

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle)



**Rezidiveingriff beim Schilddrüsenmalignom-
Indikationen, Resektionsausmaß, Komplikationen**

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

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

von René Pfeiffer
geboren am 25.02.1968 in Zeulenroda

Gutachter:

1. Prof. Dr. H. Dralle
2. Prof. Dr. U. Schneyer
3. Prof. Dr. E. Klar (Rostock)

eingereicht am: 13.07.2004, verteidigt am: 04.10.2005

urn:nbn:de:gbv:3-000009192

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009192>]

Referat und bibliografische Beschreibung

Ziel der Arbeit war es, Indikationen für eine Rezidivoperation beim Schilddrüsenmalignom zu identifizieren und herauszufinden, ob das Resektionsausmaß bei Rezidiveingriffen beim Schilddrüsenmalignom mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht. In der hier vorliegenden Dissertationsarbeit wurde dies anhand von 301 Patienten, die im Jahre 1998 im Rahmen einer multizentrischen Studie an einem Schilddrüsenkarzinom operiert wurden, untersucht.

Als häufigste Resektionsverfahren wurden in unserer Studie die systematische Lymphadenektomie (47,4%) gefolgt von der Hemithyreoidektomie (13,3%) und der Rest-Thyreoidektomie (10%) vorgenommen. Die Auswertung dieser Daten lässt den Schluss zu, dass im Jahre 1998 Schilddrüsenkarzinome nicht in allen Krankenhäusern entsprechend den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Chirurgie operiert wurden.

Wir konnten zeigen, dass die Lymphknotendissektion ein Risikofaktor für die Entwicklung eines passageren ($p=0,011$) und permanenten ($p=0,014$) Hypoparathyreoidismus, für das Auftreten eines Horner- Syndroms ($p=0,05$) und für das Notwendigwerden einer Reoperation ($p=0,028$) bei allen Tumorpatienten war.

Es zeigte sich eine Tendenz, dass die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens bei allen Tumorpatienten zu einer Reduktion der Rekurrenspareserate führte. Untersuchte man den Einfluss der Darstellung des Nervus laryngeus recurrens bei allen Malignompatienten, dann stellte sich dar, dass bei der permanenten Rekurrensläsion der Einfluss der Darstellung des Nerven gerade nicht signifikant war ($p=0,06$).

Die Komplikationsraten unterschieden sich nicht signifikant, wenn Primäroperationen und Rezidivoperationen miteinander verglichen wurden. Dies zeigt, dass Rezidiveingriffe nicht unbedingt mit einer erhöhten Morbidität einhergehen müssen.

Pfeiffer, René: Rezidiveingriff beim Schilddrüsenmalignom- Indikationen, Resektionsausmaß, Komplikationen. Halle, Martin- Luther- Universität, Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2004

Inhaltsverzeichnis

Referat und bibliografische Beschreibung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Warenzeichen	V
1. Einleitung	1
2. Patienten und Methoden	3
2.1. Studiendesign	3
2.2 Postoperative Nachuntersuchungen	4
2.3 Einteilung der Schilddrüsenmalignome	5
2.4 Stadieneinteilung der Schilddrüsenmalignome	6
2.5 Lymphknotenkompartimente beim Schilddrüsenmalignom	8
2.6 Dokumentationsbogen	10
2.7 Statistische Analysen	10
3. Ergebnisse	12
3.1 Demografische Analysen	12
3.1.1 Verteilung der histologische Tumortypen	12
3.1.2 Geschlecht und Alter der Patienten	13
3.2 Anamnese	14
3.2.1 Beschwerdedauer	14
3.2.2 Klinik	14
3.3 Klinische Untersuchung, Symptome und Diagnostik	16
3.3.1 Klinische Untersuchung	16
3.3.2 Bildgebende Diagnostik	17
3.3.3 Paraklinik	18
3.3.4 Zytologie	20
3.3.5 Fernmetastasen	21
3.3.6 Präoperative Untersuchung des Nervus laryngeus recurrens	22
3.3.7 ASA- Klassifikation	22
3.4 Therapie	23
3.4.1 Eingriffsdauer	23
3.4.2 Schilddrüse und Lymphknoten	23
3.4.3 Weichteilresektionen; Sterno- und Thorakotomien	24
3.4.4 Darstellung des Nervus laryngeus recurrens	26
3.4.5 R-Klassifikation	27

3.5	Postoperative Komplikationen	28
3.5.1	Rekurrensparese	30
3.5.2	Hypokalzämie	31
3.5.3	Einfluss des pT- Stadiums auf die perioperativen Komplikationen	31
3.5.4	Einfluss der Lymphadenektomie auf die postoperative Morbidität	32
4.	Diskussion	35
4.1	Epidemiologie/ Demografische Analysen	35
4.1.1.	Verteilung der histologischen Tumortypen	35
4.1.2	Geschlecht und Alter der Patienten	37
4.2	Anamnese	38
4.2.1	Beschwerdedauer/ Symptome	38
4.2.2	Klinische Untersuchung	39
4.3	Diagnostik	41
4.3.1	Sonografie/ Szintigrafie	41
4.3.2	I ¹³¹ -Ganzkörperszintigrafie	42
4.3.3	PET	42
4.3.4	MRT	43
4.3.5	Paraklinik	44
4.3.6	Zytologie	45
4.3.7	Fernmetastasen	46
4.4	Therapie	47
4.4.1	Schilddrüse und Lymphknoten	47
4.4.2	Weichteilresektionen; Sterno- und Thorakotomien	50
4.5	Postoperative Komplikationen	51
4.5.1	Resektionsausmaß und Rekurrensparese	52
4.5.2	Resektionsausmaß und Hypokalzämie	56
4.5.3	Einfluss des pT- Stadiums auf Komplikationen	59
4.5.4	Einfluss der Lymphadenektomie auf Komplikationen	60
5.	Zusammenfassung	62
6.	Literatur	63
	Anlage	73
	Thesen	75
	Lebenslauf	77
	Erklärung	78
	Danksagung	79

Abkürzungsverzeichnis

AFIP	Armed Force Institut of Pathology
AJC	American Joing Commission on Cancer Staging and End Results Reporting
ASA	American Society of Anesthesiologists
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CAEK	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
CAQ	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomografie
DDR	Deutsche Demokratische Republik
EU	Europäische Union
F-18-FDG-PET	F-18-Fluorodeoxy-Glukose-Positronenemissionstomografie
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin, (3,5,3',5'-Tetraiod-L-Thyronin)
FTC	follikuläres Karzinom
HNO	Hals- Nasen- Ohren
I-131	Iod-131
MRT	Magnetresonanztomogramm
MTC	medulläres Karzinom
PET	Positronenemissionstomogramm
PTC	papilläres Karzinom
pTNM	weitverbreitete Tumorstadieneinteilung; klinisch und histopathologisch (p)
pT	Größe u. Ausdehnung des Primärtumors (T)
pN	Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N von Nodi lymphatici)
pM	Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M)
Tg	Thyreoglobulin
TSH	Thyroidea-stimulating-hormone
UICC	International Union Against Cancer
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Schilddrüsenkarzinome sind seltene Tumoren, die nur 0,5-1% aller diagnostizierten Malignome ausmachen. Jährlich werden ca. zwei bis drei Fälle pro 100.000 Einwohner in Deutschland registriert, wobei die alterskorrigierte Mortalität mit 0,5 pro 100000 Einwohner pro Jahr bedeutend geringer ist (109, 111, 130).

Schätzungsweise 2800 Neuerkrankungen pro Jahr treten in der BRD auf (106). Die Tumoren können in jedem Alter, mit einem ersten Gipfel zwischen dem vierten und fünften und einem zweiten Gipfel zwischen dem siebten und achten Lebensjahrzehnt, auftreten. Dabei kommt dieser Tumor bei Frauen zwei- bis viermal häufiger vor als bei Männern (2, 17, 34, 83, 109). Trotzdem sind Schilddrüsenknoten bei Männern und insbesondere bei Kindern und Jugendlichen häufiger maligne (109). Der Grund für die höhere Inzidenz bei Frauen ist nach wie vor ungeklärt (111, 130). Auch in den anderen Ländern der EU zeigen Frauen höhere Erkrankungsraten als Männer. Die höchsten Raten werden für Frauen in Finnland, Italien und Frankreich beobachtet, die niedrigsten in den Niederlanden, Irland und Großbritannien. Nach Österreich und Finnland gehört die Bundesrepublik bei den Männern zu den drei europäischen Ländern mit den höchsten jährlichen Inzidenzen. Spanien, Großbritannien und Griechenland sind dagegen die Länder mit den niedrigsten Neuerkrankungsraten (106).

Schilddrüsenkarzinome sind zwar die häufigsten malignen Tumoren der endokrinen Drüsen, die operativ behandelt werden müssen, jedoch machen sie nur ca. 0,3% aller Krebstodesfälle aus (72, 83, 109).

1998 verstarben in Deutschland insgesamt 1.217 Menschen an Schilddrüsenkrebs. Frauen waren knapp doppelt so häufig betroffen (783 Verstorbene; 64,3 %) wie Männer (434 Verstorbene; 35,7 %), (107).

Im Zentrum der Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen steht die chirurgische Resektion, wobei erhebliche Kontroversen dahingehend bestehen, welche Therapiestrategie die geeignetste ist. Die deutsche Gesellschaft für Chirurgie hat im November 1999 zusammen mit der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. interdisziplinäre Leitlinien für die Therapie maligner Schilddrüsentumore veröffentlicht. Danach ist die (totale) Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion Regeleingriff bei Malignomen der Schilddrüse (105).

Andere Autoren (21, 52, 146), die lediglich eine therapeutische Lymphadenektomie vornehmen, begründen ihre Vorgehensweise damit, dass okkulte und Mikrometastasen beim FTC selten sind und beim PTC nur selten zu Rezidiven führen (12). Eine stetig zunehmende Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten sowie eine ständige Verfeinerung und Weiterentwicklung der operativen Techniken führt zu einer Begrenzung der perioperativen Morbidität und Letalität (118). Da diese jedoch vom Resektionsausmaß und der Radikalität der chirurgischen Intervention abhängen, sollte vor jeder Operation eine kritische Beurteilung der Risikofaktoren durchgeführt werden.

