dieser Studie nur in einem einzigen Fall auf, so dass eine weitere Aufteilung in Subgruppen nach Resektionsverfahren nicht möglich ist. Dieser eine beschriebenen Fall – leider beidseitig – trat im Rahmen einer *near total* Thyreoidektomie auf; dies mag reiner Zufall sein.

Wie im Abschnitt 5.1.17 geschildert, übersteigt in dieser Studie die Häufigkeit der aufgetretenen Rekurrensparesen von 9,8% (20 Fälle) die in der Literatur angegebenen relativen Häufigkeiten erheblich. Die Vermutung, dass es sich hierbei überwiegend um passagere Ereignisse handelt, konnte durch die Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte mangels Rücklauf weder

bestätigt noch widerlegt werden. Eine Klärung des weiteren Verlaufs gelang in lediglich 2 von 20 Fällen, in denen es sich um passagere Rekurrensparesen handelt. Eine Nachuntersuchung, die sich der Frage widmet, welche der aufgetretenen Rekurrensparesen permanent und welche lediglich passager sind, ist – außerhalb des Rahmens dieser Studie – bereits geplant.

Feliciano et al. untersuchten 65 Patienten mit Morbus Basedow, die sich entweder einer subtotalen oder einer totalen Thyreoidektomie unterzogen hatten und berichten, dass in keinem Fall eine Verletzung des *N. laryngeus recurrens* zu beobachten war [11].

Liu et al. untersuchten 58 Patienten mit Morbus Basedow, die sich einer (totalen) Thyreoidektomie, einer subtotalen Thyreoidektomie bzw. Lobektomie oder einer Restthyreoidektomie unterzogen hatten und fand ebenfalls in keinem einzigen Fall eine permanente Schädigung des *N. laryngeus recurrens* [22].

Unabhängig vom Resektionsverfahren scheint eine permanente Schädigung des *N. laryngeus recurrens* ein seltenes Ereignis zu sein.

5.2.15 Schilddrüsenonographie (Restvolumen)

In der aktuellen Leitlinie zur operativen Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen [20] sind die unterschiedlichen Resektionsformen bei Schilddrüsenoperationen definiert: Eine Operation nach Hartley-Dunhill ist als Hemithyreoidektomie mit kontralateral subtotaler Resektion und einem Parenchymrest am oberen Pol oder dorsal von 1 bis 4 ml definiert, eine beidseits subtotale Resektion meint eine Teilentfernung beider Schilddrüsenlappen mit beidseitigen Parenchymresten von jeweils 1 bis 4 ml, eine fast-totale (*near total*) Thyreoidektomie ist gekennzeichnet durch die fast vollständige Entfernung der Schilddrüse mit Belassen eines einseitigen oder beidseitigen Parenchymrestes von insgesamt weniger als 2 ml und die (totale) Thyreoidektomie ist definiert als vollständige Entfernung beider Schilddrüsenlappen inklusive des *Isthmus* und des *Lobus pyramidalis* ohne Belassen von Parenchymresten.

Das in der vorliegenden Studie gefundene Maximum an Schilddrüsenrestvolumen beträgt 3 ml. Somit wurde in keinem Fall die in der aktuellen Leitlinie definierte Grenze von 4 ml für Schilddrüsenparenchymreste überschritten. Im

Mittel (arithmetisches Mittel: 1,3 ml, Median: 1,0 ml) wird sogar die für eine *near-total* Thyreoidektomie Grenze von 2 ml unterschritten.

Die Messung sehr kleiner Schilddrüsenvolumina (nach totaler Thyreoidektomie) ist sonographisch schwierig; dies spiegelt sich in der Formulierung der Antworten auf die gestellte Frage nach dem Schilddrüsenrestvolumen wieder. Die Angabe „0 ml“ wird vermieden, stattdessen finden sich Antworten wie „praktisch keine“ oder „kaum“ Schilddrüsenparenchymreste, die sich nicht als Zahlenwert statistisch auswerten lassen.

5.2.16 Schilddrüsenrestvolumen nach Resektionsverfahren

Das Schilddrüsenrestvolumen korreliert nicht mit dem angewandten Operationsverfahren. Auch nach totaler Thyreoidektomie, bei der definitionsgemäß keine Schilddrüsenparenchymreste belassen werden, sind (definitionswidrig) Schilddrüsenrestvolumina angegeben.