Die häufigsten Komplikationen bei der Schilddrüsenchirurgie wie der permanente Hypoparathyreoidismus und/ oder die Schädigung des Nervus laryngeus recurrens, werden von einigen Autoren mit einer Häufigkeit von 2% (18, 140) der Fälle nach einer Thyreoidektomie angegeben (8, 81), während andere Autoren von einem Auftreten dieser Komplikationen bis zu 21% (Nervus recurrens) bzw. 29% (Hypoparathyreoidismus) nach Thyreoidektomie berichten (8, 81). Andere chirurgisch bedingte Komplikationen wie Blutungen, Wundinfektionen, Paresen des Nervus phrenicus, Läsionen des Plexus cervicobrachialis, das Auftreten eines Horner- Symptomenkomplexes oder die Notwendigkeit der Durchführung einer Tracheotomie werden selten berichtet (37).

Ziel der Arbeit ist es, Zusammenhänge zwischen dem Resektionsausmaß und Komplikationen bei operativen Rezidiveingriffen eines Schilddrüsenmalignoms darzustellen. Die Ergebnisse werden mit den Resultaten von Ersteingriffen beim Schilddrüsenkarzinom der im gleichem Zeitraum operierten Patienten verglichen. Dazu wurden die Daten der prospektiven multizentrischen Qualitätssicherungsstudie zur Schilddrüsenchirurgie von 1998 analysiert, die in Zusammenarbeit mit der „Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung (CAQ)“ und der „Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie durchgeführt wurde.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

Geht die Rezidivoperation beim Karzinom mit einer erhöhten Morbidität einher?

Welche Faktoren beeinflussen die Morbidität?

Wird in Deutschland entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie operiert?

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.1998 wurde unter Leitung der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie eine prospektive multizentrische Evaluierungsstudie für Operationen wegen benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt. 7617 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Dabei fanden sich 7265 (95,4%) Patienten mit einer benignen und 352 (4,6%) Patienten mit einer malignen Erkrankung der Schilddrüse. Die Gesamtzahl der dokumentierten Fälle repräsentiert Statistiken zufolge ca. 1/8 der wegen einer Schilddrüsenerkrankung operierten Patienten in der Bundesrepublik Deutschland in diesem Zeitraum (112).

Die Untersuchung wurde als freiwillige ärztliche Qualitätssicherung im Rahmen einer klinisch-prospektiven Beobachtungsstudie durchgeführt. Insgesamt nahmen 45 Kliniken aller Versorgungsstufen, darunter fünf Universitätskliniken, an der Studie teil (135).

Alle Patientendaten wurden mit einem speziellen Erfassungsbogen (Qualitätssicherungsbogen Schilddrüsenchirurgie) in den einzelnen Kliniken erfasst (siehe Anhang). Die Dokumentation für Schilddrüsenkarzinome schloss 135 Datenpunkte ein, die während des Krankenhausaufenthaltes ermittelt wurden. Da die Datenerhebung anonym erfolgte, musste keine Einverständniserklärung der Patienten eingeholt werden.

Für die Bearbeitung des Themas wurden die Rezidivpatienten aus dem Gesamtgut aller Patienten mit malignen Erkrankungen der Schilddrüse der im Rahmen dieser Studie dokumentierten Patienten selektiert. Für die statistischen Berechnungen dieser Arbeit wurden nur Patienten mit einem MTC, einem FTC bzw. einem PTC berücksichtigt. Lymphome, Metastasen und nicht näher klassifizierte Malignome wurden ausgeschlossen. Die oxyphilen Formen des follikulären und papillären Karzinoms wurden dem FTC bzw. PTC zugeordnet, da es hinsichtlich der Operationsstrategie keine Unterschiede zwischen oxyphilen und nicht- oxyphilen Karzinomen gibt.

Von den 352 als maligne eingestuften Schilddrüsenerkrankungen ließen sich 301 Tumorpatienten mit einem PTC, FTC bzw. MTC selektieren. Unter diesen 301 Patienten fanden sich 38 Rezidivpatienten. Bei diesen Patienten betrug der Abstand zwischen der Vor-Operation und der Rezidiv-Operation mehr als sechs Monate, und sie wurden bei der Vor-Operation nicht R1- bzw. R2-reseziert. Die Vergleichsgruppe bestand aus den verbleibenden 263 Patienten.

2.2 Postoperative Nachuntersuchungen

Die Funktion des Nervus laryngeus recurrens wurde bei allen Patienten postoperativ innerhalb der ersten 14 Tage mittels direkter oder indirekter Laryngoskopie von einem HNO-Arzt evaluiert. Eine Rekurrensparese wurde als permanent definiert, wenn innerhalb von sechs Monaten nach der Operation kein Anhalt für eine Erholung durch einen HNO-Arzt festgestellt werden konnte. Patienten mit passagerer Rekurrensparese, die für eine Nachfolgeuntersuchung nicht erreichbar waren, wurden von der Analyse der permanenten Rekurrensparese ausgeschlossen.

Postoperativer Hypoparathyreoidismus wurde definiert als postoperative Behandlung mit Kalzium und Vitamin D unabhängig vom Serumkalziumspiegel. Der Hypoparathyreoidismus wurde als permanent betrachtet, wenn der Patient für mehr als sechs Monate eine Kalzium- oder Vitamin D-Substitution erhielt.

Die Daten zu allen anderen chirurgischen Komplikationen wurden nur während des Krankenhausaufenthaltes gesammelt.

2.3 Einteilung der Schilddrüsenmalignome

Pathologisch-anatomisch unterscheidet man die differenzierten von den undifferenzierten Karzinomen. Da sich die Tumoren durch eine hohe biologische und morphologische Vielfalt auszeichnen sind exakte und eindeutige Klassifikationsrichtlinien für den klinischen Alltag von außerordentlicher Wichtigkeit. *Tabelle 1* stellt die Klassifikationen der WHO (World Health Organisation) und dem AFIP (Armed Force Institut of Pathology) gegenüber.

Tab. 1: Histologische Tumorklassifikation beim Schilddrüsenmalignom

Histologische Klassifikation epithelialer Schilddrüsentumoren nach							
WHO			AFIP				
			Tumoren des Follikel­epithels				
Gutartig	follikuläres Adenom		gutartig	follikuläres Adenom	gewöhnliche Form		
	andere Adenome				Varianten		
Bösartig	follikuläres Karzinom	minimal invasiv	bösartig	differenziert	follikuläres Karzinom		
		grob invasiv			papilläres Karzinom	gewöhnliche Form	
		oxyphiler Zelltyp				Varianten	
		hellzellige Variante		schlecht differenziert	Insuläres Karzinom		
	papilläres Karzinom	papilläres Mikrokarzinom			Andere		
		gekapselte Variante		undifferenziert (anaplastisch)			
		follikuläre Variante	Tumoren der C-Zellen				
		diffus-sklerosierende Variante		medulläres Karzinom			
		oxyphiler Zelltyp		andere			
	medulläres Karzinom	hereditäres medulläres Karzinom	Tumoren der Follikel- und C-Zellen				
		gemischt medullär-follikuläres Karzinom	Tumoren mit onkozytären Merkmalen				
	undifferenziertes Karzinom			onkozytäres Adenom			
	andere Karzinome	nichtepitheliale Tumoren		onkozytäres Malignom			
		maligne Lymphome		papilläre onkozytäre Tumoren			
		Metastasen extrathyroidaler Tumoren					
			Tumoren mit hellzelligen Merkmalen				
			Tumoren mit plattenepithelialen Merkmalen				

2.4 Stadieneinteilung der Schilddrüsenmalignome

Tumorstadien werden entsprechend der Klassifikation der UICC von 1997 (138) nach dem TNM- System erfasst und verschlüsselt. Das pTNM- System beschreibt die Tumorausbreitung (T), das Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N) und die Fernmetastasen (M). Regionäre Lymphknoten sind die zervikalen und oberen mediastinalen Lymphknoten. Prognostische Aussagen und Therapiekonzepte sind ebenfalls eng an das TNM- System gekoppelt.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der TNM- Klassifikation für die Schilddrüsenkarzinome. Nach den Regeln des TNM- Systems der UICC ist für Tumoren der Schilddrüse kein Grading vorgesehen. Beim follikulären Karzinom steht die Bedeutung des Invasionsausmaßes im Vordergrund. Wenig differenzierte Karzinome werden als eigene Gruppe angeführt.

Tab. 2: TNM- Klassifikation beim Schilddrüsenmalignom

T- Primärtumor: maximaler Durchmesser	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T2	Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T4	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
Anmerkung: Jede T-Kategorie wird weiter unterteilt in a) solitärer Tumor oder b) multifokaler Tumor (der größte Tumorherd ist für die Klassifikation bestimmend)	
N- regionäre Lymphknoten (Regionäre Lymphknoten sind die cervicalen und oberen mediastinalen Lymphknoten)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen (zervikale und obere, mediastinale Lymphknoten)
	N1a Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten
	N1b Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder mediastinalen Nll.

M - Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine nachweisbaren Fernmetastasen
M1	Röntgenologisch, szintigraphisch oder histologisch nachgewiesene Fernmetastasen
pTNM: Pathologische Klassifikation	
Die pT-, pN- und pM- Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.	
pN0	Selektive Neck- Dissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten

Die Kategorie M1 wird wie folgt spezifiziert (Tab. 3):

Tab. 3: M1- Kategorie beim Schilddrüsenmalignom

Lunge	PUL		Knochenmark	MAR
Knochen	OSS		Pleura	PLE
Leber	HEP		Peritoneum	PER
Hirn	BRA		Haut	SKI
Lymphknoten	LYM		Andere Organe	OTH

Eine ergänzende makropathologische Klassifikation ist die sogenannte Stadiengruppierung nach UICC/ AJC, bei der auch das Alter der Patienten berücksichtigt wird. *Tabelle 4* fasst die Stadieneinteilung beim Schilddrüsenmalignom zusammen.

Tab. 4: Stadiengruppierung nach UICC 1997

papillär oder follikulär						
Stadium	unter 45 Jahre			über 45 Jahre		
I	jedes T	jedes N	M0	T1	N0	M0
II	jedes T	jedes N	M1	T2	N0	M0
				T3	N0	M0
III				T4	N0	M0
				jedes T	N1	M0
IV				jedes T	jedes N	M1

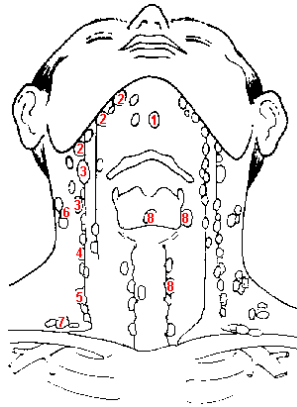
Stadium	unter 45 Jahre		über 45 Jahre
medullär			
Stadium			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
III	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
undifferenziert			
Stadium			
IV	Jedes T	Jedes N	Jedes M
	(alle Fälle sind Stadium IV)		

Stadium I und II umfassen die „low- risk“, Stadium III und IV die „high- risk“ Tumoren (64).