Die Gründe hierfür sind in der angewandten Volumetriemethode und im Behandlungsablauf zu suchen. In der klinischen Routine wird die Schilddrüsenvolumetrie am häufigsten zweidimensional sonographisch auf der Basis des so genannten konventionellen Ellipsoidmodells durchgeführt. Dieses mathematische Modell wird der irregulären Form von Schilddrüsenresten nicht gerecht. Zudem ist die Volumenbestimmung stark untersucherabhängig. Andermann [1] führt in seiner Doktorarbeit die Limitationen der zweidimensionalen sonographischen Schilddrüsenvolumetrie aus. Schnittbildverfahren (MRT und CT) sind zur Schilddrüsen(rest)volumetrie im klinischen Alltag nicht Standard.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass eine unmittelbar postoperative sonographische Schilddrüsen(rest)volumetrie aufgrund postoperativer (ödematöser, echoarmer) Veränderungen nicht zielführend ist und eine (ggf. Monate) später im Rahmen der ambulanten (internistischen) Nachbehandlung erfolgte Schilddrüsenvolumetrie – sofern der ursprünglich chirurgisch tätige Arzt überhaupt davon erfährt – nicht zu einer Änderung der OP-Dokumentation, insbesondere nicht zu einer Änderung des dokumentierten Operationsverfahrens führt. Mit anderen Worten: eine totale Thyreoidektomie bleibt aus den oben genannten Gründen eine totale Thyreoidektomie, selbst wenn später ein Schilddrüsenrest (oder -rezidiv?) diagnostiziert wird.

5.3 Fazit

Bei der chirurgischen Therapie des Morbus Basedow wird derzeit die totale Thyreoidektomie als radikalste Form der Schilddrüsenresektion bevorzugt und in der aktuellen Leitlinie auch empfohlen. Im Gegensatz zu malignen Schilddrüsenerkrankungen ist eine radikale Resektion jedoch nicht zwingend erforderlich; daher ist die Wahl des Resektionsverfahrens und den damit verbundenen Konsequenzen Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Candela et al. vergleichen „*near total*“ Thyreoidektomie mit totaler Thyreoidektomie bei diversen benignen Schilddrüsenerkrankungen, darunter auch Morbus Basedow, und empfehlen entgegen dem Trend zur totalen Thyreoidektomie ein weniger radikales Resektionsverfahren aufgrund geringerer Häufigkeit von Komplikationen, wenn Malignität ausgeschlossen ist [7].

Die hier vorgelegte Dissertation kommt hinsichtlich untersuchter Komplikationen zu ähnlichen Ergebnissen. Nach totaler Thyreoidektomie ist die relative Häufigkeit von Rekurrensparese und Hypocalcämie als unmittelbar postoperative Komplikationen größer als bei weniger radikalen Verfahren. In der postoperativen Langzeitbetrachtung bestätigt sich dieser Zusammenhang jedoch nicht; Langzeitkomplikationen befinden sich glücklicherweise bei allen angewandten Schilddrüsenresektionsverfahren auf sehr niedrigem Niveau. Die relative Häufigkeit von Nachblutungen ist bei totaler Thyreoidektomie nicht größer als bei weniger radikalen Schilddrüsenresektionsverfahren.

TRAK (= TSH-Rezeptor-Antikörper) können als Maß für die Aktivität des bei Morbus Basedow bestehenden Autoimmunprozesses interpretiert werden. Durch Entfernung des Zielorgans bzw. -gewebes, d. h. insbesondere der TSH-Rezeptoren, wird die Triggerung des Autoimmunprozesses unterbunden. Nach einer Schilddrüsen(teil-)resektion sollten die TRAK-Spiegel abfallen.

Takamura et al. fanden in ihrer Untersuchung, dass die mittleren TRAK-Werte gemessen 3, 6 und 12 Monate nach Schilddrüsenoperation sich zwischen der Patientengruppe, die sich einer totalen Thyreoidektomie unterzogen hatte, und der Patientengruppe, die sich einer subtotalen Thyreoidektomie unterzogen hatte, nicht signifikant unterschieden. Wurden die TRAK-Werte jedoch 3, 5 und 7 Jahre nach der Schilddrüsenoperation bestimmt, waren die TRAK-Werte nach

totaler Thyreoidektomie signifikant geringer als nach subtotaler Thyreoidektomie [34].

Annerbo et al. geben in ihrer Veröffentlichung ein Rezidivrisiko bei Morbus Basedow von 20% nach subtotaler und von 3% nach (totaler) Thyreoidektomie an [2].

Fazit: Die totale Thyreoidektomie, als derzeit gemäß Leitlinie empfohlenes Schilddrüsenresektionsverfahren der Wahl bei Morbus Basedow, ist bezüglich der Unterbindung des Autoimmunprozesses und bezüglich des Rezidivrisikos weniger radikalen Verfahren überlegen. Dieser Vorteil wird jedoch mit geringfügig höheren postoperativen Komplikationsraten erkauft. Klinisch sind bei Malignitätsausschluss sowohl die totale Thyreoidektomie als auch die fast-totale Thyreoidektomie als auch die subtotale Thyreoidektomie mögliche chirurgische Therapiealternativen bei Morbus Basedow.

6 Zusammenfassung

Morbus Basedow (= Graves' Disease) ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, die in vielen Fällen mit einer Struma und fast immer mit einer Hyperthyreose einhergeht. Als Therapieoptionen kommen grundsätzlich eine medikamentöse thyreostatische Therapie, eine Radiojodtherapie und/oder eine operative Therapie in Frage.

Die hier vorgelegte Dissertation beschäftigt sich mit den unterschiedlichen chirurgischen Therapieverfahren. Dabei handelt es sich um Schilddrüsenresektionen in unterschiedlichem Ausmaß. Man unterscheidet die subtotale Thyreoidektomie, die fast-totale („*near total*“) Thyreoidektomie und die (totale) Thyreoidektomie. Das für die chirurgische Therapie des Morbus Basedow laut aktueller Leitlinie empfohlene und dementsprechend derzeit am häufigsten durchgeführte Verfahren ist die (totale) Thyreoidektomie.

In diese Untersuchung eingeschlossen wurden alle Patienten, die mit der Diagnose Morbus Basedow im Zeitraum 01.01.2000 bis 31.12.2009 im Universitätsklinikum Düsseldorf chirurgisch therapiert wurden. Zur Datenakquisition wurde zum einen eine retrospektive Analyse der Krankenakten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt und zum anderen die einweisenden Ärzte/Hausärzte zum weiteren postoperativen Verlauf befragt (*follow-up*).

Die statistische Auswertung der akquirierten Daten zeigt in Übereinstimmung mit der aktuellen wissenschaftlichen Literatur, dass grundsätzlich alle oben genannten Schilddrüsenresektionsverfahren zur Therapie des Morbus Basedow (Therapieziel: Euthyreose unter Substitution) geeignet sind, insbesondere ist bei Ausschluss einer malignen Erkrankung eine radikale Resektion nicht zwingend erforderlich. Die (totale) Thyreoidektomie scheint den der Erkrankung zu Grunde liegenden Autoimmunprozess effektiver zu unterbinden als eine fast-totale oder subtotale Thyreoidektomie, allerdings um den Preis geringfügig erhöhter Komplikationsraten (Rekurrensparese, Hypocalcämie, nicht: Nachblutung). Persistierende Komplikationen sind seltener als unmittelbar postoperativ auftretende passagere Komplikationen; die relative Häufigkeit permanenter Komplikationen ist bei allen Verfahren gering.

7 Anhang

Befragung der einweisenden Ärzte/Hausärzte: Beispieldokument

Universitätsklinikum Düsseldorf



Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

Universitätsklinikum Düsseldorf, Postfach 101007, D-40001 Düsseldorf

Dr. med. R. S. [redacted]
 Dr. med. H. E. [redacted]
 40 [redacted]
 per Fax: 0211 [redacted]

12.03.2010

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zur Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung möchten wir uns im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit nach unserer gemeinsamen Patientin Frau S. H., geb. am [redacted] erkundigen, die in unserer Klinik am [redacted] an der Schilddrüse operiert wurde.

Das Einverständnis der Patientin vorausgesetzt, bitten wir Sie, die folgenden Fragen zu beantworten. Um Ihren Arbeitsaufwand so gering wie möglich zu halten, schlagen wir vor, dieses Telefax in bearbeiteter Fassung an Fax: 0211-81-19205 zurückzusenden. Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an florian.ruppe@med.uni.duesseldorf.de oder udo.janus@uni-duesseldorf.de.