2.5 Lymphknotenkompartimente beim Schilddrüsenmalignom

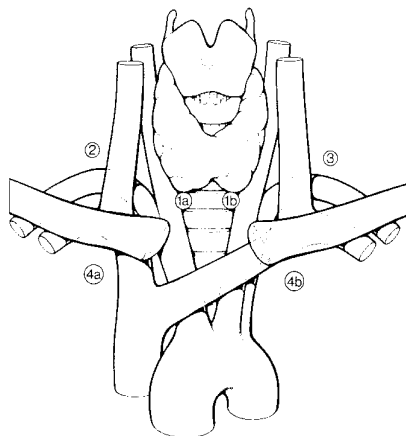
Die lymphogene Metastasierung der Schilddrüsenkarzinome findet in zervikale und mediastinale Lymphknoten statt. Die Einteilung der UICC beschreibt in detaillierter Form zehn verschiedene Lymphknotenstationen. In Anlehnung an das TNM-Supplement der UICC von 1993 (63, 138) wird das *Lymphabflussgebiet* der Schilddrüse in ein *zentrales*, *laterales* und *mediastinales Kompartiment* unterteilt. Das zentrale Kompartiment umfasst die perithyreoidalen, die präalaryngealen, die isthmusnahen prätrachealen, die submentalen sowie die submandibulären Lymphknoten, *Abbildung 1*.

Abb. 1: Lymphknotenabflussgebiet der Schilddrüse; zentrale Lymphknoten: Nr. 1, 2 und 8, laterale Lymphknoten: Nr. 3 - 7



Für die Beschreibung der lokoregionären Lymphknotenmetastasierung der Schilddrüsenkarzinome ist jedoch die anatomisch- chirurgische Einteilung von *Dralle* weitaus besser geeignet. Nach *Dralle et al.* (27) werden die Lymphknotengruppen in vier Kompartimente zusammengefasst. Man unterscheidet das zervikozentrale Kompartiment 1a und 1b mit den submental, submandibulären und den oberen mediastinalen Lymphknoten von den Kompartimenten 2, 3 und 4. Die Kompartimente 2 und 3 enthalten die kranial- jugulären, die medial- jugulären, die kaudal- jugulären, die dorsal- zervikalen und die supraklavikulären Lymphknoten, wobei Kompartiment 2 die rechten und Kompartiment 3 die linken Strukturen beschreibt. Im Kompartiment 4 sind die regionären Lymphknoten des oberen Mediastinums zusammengefasst. *Abbildung 2* stellt die Kompartimente grafisch dar.

Abb. 2: Einteilung des zervikomediastinalen Lymphknotenkompartimentes
(aus Dralle H: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom, [27], [28] und [29])



2.6 Dokumentationsbogen

In der Anlage ist der für diese Studie verwendete Erfassungsbogen, der von allen teilnehmenden Kliniken bearbeitet wurde, abgebildet.

Die Bögen wurden zentral gesammelt (Universität Halle) und die enthaltenen Daten in ein Microsoft- Excel®- Format übertragen.

2.7 Statistische Analysen

Die Daten der Operationen wurden mittels Personalcomputer in eine speziell entworfene Microsoft®- Excel- Datei eingegeben, mit dem die statistische Auswertung erfolgen konnte. Darüber hinaus stand das Statistikprogramm GraphPad InStat™ sowie das Tabellenkalkulationsprogramm Excel2000 der Firma Microsoft® zur Verfügung. Das Signifikanzniveau in dieser Arbeit wurde bei $p < 0,05$ als signifikant und bei $p < 0,001$ als hoch signifikant betrachtet.

Die Parameter wurden mit *Fisher's exaktem Test* oder dem χ^2 -Test überprüft. *Fisher's exakter Test* kam dann zur Anwendung, wenn die Voraussetzungen für den Vierfelder-Test nicht gegeben, d.h. wenn die erwarteten Häufigkeiten zu klein waren (145). *Fisher's exakter Test* basiert nicht auf der χ^2 -Verteilung. Es handelt sich vielmehr um einen „exakten“ Test in dem Sinne, dass die Prüfgröße explizit den p-Wert darstellt.

Beide Verfahren kamen zur Anwendung, wenn jeweils zwei Stichproben A und B nach jeweils zwei Merkmalsausprägungen (Merkmal 1 und Merkmal 2 = binäre Merkmalsverteilung) aufgeteilt wurden. Dies führte zur Aufstellung einer sogenannten Vierfeldertafel mit den Besetzungszahlen a, b, c und d (*Tabelle 5*):

Tab. 5: Vierfeldertafel

	Merkmal 1	Merkmal 2	Σ
A	a	b	$n_1=a+b$
B	c	d	$n_2=c+d$
Σ	a+c	b+d	n

Sowohl der „ χ^2 -Test“ als auch „Fisher's exakter Test“ prüfen, ob sich die Stichproben hinsichtlich des untersuchten Merkmals unterscheiden.

Für die Prüfung der statistischen Signifikanz von Lageunterschieden bei quantitativen Merkmalen wurde der auf dem sogenannten WILCOXON- Test für unabhängige Stichproben basierende Rangtest von MANN und WHITNEY verwendet. Der U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY prüft folgende Nullhypothese: Die Wahrscheinlichkeit p , dass ein Merkmal F_1 in der Stichprobe der ersten Grundgesamtheit größer ist als das gleiche Merkmal F_2 einer zufälligen Stichprobe einer zweiten Grundgesamtheit ist gleich $\frac{1}{2}$ (145).

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Analysen

301 Patienten mit einem papillären, follikulären oder medullären Schilddrüsenkarzinom wurden im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 31.12.1998 im Rahmen der prospektiven multizentrischen Qualitätssicherungsstudie erfasst. 38 von diesen Patienten wurden wegen eines Rezidives operiert. Resektionsausmaße und Komplikationen innerhalb der Gruppe der Rezidive (n=38) wurden mit denen der Gruppe der Primäroperationen (n=263) verglichen.

3.1.1 Verteilung der histologische Tumortypen

In *Tabelle 6* sind sowohl die Anzahl der histologischen Tumortypen als auch die prozentuale Verteilung innerhalb der Rezidiv- und der Primärgruppe ersichtlich. Bei 263 Tumorpatienten fanden wir 54,8% (n=165) papilläre, 26,9% (n=81) follikuläre und 18,3% (n=55) medulläre Karzinome.

Tab. 6: Anzahl sowie prozentuale Verteilung der histologischen Tumortypen in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen

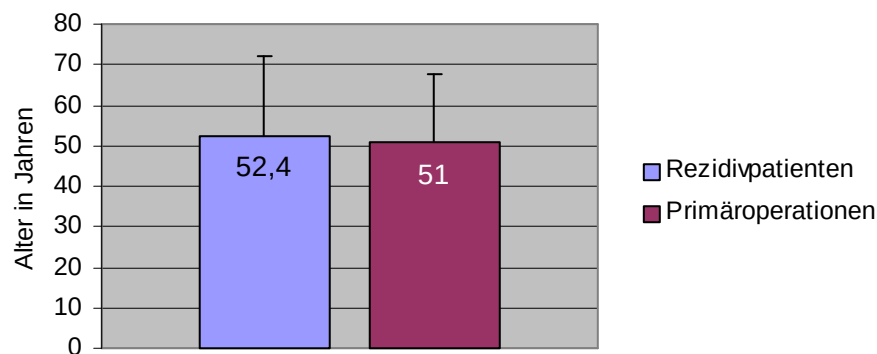
	Rezidive (n)	Primäroperationen (n)	Summe (n)	p-Wert
MTC	16 (29%)	39 (71%)	55 (100%)	0,0002
FTC	6 (7,4%)	75 (92,6%)	81 (100%)	0,118
PTC	16 (9,7%)	149 (90,3%)	165 (100%)	0,116
gesamt	38 (12,6%)	263 (87,4%)	301 (100%)	

3.1.2 Geschlecht und Alter der Patienten

In der Gruppe der Rezidivpatienten waren 15 Männer (39,5%) und 23 Frauen (60,5%). Männer waren zum Zeitpunkt der Rezidivoperation im Mittel $42,5 \pm 17,8$ Jahre alt und damit statistisch signifikant jünger als Frauen ($58,9 \pm 18,8$ Jahre); ($p=0,007$; Mann-Whitney-Test).

Bei einem Vergleich des Alters zwischen den Rezidivpatienten und den Primäroperationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,51$). Rezidivpatienten waren im Mittel $52,4 \pm 19,9$ Jahre, primär operierte Patienten im Mittel $51 \pm 16,5$ Jahre alt (Abbildung 3).

Abb. 3: Altersvergleich der Rezidiv- und der primär operierten Patienten; Mittelwerte und Standardabweichungen ($p=0,51$; Mann-Whitney-Test)



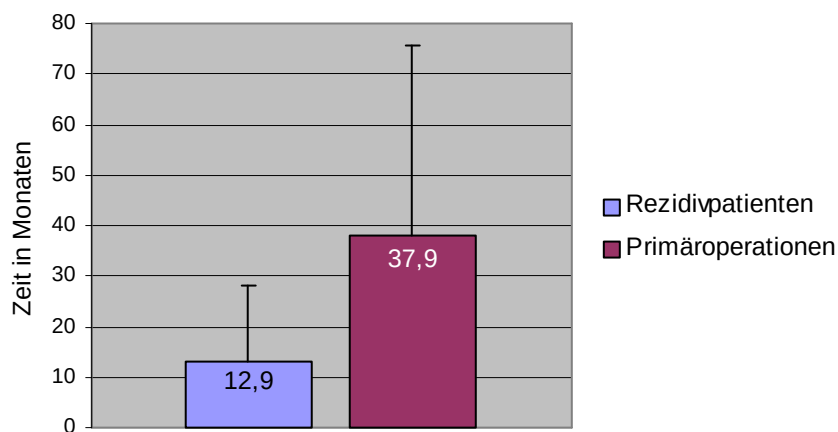
Wurde diese Analyse für männliche und weibliche Patienten separat durchgeführt, fand sich, dass Patientinnen, die an einem Rezidiv operiert wurden, signifikant älter waren ($58,9 \pm 18,7$ Jahre) als die Frauen, die sich einem Primäreingriff unterzogen ($51,8 \pm 16,5$ Jahre; $p=0,034$; Mann-Whitney-Test). Bei den männlichen Patienten hingegen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,16$).

3.2 Anamnese

3.2.1 Beschwerdedauer

Bezüglich der Beschwerdedauer zeigte sich, dass diese bei den Rezidivpatienten signifikant kürzer war ($12,9 \pm 34,1$ Monate) als bei den primär operierten Patienten ($37,9 \pm 78,9$ Monate); $p < 0,0001$ (Abbildung 4).

Abb. 4: Beschwerdedauer in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen; Mittelwerte und Standardabweichung ($p < 0,0001$; Mann-Whitney-Test)



3.2.2 Klinik

Bei der stationären Aufnahme gaben die Patienten in der Rezidivgruppe nachfolgend genannte Symptome in absteigender Reihenfolge an: keine Symptome, Größenzunahme, Halslymphome, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Schmerzen und Luftnot. Diarrhoe, obere Einflusstauung und Stridor kamen nicht vor. In der Vergleichsgruppe, den Primäroperationen, konnten folgende Symptome in ebenfalls absteigender Reihenfolge beobachtet werden: Größenzunahme, Schluckbeschwerden, keine Symptome, Luftnot, Halslymphome, Schmerzen, Heiserkeit, Diarrhoe, Stridor und obere Einflusstauung (Tabelle 7).

Bei den Rezidivpatienten wurden in fünf, bei den Primäroperationen wurden in 23 Fällen keine Angaben über aufgetretene Symptome gemacht. Luftnot wurde bei einem, Stridor bei keinem Rezidivpatienten als Zeichen einer Trachealeinengung beobachtet. In der Vergleichsgruppe kam das Symptom „Luftnot“ signifikant häufiger vor (*Tabelle 7*). Sowohl die Trachealeinengung als auch die Tracheomalazie kamen in beiden Patientengruppen gleich häufig vor ($p=1$).

Tab. 7: Absolute und prozentuale Verteilung der Symptome in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen. % bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Angaben (Fisher's exakter Test)

Symptome	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
Keine	22 (66,7)	81 (34)	0,0005
Größenzunahme	9 (36)	157 (69,1)	0,0015
Halslymphknoten- schwellung	5 (15,2)	31 (12,9)	0,78
Schluckbeschwerden	5 (15,2)	87 (36,2)	0,018
Heiserkeit	2 (6)	16 (6,7)	1
Schmerzen	2 (6)	17 (7)	1
Luftnot	1 (3)	56 (23,3)	0,0051
Diarrhoe	0 (0)	6 (2,5)	1
Einflussstauung	0 (0)	2 (0,8)	1
Stridor	0 (0)	5 (2)	1

Schluckbeschwerden, Luftnot und Größenzunahme traten bei den Primäroperationen signifikant häufiger auf.

3.3 Klinische Untersuchung, Symptome und Diagnostik

3.3.1 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung der Schilddrüse wurden die Parameter Struma- Typ, Konsistenz des Tumors sowie dessen Verschieblichkeit entsprechend des Erfassungsbogens ausgewertet (siehe 3.2),(Tabelle 8). Aufgrund der vorausgegangenen Operationen fand sich bei den Rezidivpatienten signifikant seltener eine Struma zum Zeitpunkt der Untersuchung ($p < 0,0001$), wobei es sich dabei um die Rezidivpatienten handelte, bei denen noch Rest-Schilddrüsengewebe vorhanden war. Des weiteren war die Verschieblichkeit des Schilddrüsengewebes gerade nicht signifikant gegenüber den Primäroperationen eingeschränkt ($p = 0,07$). Bei den Primäroperationen erschien das Merkmal Tumorkonsistenz „mittel“ signifikant häufiger ($p < 0,0001$). „Multiple Knoten“ und „Solitärknoten“ waren in der Gruppe der Primäroperationen signifikant häufiger anzutreffen ($p = 0,0008$ bzw. $p = 0,0002$).

Tab. 8: Absolute und prozentuale Verteilung der durch Palpation der Schilddrüse erhobenen Befunde. % bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Angaben. (Fisher's exakter Test)

		Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
Strumatyp	keine	29 (76,3)	39 (14,8)	<0,0001
	diffus	0 (0)	29 (11)	0,03
	Solitär- knoten	1 (2,6)	75 (28,5)	0,013
	multiple Knoten	8 (21)	132 (50,2)	0,0002
Tumor- konsistenz	weich	4 (10,5)	45 (17,1)	0,36
	mittel	1 (2,6)	81 (30,8)	<0,0001
	derb	11 (28,9)	77 (29,3)	1
Verschieblichkeit	eingeschränkt	9 (23,7)	32 (12,1)	0,07

3.3.2 Bildgebende Diagnostik

Neben den klinischen Untersuchungsmerkmalen standen auch bildgebende Verfahren zur Verfügung. Es konnte statistisch nachgewiesen werden, dass bei den Rezidivpatienten „aufwendigere“ Untersuchungen wie die Computertomografie (CT), das Magnetresonanztomogramm (MRT), das Positronenemissionstomogramm (PET), die Octreotid- Szintigrafie sowie die Skelettszintigrafie signifikant häufiger zur Anwendung kamen als bei den primär operierten Patienten. Andererseits fiel auf, dass neben der Schilddrüsenszintigrafie und –sonografie auch die Tracheazielaufnahmen bei den primär operierten Patienten signifikant häufiger durchgeführt wurden als bei den Rezidivpatienten. Ösophagusbreischluck, Ösophago- und Tracheoskopie wurden in beiden Gruppen gleich häufig durchgeführt.

Eine Übersichtsdarstellung ist *Tabelle 9* zu entnehmen. Zur statistischen Berechnung wurde Fisher's exakter Test verwendet.

Tab. 9: Absolute und prozentuale Verteilung der angewandten bildgebenden Verfahren in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen (Fisher's exakter Test)

	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
Sonografie	26 (68,4)	230 (87,5)	0,005
Szintigrafie	26 (68,4)	231 (87,8)	0,005
Tracheaziel- aufnahme	8 (21,6)	121 (47,3)	0,004
Ösophagus- breischluck	0 (0)	15 (5,8)	0,23
Ösophaguskopie	1 (2,6)	5 (1,9)	0,56
Tracheoskopie	18 (47,4)	137 (52,9)	0,6
CT	13 (36,1)	48 (18,8)	0,02
MRT	20 (54)	27 (10,5)	<0,0001
PET	15 (39,5)	8 (3,1)	<0,0001
Octreotid- szintigrafie	9 (24,3)	7 (2,7)	<0,0001
Skelettszintigrafie	7 (18,9)	17 (6,6)	0,02

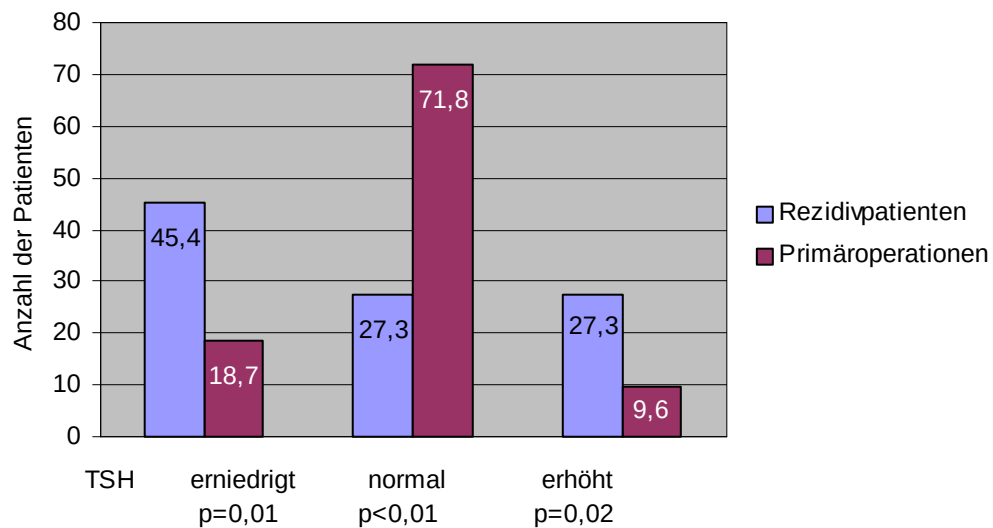
3.3.3 Paraklinik

Die laborchemischen Parameter fT3, fT4, TSH, Kalzium, Thyreoglobulin wurden für alle PTC- und FTC- Patienten (*Tabelle 10a*) sowie Calcitonin und CEA für alle MTC- Patienten (*Tabelle 10b*) erfasst und ausgewertet.

Tab. 10a: Paraklinik in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen der FTC- und PTC- Patienten, (Fisher's exakter Test)

Laborwert	Serumspiegel	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
ft3	erhöht	2 (9,5)	8 (3,9)	0,23
	normal	16 (76,2)	191 (92,7)	0,02
	erniedrigt	3 (14,3)	7 (3,4)	0,05
ft4	erhöht	3 (14,3)	7 (3,4)	0,05
	normal	14 (66,7)	187 (91,2)	0,003
	erniedrigt	4 (19)	11 (5,4)	0,03
TSH	erhöht	6 (27,3)	20 (9,6)	0,02
	normal	6 (27,3)	150 (71,8)	< 0,0001
	erniedrigt	10 (45,4)	39 (18,7)	0,01
Kalzium	erhöht	0 (0)	7 (3,2)	1
	normal	18 (81,8)	197 (91,2)	0,24
	erniedrigt	4 (18,2)	12 (5,5)	0,04
Thyreoglobulin	normal	4 (22,2)	54 (63,5)	0,002
	erhöht	14 (77,8)	31 (36,5)	0,002

Abb. 5: TSH- Spiegel bei Rezidiv- und primär operierten Patienten in Prozent (Fisher's exakter Test)



Tab. 10b: Paraklinik in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen; nur MTC (Fisher's exakter Test)

Laborwert	Serumspiegel	MTC Rezidive n (%)	MTC Primäroperationen n (%)	p-Wert
Calcitonin	erhöht	14 (100)	28 (80)	0,16
CEA	erhöht	4 (57,1)	13 (52)	1

3.3.4 Zytologie

Neben den laborchemischen Bestimmungen wurden auch zytologische Untersuchungen im Vorfeld vorgenommen. Bei 36,8% (n=14) der insgesamt 38 Rezidivpatienten wurde im Vorfeld eine zytologische Untersuchung vorgenommen. Es zeigte sich bei 85,7% dieser Patienten (n=12) eine suspekta bzw. maligne Zytologie. Bei den Primäroperationen lag der Anteil der zytologischen Untersuchung bei 46% (n=121). In dieser Gruppe fanden sich bei 71,9% (n=87) suspekta bzw. maligne Zytologien.