Herzlichen Dank im Voraus für Ihre Unterstützung.

L-Thyroxin	µg	Wie hoch ist die langfristig verordnete Schilddrüsenhormon-Dosis nach erfolgter Einstellung?	
TSH	µIU/ml	Welche Hormonwerte wurden im Verlauf postoperativ gemessen, nachdem eine medikamentöse Einstellung mit Schilddrüsenhormon durchgeführt wurde?	
fT4	ng/dl		
fT3	pg/ml		
Hypocalcämie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Liegt eine dauerhaft behandlungspflichtige Hypocalcämie vor?	
Recurrensparese	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> einseitig <input type="checkbox"/> beidseitig	Liegt eine dauerhafte Beeinträchtigung vor?	
TRAK	Wert	IUI	Datum
Schilddrüsen-Sonographie	Befund, z. B. Restvolumen		Datum

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. C.F. Eisenberger
 Ltd. Oberarzt

F. Ruppe
 F. Ruppe
 Assistenzarzt

U. Janus
 U. Janus
 Doktorand

Rückantwort bitte per Telefax 0211-81-19205

Direktor der Klinik
 Univ.-Prof. Dr. W.T. Knoefel
 Tel.: (0211) 81-17350/17351
 Fax: (0211) 81-17359
knoefel@uni-duesseldorf.de

Stv. Direktor
 Prof. Dr. M. Peiper
peiper@uni-duesseldorf.de

Oberärzte:
 Prof. Dr. C. F. Eisenberger (Ltd. OA)

Priv. Doz. Dr. I. Aildinger
 Prof. Dr. K. Cypell
 Priv. Doz. Dr. A. Raffel
 Priv. Doz. Dr. A. Rehders
 Priv. Doz. Dr. J. Schulte am Esch
 Priv. Doz. Dr. S. Topp

OA Sekretariat
 Tel.: (0211) 81-18309
 Fax: (0211) 81-18205

Kinderchirurgie
 Tel.: (0211) 81-17480
 Fax: (0211) 81-19503

Forschungslabor
 Tel.: (0211) 81-17470
nicoles.stoecklein@med.uni-duesseldorf.de

Stationen
 CS03 (Privat)
 Tel.: (0211) 81-17414
 CS04 (Privat)
 Tel.: (0211) 81-17417
 CA07
 Tel.: (0211) 81-17401
 CA08
 Tel.: (0211) 81-17404
 KKB1
 Tel.: (0211) 81-17379
 Intensivstation
 Tel.: (0211) 81-07052
 Intermediate-Care Station
 Tel.: (0211) 81-07042

Poliklinik
 Sprechstunden: täglich 08:00-11:00
 Notfälle 24 Stunden täglich
 Tel.: (0211) 81-17448/17435
 Fax: (0211) 81-19434

Privatambulanz
 Sprechstunden nach Vereinbarung
 Tel.: (0211) 81-17350/1
 Fax: (0211) 81-17359

Spezialsprechstunden
 Adipositas Chirurgie
 Chron. entzündl. Darmerkrankungen
 Endokrine Chirurgie
 Fam. kolorektale Karzinome
 Hepatobiliäre Chirurgie
 Kinderchirurgie
 Kolorektale Chirurgie & Proktologie
 Magen Chirurgie
 Ösophagus- & Thoraxchirurgie
 Pankreaschirurgie
 Postoperative Ernährung
 Transplantation
 Weichteilsarkome
 Endoskopie