Es ließen sich für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede sowohl im Hinblick auf die Häufigkeit der präoperativ durchgeführten Zytologien ($p=0,3$) als auch auf das Vorkommen maligner bzw. suspekter Befunde zeigen ($p=0,35$).

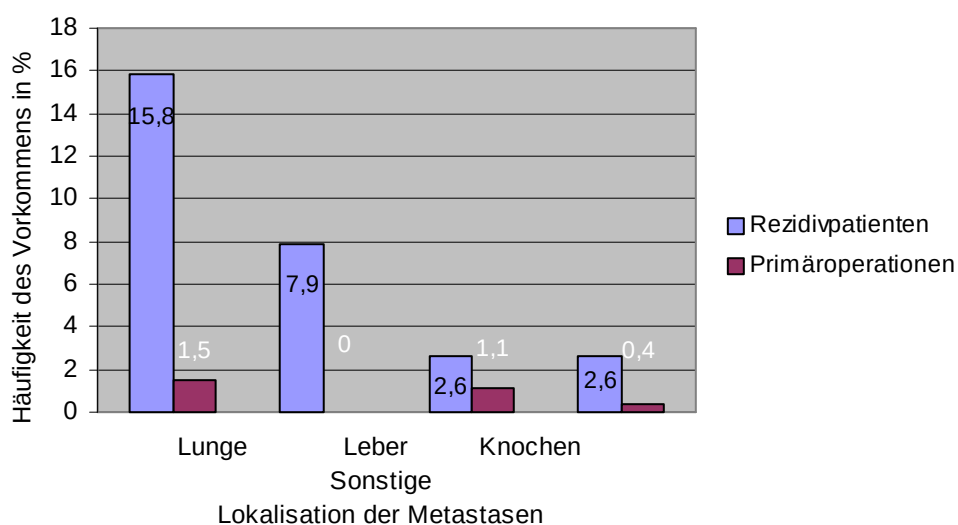
3.3.5 Fernmetastasen

Die präoperativ diagnostizierten Fernmetastasen zeigt *Abbildung 6*. Bei elf Patienten der Rezidivgruppe (28,9%) fanden sich im Vorfeld der Rezidivoperation bereits Fernmetastasen, wobei die häufigste Lokalisation die Lunge (15,8%), gefolgt von der Leber (7,9%) war. Knochen und „sonstige Metastasen“ fanden sich je einmal (2,6%).

Bei den Patienten, die primär operiert wurden, fanden sich bei insgesamt 8 Patienten (3%) präoperativ Metastasen, wobei auch hier die Lunge am häufigsten (1,5%) betroffen war. Insgesamt ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Vorkommens von Fernmetastasen, die in der Gruppe der Rezidive häufiger vorkamen ($p<0,0001$).

Auch bei der Lokalisation der Fernmetastasen fanden sich signifikante Unterschiede. Leber- und Lungenmetastasen fanden sich signifikant häufiger bei den Rezidivpatienten (Lunge $p=0,0004$; Leber $p=0,002$). Bei den Knochen- und sonstigen Metastasen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

Abb. 6: Lokalisation und Häufigkeit des Auftretens von Metastasen in Prozent in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen



3.3.6 Präoperative Untersuchung des Nervus laryngeus recurrens

Die Nervus recurrens wurden bei allen Patienten präoperativ untersucht. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer präoperativ vorbestehenden einseitigen bzw. beidseitigen Rekurrensläsion zwischen den beiden Gruppen, jedoch war die Rate der Läsionen bei den Rezidivpatienten höher. Während in der Gruppe der Rezidive 15,7% (n=6) der Patienten bereits eine vorbestehende Rekurrensläsion aufwiesen, so fanden sich in der Gruppe der Primäroperationen bei 8,7% (n=23) ein- bzw. beidseitige Läsionen des Nervus laryngeus recurrens (p=0,23; Fischer's exakter Test).

3.3.7 ASA- Klassifikation

Beim präoperativen Allgemeinzustand ASA I und ASA II gab es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. 36,8% der Patienten (n=14) der Rezidivgruppe wurden als gesund eingestuft, 39,5% (n=15) hatten eine leichte gesundheitliche Einschränkung. Bei den Primäroperationen zeigten sich ähnliche Daten. 44,4% der Patienten (n=117) waren gesund, 46,8% (n=123) hatten eine leichte Allgemeinerkrankung (ASA I, p=0,39; ASA II, p=0,48). Bei 23,7% (n=9) der Rezidivpatienten wurde eine schwere Allgemeinerkrankung diagnostiziert. In der Gruppe der Primäroperationen hatten nur 8,8% (n=23) eine schwere Allgemeinerkrankung; ASA III (p=0,01). Moribunde Patienten (ASA IV) waren in keiner Gruppe vertreten.

3.4 Therapie

3.4.1 Eingriffsdauer

Bei der Eingriffsdauer konnte zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die durchschnittliche Operationszeit betrug bei den Rezidivpatienten 224 min und war somit signifikant länger als bei den Primäroperationen (174 min); ($p=0,0044$).

3.4.2 Schilddrüse und Lymphknoten

Tabelle 11 zeigt die durchgeführten Operationen in den beiden Gruppen. In der Rezidivgruppe waren acht, bei den Primäroperationen 20 Operationen im entsprechenden Erfassungsbogen nicht verschlüsselt bzw. dokumentiert.

Tab. 11: Absolute und prozentuale Verteilung der operativen Eingriffe in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen

	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
subtotale Resektion einseitig	0	5 (2)	1
subtotale Resektion beidseitig	0	15 (6,2)	0,39
Hemithyreoidektomie	4 (13,3)	22 (9)	0,5
Hemithyreoidektomie + Subtotale Resektion	1 (3,3)	15 (6,2)	1
totale Thyreoidektomie *	3 (10)	109 (44,9)	<0,0001
systematische Lymphadenektomie	18 (47,4%)	126 (47,9%)	1
selektive Lymphadenektomie	1 (2,6%)	25 (9,5%)	0,22

* bei Rezidiven: Restthyreoidektomie

Sowohl bei den Patienten der Rezidivgruppe als auch bei den primär operierten Patienten wurden die Lymphknotenkompartimente entweder selektiv oder systematisch disseziert (*Tabelle 12*).

Die dabei exstirpierten Lymphknoten waren in der Rezidivgruppe in den zervikozentralen Kompartimenten K1a und K1b signifikant häufiger befallen als bei den primär operierten Patienten.

Tab. 12: Prozentual durchgeführte selektive und/ oder systematische Lymphknotendissektionen sowie prozentualer Befall der Lymphknoten in den einzelnen Kompartimenten in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen; χ^2 -Test

Lymphknotendissektion		K1a/ K1b zentral	K2/ 3 lateral	K4a/ K4b mediastinal
Systematisch (%)	Rezidive	47,4	44,7	10,5
	Primäroperationen	47,9	29,3	6,5
	p-Wert	1	0,06	0,32
Selektiv (%)	Rezidive	2,6	10,5	0
	Primäroperationen	9,5	7,6	1,1
	p-Wert	0,22	0,5	1
Lymphknotenbefall (%)	Rezidive	24,8	9,2	16,3
	Primäroperationen	11,2	11,5	18,2
	p-Wert	<0,0001	0,12	1

3.4.3 Weichteilresektionen; Sterno- und Thorakotomien

Weichteilresektionen wurden sowohl in der Rezidivgruppe als auch bei den Primäroperationen ausgeführt. Es zeigten sich bei Muskulatur, Ösophagus und Gefäßen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Resektionsausmaßes (*Tabelle 13*). Resektionen an der Trachea wurden bei Rezidivpatienten signifikant häufiger durchgeführt ($p=0,04$).

Tab. 13: Absolut und prozentual durchgeführte Weichteilresektionen in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen (Fisher's exakter Test)

	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
Muskulatur	5 (13,2)	35 (13,3)	1
Gefäße	0 (0)	9 (3,4)	0,6
Trachea	2 (5,3)	1 (0,4)	0,04
Ösophagus	0 (0)	2 (0,8)	1

Sternotomien und Thorakotomien wurden in der Rezidivgruppe nicht vorgenommen, bei den Primäroperationen kamen eine Thorakotomie (0,4%) bei einem pT2-FTC und vier Sternotomien (1,5%) bei zwei pT4-PTC und zwei pT2-MTC vor (p=1).

3.4.4 Darstellung des Nervus laryngeus recurrens

Die intraoperative Darstellung des Nervus laryngeus recurrens sowie die Tumorinfiltration des Nerven stellte sich wie folgt dar (*Tabelle 14*).

Tab. 14: Darstellung der Nervus recurrens und Tumorinfiltration des Nerven in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen (Fisher's exakter Test)

Rekurrens-darstellung	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
keine	9 (23,7)	32 (12,2)	0,07
einseitig	3 (7,9)	44 (16,7)	0,23
beidseitig	23 (60,5)	184 (69,9)	0,26
Tumorinfiltration	1 (2,6)	8 (3)	1

Hinsichtlich der Tumorinfiltrationen in den Nervus laryngeus recurrens gab es keine signifikanten Unterschiede ($p=1$).

Bei den Rekurrensresektionen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,6$). In der Rezidivgruppe wurden bei keinem Patienten eine Resektion vorgenommen. Bei den Primäroperationen wurden eine beidseitige und sieben einseitige Resektionen durchgeführt.

3.4.5 R-Klassifikation

Hinsichtlich der R-Klassifikation gab es in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, wie *Tabelle 15* zeigt, d.h., auch Rezidive konnten zu einem hohen Prozentsatz radikal operiert werden. In der Gruppe der Rezidive war für einen Patienten die R-Klassifikation nicht dokumentiert.

Tab. 15: R-Klassifikation in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen (Fisher's exakter Test)

R-Klassifikation	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
R 0	30 (90,9)	242 (94,2)	0,44
R 1	2 (6,1)	8 (3,1)	0,32
R 2	1 (3)	7 (2,7)	1

3.5 Postoperative Komplikationen

In den *Tabellen 16a, 16b* und *16c* sind die postoperativen Komplikationen, unterschieden in neurologische, chirurgische, nicht-neurologische und internistische dargestellt. Postoperative Komplikationen traten in beiden Gruppen auf. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens in beiden Gruppen (*Tabelle 16a-c*).

Tab. 16a: Prozentuales Vorkommen von postoperativen neurologischen Komplikationen in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen (Fisher's exakter Test)

Komplikation (neurologisch)		gesamt n (%)	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
Horner- Syndrom		7 (2,3)	1 (2,6)	6 (2,3)	1
Phrenicusläsion		2 (0,7)	0 (0)	2 (0,8)	1
Armplexusläsion		4 (1,3)	0 (0)	4 (1,5)	1
transiente Rekurrensparese	einseitig	37 (12,3)	4 (10,5)	32 (12,2)	1
	zweiseitig		0 (0)	1 (0,4)	1
permanente Rekurrensparese	einseitig	20 (6,6)	3 (7,9)	17 (6,5)	0,72
	zweiseitig		0 (0)	0 (0)	/

Tab. 16b: Prozentuales Vorkommen von postoperativen chirurgischen, nicht-neurologischen Komplikationen in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen (Fisher's exakter Test)

Komplikation (chirurgisch, nicht-neurologisch)	gesamt n (%)	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
Wundinfektion	6 (2)	0 (0)	6 (2,3)	1
Reoperation (Infektion)	2 (0,7)	0 (0)	2 (0,8)	1
Reoperation (Nachblutung)	3 (1)	0 (0)	3 (1,1)	1
Tracheotomie	5 (1,6)	1 (2,6)	4 (1,5)	0,49
transiente Hypokalzämie	52 (17,3)	5 (13,2)	47 (17,9)	0,64
permanente Hypokalzämie	21 (6,9)	3 (7,9)	18 (6,8)	0,73

Tab. 16c: Prozentuales Vorkommen von postoperativen internistischen Komplikationen in der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen (Fisher's exakter Test)

Komplikation (internistisch)	gesamt n (%)	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
pulmonal	3 (1)	1 (2,6)	2 (0,8)	0,33
prolongierte Beatmung	24 (8)	5 (13,2)	19 (7,2)	0,2
kardial	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,4)	1

3.5.1 Rekurrensparese

Bei den Rezidivpatienten fanden sich zwei links (5,3%) und eine rechts (2,6%) lokalisierte permanente Rekurrensparese. Insgesamt waren 7,9% der Rezidivpatienten betroffen. Bei den 263 primär operierten Patienten waren 5,3% der permanenten Paresen rechtsseitig lokalisiert (n=14), 1,1% (n=3) linksseitig und 0% beidseitig. Insgesamt waren also 6,5% der Patienten betroffen.

Bei den Patienten der Rezidivgruppe fand sich auf 49 „nerves at risk“ eine permanente Parese (2%), (p=1). Bezogen auf die 412 „nerves at risk“ zeigten sich bei den Primäroperationen 14 permanente Paresen eines Nervus laryngeus recurrens, was einer Pareserate von 3,4% entspricht.

Die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens hat in unserem Studienkollektiv weder einen Einfluss auf die permanente noch auf die passagere Pareserate. Dies gilt sowohl innerhalb der Gruppe der Rezidive (passager: p=0,4; permanent: p=0,28) als auch in der Gruppe der Primäroperationen (passager: p=0,7; permanent: p=0,11).

Untersucht man den Einfluss der Darstellung des Nervus recurrens auf die Pareserate bei allen Malignompatienten, dann stellt sich gerade kein statistisch signifikanter Unterschied dar (permanent: p=0,06; passager: p=0,53); *Tabelle 17*.

Tab. 17: Einfluss der Rekurrensdarstellung auf die permanente Pareserate
(Fischer's exakter Test)

	Rekurrensdarstellung –ja–			Rekurrensdarstellung –nein–			p-Wert
	Rezidive	Primär-operationen	gesamt	Rezidive	Primär-operationen	gesamt	
passagere Rekurrensparese(%)	4	7,5	7,2	11,1	9,4	9,7	0,53
permanente Rekurrensparese(%)	2	3,4	3,2	11,1	9,4	9,7	0,06

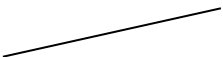
3.5.2 Hypokalzämie

Drei Patienten (7,9%) der Rezidivgruppe hatten postoperativ einen permanenten Hypoparathyreoidismus entwickelt, bei den Primäroperationen waren es 18 Patienten (6,8%), $p=0,73$.

3.5.3 Einfluss des pT- Stadiums auf die perioperativen Komplikationen

Die pT- Stadien verteilen sich wie folgt auf die beiden Gruppen (*Tabelle 18*):

Tab. 18: Verteilung der pT- Stadien innerhalb der Rezidive und Primäroperationen

	Rezidive n (%)	Primäroperationen n (%)	p-Wert
pT1	4 (14,3)	77 (30,7)	0,08
pT2	9 (32,1)	118 (47)	0,16
pT3	2 (7,1)	27 (10,8)	0,75
pT4	13 (46,4)	29 (11,6)	<0,0001
Keine Verschlüsselung	10 (26,3)	12 (4,6)	

Der Anteil von pT4-Tumoren war bei den Rezidiven überproportional hoch ($p<0,0001$).

Rezidiveingriffe gehen zwar in der Regel mit einer höheren Morbiditätsrate einher, aber das pT- Stadium korreliert nicht immer mit der Komplikationsrate [siehe z.B. permanente und transiente (hier jedoch nicht signifikant) Hypokalzämierate bei pT4-Rezidivpatienten] (*Tabelle 19*).

Tab.19: Einfluss des pT- Stadiums auf perioperative Komplikationen innerhalb der Gruppe der Rezidive und der Gruppe der Primäroperationen

	Rezidive				Primäroperationen			
Komplikation	pT1	pT2/3	pT4	p-Wert	pT1	pT2/3	pT4	p-Wert
Tracheotomie(%)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	r=0,866 n.s.	0 (0)	1 (0,7)	3 (10,4)	r=0,895 n.s.
transiente Hypokalzämie(%)	2 (50)	1 (9,1)	1 (7,7)	r=-0,88 n.s.	10 (13)	20 (13,8)	14 (48,3)	r=0,876 n.s.
permanente Hypokalzämie(%)	1 (25)	1 (9,1)	0 (0)	r=-0,988 p<0,05	6 (7,8)	5 (3,4)	6 (20,7)	r=0,717 n.s.
passagere Rekurrensparrese	0 (0)	1 (9,1)	3 (23,1)	r=0,993 p<0,05	8 (10,4)	18 (12,4)	6 (20,7)	r=0,943 n.s.
permanente Rekurrensparrese(%)	0 (0)	1 (9,1)	2 (15,4)	r=0,995 p=0,067	4 (5,2)	9 (6,2)	3 (10,4)	r=0,942 n.s.

3.5.4 Einfluss der Lymphadenektomie auf die postoperative Morbidität

Bei 19 Patienten der Rezidivgruppe wurde eine systematische und/ oder selektive Lymphknotendisektion vorgenommen. Dabei trat ein permanenter Hypoparathyreoidismus zweimal (10,5%) auf. Bei 18 Rezidivpatienten wurde keine Lymphadenektomie vorgenommen. In einem Falle entwickelte sich ein permanenter Hypoparathyreoidismus (5,6%). Zu einem Patienten konnte keine Aussage getroffen werden. Es lässt sich in der Rezidivgruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem permanenten Hypoparathyreoidismus und einer Lymphknotendisektion darstellen; (p=1).

In *Tabelle 20* ist der Einfluss der Lymphadenektomie auf die einzelnen postoperativen Komplikationen bei den 301 Malignompatienten erfasst. Es zeigt sich, dass sowohl ein Horner- Syndrom als auch die transiente und permanente Hypokalzämie signifikant häufiger bei den Patienten auftritt, bei denen eine Lymphknotendisektion vorgenommen wurde. Das Risiko einer Reoperation, z. B. wegen einer Nachblutung, ist bei diesen Patienten ebenfalls erhöht.

Tab. 20: Einfluss der Lymphadenektomie auf die postoperative Morbidität,
(Fisher's exakter Test)

	ohne Lymphadenektomie			mit Lymphadenektomie			p-Wert
	Rezidive	Primär- operationen	gesamt	Rezidive	Primär- operationen	gesamt	
gesamt (n)	18	75	93	19	151	170	
Wundinfektion (%)	0	0	0	0	2,6	2,3	0,3
Reoperation (%)	0	0	0	0	6	6	0,028
prolongierte Beatmung (%)	5,6	8	7,5	15,8	7,3	8,2	1
Tracheotomie (%)	0	0	0	0	2	1,8	0,55
Phrenicusparese (%)	0	0	0	0	1,3	1,2	0,54
Armplexusläsion (%)	0	0	0	0	2,6	2,3	0,3
Accessoriusläsion (%)	0	0	0	0	2	1,8	0,55
Horner- Syndrom (%)	0	0	0	5,3	4	4,1	0,05
transiente Hypokalzämie(%)	11,1	9,3	9,7	15,8	23,2	22,4	0,011
permanente Hypokalzämie(%)	5,6	1,3	2,2	10,5	10,6	10,6	0,014
<i>passagere Rekurrensparese(%)</i>	11,1	5,3	7,5	10,5	16,6	15,9	<i>0,057</i>
permanente Rekurrensparese(%)	11,1	6,7	6,4	5,3	7,9	7,6	0,8

Patienten, bei denen intraoperativ eine zervikolaterale Lymphadenektomie und/ oder eine Muskelresektion erfolgen musste, haben ein erhöhtes Risiko, eine permanente Rekurrensparese zu bekommen, unabhängig davon, ob sie primär reseziert wurden oder ob ein Rezidiveingriff vorgenommen wurde (Tabelle 21).

Tab. 21: Einfluss der zervikolateralen Lymphknotendisektion (K3) und der Muskelresektion auf eine permanente Rekurrensläsion (Fisher's exakter Test)

Komplikation	Risikofaktor	p-Wert
Permanente	LA K3	0,022
Rekurrensparese	Muskelresektion	0,03

4. Diskussion

4.1 Epidemiologie/ Demografische Analysen

4.1.1. Verteilung der histologischen Tumortypen

Trotz des häufigen Auftretens von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland sind Malignome der Schilddrüse mit einem Anteil von 0,5-1% aller malignen Erkrankungen eher selten (109, 111, 130), d.h. auf etwa 30000 Einwohner kommt ein Fall eines Schilddrüsenkarzinoms. Die Angaben über das Auftreten von malignen Schilddrüsenerkrankungen in der Literatur schwanken, was sich durch Standortfaktoren, Zuweisungspraktiken und mit einem regional unterschiedlichen Iodangebot erklären lässt. *Wey et al.* (148) beobachteten eine Zunahme der papillären bei entsprechender Abnahme der follikulären Karzinome. Dies bestätigen auch andere Autoren, wobei sie einen Grund für die Zunahme der papillären Karzinome in der subtileren Aufarbeitung histologischer Präparate sehen (36).