Plote der Chirurgischen Klinik
 Tel.: (0211) 81-17376/17378

8 Literaturverzeichnis

- [1] **Andermann P**: Evaluierung der Intra- und Interobserver-Variabilität bei der 2D-Ultraschall-Schilddrüsenvolumetrie an einem Schilddrüsenphantom – Vergleich zu 3D-Ultraschall-Referenzmessungen an gesunden Probanden. Dissertation. Bayerische Julius-Maximilian-Universität zu Würzburg (2007).
- [2] **Annerbo M, Stålberg P, Hellman P**: Management of Graves' Disease Is Improved by Total Thyroidectomy. *World Journal of Surgery* (2012).
- [3] **Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H**: Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* (2010), Vol. 34 pp. 258-265.
- [4] **Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough B, Robinson B, Delbridge LW**: Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ Journal of Surgery* (2002), Vol. 72 pp. 321-324.
- [5] **Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W**: Randomized clinical trial of bilateral subtotal thyroidectomy versus total thyroidectomy for Graves' disease with a 5-year follow-up. *The British Journal of Surgery* (2012), Vol. 99 pp. 515-522.
- [6] **Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P**: Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery* (2009), Vol. 146 pp.1099-1104.
- [7] **Candela G, Varriale S, Di Libero L, Maschio A, Giordano M, Manetta F, Sullo P, Casaburi V, Lanza M, Santini L**: Nearly total thyroidectomy: versus total thyroidectomy: our experience. *Minerva Chirurgica* (2006), Vol. 61 pp. 17-24.
- [8] **Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ**: The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Canadian Journal of Surgery* (2009), Vol. 52 pp. 39-44.

- [9] **Elbers L, Mourits M, Wiersinga W:** Outcome of very long-term treatment with antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism associated with Graves' orbitopathy. *Thyroid* (2011), Vol. 21 pp. 279-283.
- [10] **Erbil Y, Barbaros U, Salmaslioglu A, Yanik BT, Bozbora A, Ozarmağan S:** The advantage of near-total thyroidectomy to avoid postoperative hypoparathyroidism in benign multinodular goiter. *Langenbeck's Archives of Surgery* (2006), Vol. 391 pp. 567-573.
- [11] **Feliciano DV, Lyons JD:** Thyroidectomy is optimal treatment for Graves' disease. *Journal of the American College of Surgeons* (2011), Vol. 212 pp. 714-720.
- [12] **Hassan I, Danila R, Maurer E, Osei-Agyemang T, Zielke A:** Severe Graves' ophthalmopathy may be a risk factor for the development of postthyroidectomy hypocalcaemia. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* (2008), Vol. 116 pp. 614-618.
- [13] **Herold, Gerd et al.:** *Innere Medizin*, Gerd Herold, Köln, 2008.
- [14] **Hörmann R:** Erkrankungen der Schilddrüse, aus: *Harrisons Innere Medizin*, Kapitel 341, 18. Auflage (2012), ABW Wissenschaftsverlag, Berlin.
- [15] **Järhult J, Andersson PO, Duncker L:** Alternating from subtotal thyroid resection to total thyroidectomy in the treatment of Graves' disease prevents recurrences but increases the frequency of permanent hypoparathyroidism. *Langenbeck's Archives of Surgery* (2012), Vol. 397 pp. 407-412.
- [16] **Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K, Karavias D, Vagianos CE, Scopa CD, Fotopoulou V, Liava A, Vagenas K:** Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones (Athens)* (2010), Vol. 9 pp. 318-325.
- [17] **Karger S, Führer D:** Thyroid storm – thyrotoxic crisis: an update. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (2008), Vol. 10 pp. 479-484.

- [18] **Kidokoro-Kunii Y, Emoto N, Cho K, Oikawa S:** Analysis of the factors associated with Tc-99m pertechnetate uptake in thyrotoxicosis and graves' disease. *Journal of Nihon Medical School* (2006), Vol. 73 pp. 10-17.
- [19] **Lang, Gerhard et al.:** *Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008.
- [20] **Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie - chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie:** Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-002l_01.pdf, Stand: 08/2010, letzter Zugriff: 22.10.2011.
- [21] **Limonard EJ, Bisschop PH, Fliers E, Nieveen van Dijkum EJ:** Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism. *The Scientific World Journal*, Volume 2012, Article ID 548796.
- [22] **Liu J, Bargren A, Schaefer S, Chen H, Sippel RS:** Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease. *The Journal of Surgical Research* (2011), Vol. 168 pp. 1-4.
- [23] **Mistry D, Atkin S, Atkinson H, Gunasekaran S, Sylvester D, Rigby AS, England RJ:** Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy. *Clinical Endocrinology (Oxf)* (2011), Vol. 74 pp. 384-387.
- [24] **Nicolosi A, Meleddu C, Meleddu G, Massidda B, Calò PG, Pinna M, Tarquini A:** Current trends in the treatment of Graves' disease. *Minerva Chirurgica* (1995), Vol. 50 pp. 659-665.
- [25] **Osmólski A, Frenkiel Z, Osmólski R:** Complications in surgical treatment of thyroid diseases. *Otolaryngologia Polska* (2006), Vol. 60 pp.165-170.
- [26] **Pascual Corrales E, Príncipe RM, Laguna Muro S, Martínez Regueira F, Alcalde Navarrete JM, Guillén Grima F, Galofré JC:** Incidental differentiated thyroid carcinoma is less prevalent in Graves' disease than in multinodular goiter. *Endocrinologia y Nutricion* (2012), Vol. 59 pp. 169-173.