Zhao et al. (151) untersuchten 44 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinomrezidiv. 63,6% hatten ein papilläres, 15,9% ein follikuläres, 6,8% ein medulläres und 13,6% ein anaplastisches Karzinom. Eine ähnliche Verteilung ist auch bei *Frilling et al.* (38) zu finden. Von 43 Rezidivpatienten hatten 55,8% ein papilläres und 37,2% ein follikuläres Karzinom. Andere Autoren (53) berichteten über 76 Patienten mit einem Rezidiv eines Schilddrüsenkarzinoms, wobei es sich in 41% der Fälle um ein papilläres, in 57% um ein gemischt papillär- follikuläres und in 3% um ein rein follikuläres Karzinom handelte.

Nach *Junginger et al.* (74) steht das papilläre Karzinom mit 41% an erster, das follikuläre mit 27% an zweiter, das anaplastische Karzinom mit 21% an dritter und das medulläre Karzinom mit 10% an vierter Stelle. *Jung et al.* (73) fanden bei 69 Patienten mit malignen Strumen, wobei 17 Patienten wegen eines Rezidives zur Operation kamen, 44,9% papilläre, 14,5% follikuläre, 15,9% anaplastische und 5,8% medulläre Karzinome. Leider wurde keine Unterscheidung zwischen Primär- und Rezidivpatienten bezüglich der Histologie vorgenommen.

Tab. 22: Häufigkeit der Karzinomtypen (Literatur)

Autor		papillär (%)	follikulär (%)	medullär (%)
Jung (73)	Rezidiv	44,9	14,5	5,8
	Primär	-	-	-
Frilling (38)	Rezidiv	55,8	37,2	-
	Primär	-	-	-
Grigsby (53)	Rezidiv	41	57 (gemischt) 3	-
	Primär	-	-	-
Zhao (151)	Rezidiv	63,6	15,9	6,8
	Primär	-	-	-
Junginger (74)	Rezidiv	-	-	-
	Primär	41	27	10
diese Untersuchung	Rezidiv	42,1	15,8	42,1
	Primär	54,8	26,9	18,3

Die Verteilung der Tumoren in unserem Patientenkollektiv entspricht in etwa den Daten anderer Autoren (Tab. 22). Bei den von uns untersuchten Rezidivpatienten fanden wir bei 42,1% ein papilläres, bei 15,8% ein follikuläres und bei 42,1% ein medulläres Karzinom. 54,8% der Primärpatienten hatten ein papilläres, 26,9% ein follikuläres und 18,3% ein medulläres Karzinom. Der relativ hohe Anteil an medullären Karzinomen lässt sich durch die Zuweisung in die Universitätsklinik Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle) erklären, da sich ein Forschungsgebiet speziell dem medullären Karzinom widmet.

Auffällig war in unserem Kollektiv, dass signifikant mehr medulläre Karzinome in der Gruppe der Rezidive als in der Gruppe der Primäroperationen zu finden waren (42% vs. 14%, $p=0,0002$). Da es sich jedoch um keine Follow-up-Studie handelte, lässt sich daraus nicht schließen, dass MTC-Patienten häufiger Rezidive entwickeln. Da es sowohl beim medullären als auch beim papillären Karzinom zu einer frühzeitigen lymphatischen Metastasierung kommt, könnte die hohe Rezidivrate damit erklärbar sein, dass primär nicht adäquat operiert wurde.

4.1.2 Geschlecht und Alter der Patienten

Hinsichtlich der demographischen Daten in Bezug auf die Geschlechts- und Altersverteilung ist unser Patientengut mit denen anderer Autoren nur annähernd vergleichbar. Für das Gebiet der ehemaligen DDR wird eine Inzidenz von 1,7 bei den Männern und 2,6 bei den Frauen angegeben. Es zeigt sich eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit (36).

Bei den Rezidivpatienten unserer Studie fand sich ein Verhältnis w: m von 1,5:1; bei den Primärpatienten von 3,5:1.

Frilling et al. (38) berichten von 43 Rezidivpatienten, 28 Frauen und 15 Männer, was einem Verhältnis w: m von 1,9:1 entspricht. Die Patienten waren durchschnittlich 55,8 Jahre alt waren.

Andere Autoren (53) berichteten über 76 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinomrezidiv. Hier zeigte sich ein Verhältnis w: m von 3,5:1. Die 59 Frauen waren im Mittel 40 Jahre alt, die Männer 42. Das Alter entspricht den unserer männlichen Rezidivpatienten. In unserer Studie fanden sich 23 (60,5%) Frauen und 15 (39,5%) Männer, die im Mittel 52,4 Jahre alt waren, wobei die Männer mit 42,5 Jahren statistisch signifikant jünger waren als die Frauen zum Zeitpunkt der Rezidivoperation.

Freitag et al. (36) untersuchten 239 primäre Schilddrüsenkarzinome. Dabei fanden sie 84,5% weibliche und 15,5% männliche Patienten, was einem Verhältnis von 5,5:1 entspricht. *Miller et al.* (90) gaben bei 1147 Patienten mit benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen ein Verhältnis w: m von 3,9:1 an. Das durchschnittliche Alter lag bei 49 Jahren zum Zeitpunkt der Operation.

Eine ähnliche Verteilung zeigten auch *Kittel und Peterhans* (76): w: m = 3,4:1, mit einem Altersmittelwert von 50 Jahren. *Jung et al.* (73) untersuchten in ihrer Studie Patienten mit malignen und benignen Schilddrüsenerkrankungen, und auch hier lag ein ähnliches Verhältnis von Frauen und Männer im Verhältnis 3,2:1 vor.

Unter 230 Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom fanden sich 65,6% Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von $52 \pm 18,4$ Jahren und 34,4% Männer mit einem Durchschnittsalter von $49 \pm 15,6$ Jahren, was einer Geschlechtsverteilung w: m von 1,9:1 entspricht (143).

Des Weiteren waren Frauen zum Zeitpunkt der Rezidivoperation signifikant älter als Frauen, die sich einem Primäreingriff unterzogen ($p=0,034$). Männer waren zum Zeitpunkt der Rezidivoperation im Mittel 42,5 Jahre alt und damit statistisch signifikant jünger als Frauen 58,9 ($p=0,007$). Diese Daten lassen vermuten, dass Männer insgesamt gesehen eine schlechtere Prognose haben als Frauen. *Noguchi et al.* (94) und *Ontai et al.* (99) ermittelten für das männliche Geschlecht eine signifikant schlechtere Prognose. Während die relativen Fünfjahresüberlebensraten unter Frauen sich um 73,0% im Westen und 71,7% im Osten bewegen, liegen sie unter Männern niedriger und erreichen lediglich Werte von 54,5% im Westen und 63,9% im Osten (104).

4.2 Anamnese

4.2.1 Beschwerdedauer/ Symptome

Über die Beschwerdedauer und Symptome einzelner Patienten wird in der Literatur nur wenig berichtet (10, 30, 96).

Der Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom besteht, wenn folgende anamnestische und klinische Hinweise vorliegen: Alter < 20 und > 60 Jahr, männliches Geschlecht, wenn ein Knoten in der Schilddrüse schnell an Größe gewinnt, im Vorfeld eine perkutane Bestrahlung im Halsbereich stattgefunden hat und/ oder sich palpable (derbe) Lymphknoten finden. Gelegentlich führen jedoch erst Symptome, die von Knochen- und/ oder Lungenmetastasen herrühren, den Patient zum Arzt (150).

Diese Autoren berichten auch über das Symptom Luftnot, das in 10% der Fälle gesehen wurde. Bei unseren Rezidivpatienten trat dieses Symptom in 3% der Fälle auf, während es bei den Primärpatienten in 23,3% der Fälle vorkam. *Kowalski et al.* (78) berichteten von 46 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom, von denen 6,5% über Luftnot und 8,6% über Schluckbeschwerden klagten.

Bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium oder bei Rezidiven können sogenannte Spätsymptome wie Heiserkeit, ein Horner- Syndrom, Schluckstörungen sowie Einflusstauungen vorkommen (98, 110). Auch bei den Patienten in unserer Studie traten derartige Symptome auf. Rezidivpatienten hatten in unserer Studie eine höhere präoperative Rekurrensparese rate als die Patienten, die primär reseziert wurden, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,23$).

Bei Rezidivpatienten können auch vorangegangene Operationen zu einer Rekurrensläsion führen. Das wurde in unserer Berechnung berücksichtigt. Interessant ist außerdem die Tatsache, dass nur 6% der Rezidivpatienten über Heiserkeit klagten, obwohl bereits 15,7% eine Rekurrensläsion aufwiesen.

Schluckbeschwerden und Luftnot traten bei den Patienten, die sich einem Primäreingriff unterzogen, signifikant häufiger auf. 9,3% Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinomrezidiv suchten den Arzt auf, weil sie „ein komisches Gefühl“ in der Halsgegend verspürten (38).

Hesselbarth et al. (67) berichten von einem Patienten, der sich wegen rezidivierender Diarrhoe vorstellte. Bei ihm wurde ein pulmonal und hepatisch metastasiertes medulläres Karzinom diagnostiziert. Bei unseren Rezidivpatienten klagte kein Patient über Diarrhoe, jedoch fand sich dieses Symptom bei 2,5% ($n=6$) Patienten, die sich einem Primäreingriff unterzogen.

4.2.2 Klinische Untersuchung

76,3% unserer Rezidivpatienten zeigten palpatorisch im Bereich des Halses keine Auffälligkeiten, wohingegen bei der Primärdiagnostik von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen i.d.R. Solitärknoten (ca. 40%) und multinodöse Strumen (ca. 25%) häufige klinische Befunde sind. Bei unseren Patienten fanden sich umgekehrte Verhältnisse.

Bei den Patienten, die primär reseziert wurden, fanden sich in 28,5% der Fälle ein Solitärknoten und in 50,2% multinodöse Strumen. Dies beschrieben auch andere Autoren, die in ihrem Patientenkollektiv (n=15) bei 33% Solitär- und bei 53% multiple Knoten fanden (4).

Die in der Literatur (83) beschriebene Meinung, dass sich Malignome meist in solitären Knoten entwickeln und somit das Leitsymptom eines Schilddrüsenmalignoms darstellen, lässt sich so in unserem Patientengut nicht darstellen. Da in Deutschland mehr multinodöse Strumen als solitäre Knoten auftreten könnte man darauf schließen, dass Karzinome in multinodösen Strumen häufiger auftreten (48, 119). Eine Studie an 1116 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen aus einem Gebiet mit mäßigem Iodmangel ergab, dass das führende Symptom des Schilddrüsenkarzinoms bei 40% der Patienten der intrathyreoidale solitäre Knoten war (110).