- [27] **Putta-Manohar S, Perros P:** Epidemiology of Graves' orbitopathy. *Pediatric Endocrinology Reviews* (2010), Vol. 7 Suppl. 2 pp. 182-185.
- [28] **Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L:** Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World Journal of Surgery* (2004), Vol. 28 pp. 271-276.
- [29] **Saleem T, Sheikh A, Masood Q:** Resistant thyrotoxicosis in a patient with graves' disease: a case report. *Journal of Thyroid Research* (2011).
- [30] **Schicha, Harald, Schober, Ottmar:** *Nuklearmedizin*, Schattauer, Stuttgart, 2007.
- [31] **Singer E:** Nonresponse Bias in Household Surveys. *Public Opinion Quarterly* (2006), Volume 70, Issue 5, pp. 637-645.
- [32] **Stalberg, Peter, Svensson, Anna, Hessman, Ola, Akerström, Göran Hellman, Per:** Surgical Treatment of Graves' Disease: Evidence-Based Approach. *World Journal of Surgery* (2008), Vol 32 pp. 1269–1277.
- [33] **Statistisches Bundesamt:** Drei Viertel der Bevölkerung in Deutschland sind Nichtraucher, Pressemitteilung Nr.190 vom 28.05.2010.
- [34] **Takamura Y, Nakano K, Uruno T, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A:** Changes in serum TSH receptor antibody (TRAb) values in patients with Graves' disease after total or subtotal thyroidectomy. *Endocrine Journal* (2003), Vol. 50 pp. 595-601.
- [35] **Tezelman S, Borucu I, Senyurek Giles Y, Tunca F, Terzioglu T:** The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. *World Journal of Surgery* (2009), Vol. 33 pp. 400-405.
- [36] **Vaiman M, Nagibin A, Olevson J:** Complications in primary and completed thyroidectomy. *Surgery Today* (2010), Vol. 40 pp. 114-118.

- [37] **Veyseller B, Aksoy F, Demirhan H, Yildirim YS, Ertaş B, Açikalin RM, Kumral TL, Bayraktar GI:** Total thyroidectomy in benign thyroid diseases. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Dergisi* (2009), Vol. 19 pp. 299-303.
- [38] **Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM:** Variation in phenotypic appearance of Graves' disease: effect of genetic anticipation and duration of complaints. *European Journal of Endocrinology* (2009), Vol. 161 pp. 113-118.
- [39] **Watkinson, JC:** Fifteen years' experience in thyroid surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* (2010), Vol. 92 pp. 541-547.
- [40] **Wiersinga WM, Bartalena L:** Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* (2002), Vol. 12 pp. 855-860.
- [41] **Wilhelm SM, McHenry CR:** Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World Journal of Surgery* (2010), Vol. 34, pp. 1261-1264.
- [42] **Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, Simon D, Felis P, Neubauer M, Röher HD:** Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy – results of a prospective randomized trial. *World Journal of Surgery* (2000), Vol. 24 pp. 1303-1311.
- [43] **Yip J, Lang BH, Lo CY:** Changing trend in surgical indication and management for Graves' disease. *American Journal of Surgery* (2012), Vol. 203 pp. 162-167.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Claus Ferdinand Eisenberger danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, seine richtungsweisenden Anregungen und seine weitsichtigen Entscheidungen im Verlauf des Projektes.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott danke ich für die Begutachtung dieser Dissertation als Korreferent.

Herrn Dr. med. Florian Ruppe danke ich für die Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld, die er mir als Betreuer während der gesamten Laufzeit dieses Projektes – trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung – kontinuierlich entgegenbrachte.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Ranft (IUF - Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) danke ich herzlich für seine kompetente und unkomplizierte Beratung und Unterstützung bei der Durchführung von Berechnungen auf dem Gebiet der höheren Statistik.

Herrn Dipl.-Betriebswirt (FH) André Neubeck danke ich für das sorgfältige und kritische Lektorat sowie seine umfangreichen Korrekturanmerkungen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.