In unserem Patientengut fanden sich bei 28,5% der Patienten, die sich einem Primäreingriff unterzogen, Solitärknoten, während es bei den Rezidivpatienten nur 2,6% waren.

Zervikale Lymphknotenvergrößerungen fanden sich in o.g. Studie als initiales Symptom häufiger bei Männern (21%) als bei Frauen (10%); dabei waren Lymphknotenvergrößerungen als Symptom des Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten jünger als 40 Jahre dreimal häufiger als bei Patienten älter als 50 Jahre.

Wir fanden bei den Rezidivpatienten in 15,2% und bei den Primärpatienten in 12,9% eine Halslymphknotenschwellung ($p=0,78$). Andere Autoren (78) berichteten über 46 Schilddrüsenkarzinompatienten, von denen 17,4% Halslymphknotenschwellungen aufwiesen. Klinische Symptome wie Heiserkeit aufgrund einer Rekurrensparese waren mit 0,6% sehr selten, wohingegen bei unseren Patienten dieses Symptom bei den Rezidivpatienten mit 6% und bei den Primärpatienten mit 6,7% vertreten war.

4.3 Diagnostik

Die frühzeitige Diagnostik, eine adäquate Therapie und die konsequente Nachsorge sind entscheidend für die gute Prognose des Schilddrüsenkarzinoms. Die meisten Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom können prä- und postoperativ mittels klinischer Untersuchung, Sonografie des Halses, einer I¹³¹-Ganzkörperszintigrafie und der Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) im Serum zur Verlaufskontrolle untersucht und überwacht werden (53).

4.3.1 Sonografie/ Szintigrafie

Die Sonografie des Halses ist ein wertvolles Hilfsmittel, um Rest- und/ oder Rezidivtumoren nach Thyreoidektomien zu identifizieren und um Veränderungen im Bereich der Halslymphknoten festzustellen (100). Die Sonografie zeigt eine hohe Sensitivität zur Lokalisation von Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidiven, wobei Aussagen zur Dignität aufgrund der ungenügenden Spezifität nur eingeschränkt möglich sind.

Frilling et al. (38) konnten in 95,3% der von ihnen untersuchten Patienten maligne Veränderungen mittels Sonografie detektieren. Erstaunlicherweise wurden nur 68,4% unserer Rezidivpatienten mittels Ultraschall untersucht. Bei den Primärpatienten wurden nur 87,5% einer Sonografie des Halses zugeführt ($p=0,005$).

Auch die Schilddrüsenszintigrafie ist ein sehr verbreitetes Verfahren, um maligne Veränderungen im Bereich der Schilddrüse zu identifizieren. Immerhin wurden 68,4% unserer Rezidiv- und 87,8% unserer Primärpatienten mit dieser Methode untersucht. Allerdings trägt dieses Verfahren nur wenig zur Diagnosefindung bei. Ein Malignomausschluss mittels Szintigrafie ist nicht möglich.

Es gibt aber auch Patienten, bei denen Metastasen oder Rezidive nur mit Hilfe anderer bildgebender Verfahren, wie der Computertomografie (CT), dem Magnetresonanztomogramm (MRT), dem Positronenemissionstomogramm (PET) und/ oder der Octreotid- bzw. Skelettszintigrafie dargestellt werden können, da sie trotz erhöhten Thyreoglobulin-Spiegels ein negatives I¹³¹-Szintigramm haben.

Wir konnten zeigen, dass bei den Rezidivpatienten bestimmte Untersuchungen wie das CT ($p=0,02$), das MRT ($p=0,0001$), das PET ($p=0,0001$), die Octreotid- ($p=0,0001$) sowie die Skelettszintigrafie ($0,02$) signifikant häufiger zur Anwendung kamen als bei den primär operierten Patienten. Andererseits wurde neben der Schilddrüsenszintigrafie und –sonografie auch die Tracheazielaufnahme bei den primär operierten Patienten signifikant häufiger durchgeführt wurden als bei den Rezidivpatienten.

4.3.2 I^{131} -Ganzkörperszintigrafie

Die I^{131} -Ganzkörperszintigrafie ist eine sehr spezifische Methode, um gut differenzierte Metastasen oder Rezidive darzustellen. Zeigen Metastasen eine Iodaufnahme, dann spricht das für einen guten Differenzierungsgrad, und die Radioiodtherapie kann begonnen bzw. fortgesetzt werden. Mit zunehmender Entdifferenzierung der Tumorzellen nimmt auch deren Iodspeicherung ab, woraus die relativ niedrige Sensitivität der I^{131} -Ganzkörperszintigrafie ersichtlich wird. 18,9% der Rezidiv- und 6,6% der Primärpatienten unserer Studie wurden mit o.g. Methode untersucht ($p=0,02$). Bei 42,8% ($n=3$) der untersuchten Rezidivpatienten und 11,8% ($n=2$) der untersuchten Primärpatienten fanden sich szintigrafisch Metastasen ($p=0,12$).

4.3.3 PET

Einen besonderen Stellenwert bei der Nachsorge nichtiodspeichender Schilddrüsenmalignome und deren Metastasen nimmt die F-18-Fluorodeoxy-Glukose-Positronenemissionstomografie ein. F-18-FDG stellt den erhöhten Zuckerstoffwechsel innerhalb einer Zelle dar. Tumore mit hoher Proliferationsrate haben einen deutlich erhöhten Energiebedarf, den sie durch eine gesteigerte Glykolyse kompensieren. Das führt dazu, dass vermehrt Glukose in die Zellen aufgenommen wird. Das F-18-FDG-Molekül gelangt über den gleichen Mechanismus wie die Glukose in die Zellen und wird hier phosphoryliert, jedoch nicht weiter metabolisiert. Die F-18-FDG-PET stellt somit den erhöhten Glukosestoffwechsel und damit den Nachweis und die Lokalisation von malignen Tumorgewebe dar (79).

Bei den Rezidivpatienten unserer Studie wurden 39,5% (n=15) mittels PET untersucht, wobei sich bei 33,3% (n=5) Fernmetastasen zeigten. In der Gruppe der Primärpatienten wurden 3,1% der Patienten mittels PET untersucht, wobei sich bei keinem Patienten Fernmetastasen fanden (p=0,12).

Feine et al. (32) haben in einer prospektiven Studie 41 Patienten sowohl mit I^{131} -Ganzkörperszintigrafie als auch mit F-18-FDG-PET untersucht. Sie zeigten, dass in ca. 90% der Fälle die Metastasen entweder I^{131} oder F-18-FDG aufnehmen.

Grünwald et al. (54) verglichen die Ergebnisse von I^{131} -Ganzkörperszintigrafie, F-18-FDG-PET und Tc-99m-Sestamibi Scan. Es konnte gezeigt werden, dass die F-18-FDG-Aufnahme in das Tumorgewebe eher mit Sestamibi korrelierte als mit I^{131} . Insgesamt war die F-18-FDG-PET überlegen.

Zimmer et al. (152) untersuchten acht Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit erhöhten Thyreoglobulin- Spiegeln bzw. erhöhten Calcitonin- Spiegeln mittels PET und CT. Bei vier Patienten fanden sich insgesamt elf suspekte Läsionen, wobei sich drei Patienten einer Rezidivoperation unterzogen. Bei allen drei Patienten wurden pathologische Veränderungen gefunden, was die Wertigkeit der o.g. bildgebenden Verfahren unterstreicht.

Bei 13 Patienten einer anderen Studie, die mittels PET untersucht wurden, fanden sich in 84,6% pathologische Anreicherungen (38).

4.3.4 MRT

54% der von uns untersuchten Rezidivpatienten wurden einer MRT-Diagnostik unterzogen. Bei den Primärpatienten wurden 10,5% mit diesem diagnostischen Verfahren untersucht. Den hohen Stellenwert des Magnetresonanztomogramms zeigen *Ohnishi et al.* (97) in ihrer Arbeit. Sie untersuchten 29 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinomrezidiv. Mittels des MRT konnten 77% der gesicherten Metastasen/ Lokalrezidive festgestellt werden, wohingegen die Thallium-201-Szintigrafie nur 47% der Foci darstellen konnte.

4.3.5 Paraklinik

Nach einer totalen Thyreoidektomie und sich anschließender Radio- Iod- Therapie stehen drei aussagekräftige Parameter zur Verlaufskontrolle zur Verfügung: die I^{131} - Ganzkörperszintigrafie, die Sonografie des Halses und die Thyreoglobulin- Bestimmung. Das Serum- Thyreoglobulin ist der sensitivste und spezifischste Verlaufsparemeter beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. In Einzelfällen, zum Beispiel bei vorhandenen zirkulierenden Anti- Thyreoglobulin- Auto- Antikörpern, steht dieser Parameter jedoch nicht zur Verfügung (100).

Bei den Rezidivpatienten unserer Studie war das Thyreoglobulin in 77,8% der Fälle gegenüber 36,5% bei den primär operierten Patienten erhöht ($p=0,002$). *Frilling et al.* (38) fanden bei 43 Rezidivpatienten in 85,7% einen erhöhten Thyreoglobulinwert.

Andere Autoren verweisen auf eine Kombination mehrerer Verfahren, um einen fraglichen Rezidivtumor zu finden. Im speziellen konnten *Degrossi et al.* (22) zeigen, dass eine Kombination von I^{131} -Szintigrafie und Thyreoglobulin- Bestimmung zu einer Steigerung der Sensitivität auf 95% und der Spezifität auf 98% bzgl. der Detektion von Rezidiven führte.

Die Bestimmung des Thyreoglobulin (Tg) bei Schilddrüsenzellkarzinomen kann wertvolle Informationen im Sinne eines Tumormarkers nach einer totalen Thyreoidektomie liefern.

In der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms steht die Bestimmung der Tumormarker CEA und Calcitonin im Vordergrund. Bei den in der Studie erfassten MTC- Rezidiven fand sich bei allen ein erhöhter Calcitonin- Spiegel. In der Gruppe der Primäroperationen war in 80% der Fälle der Calcitonin- Spiegel erhöht ($p=0,16$). Hier wird die herausragende Bedeutung des Calcitonins in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des medullären Karzinoms ersichtlich.

Gimm et al. (42) konnten zeigen, dass bei Patienten mit erhöhten Calcitonin- Spiegeln nach einer Primäroperation eines MTCs in 94% der Fälle Lymphknotenmetastasen vorlagen, wenn sie nicht entsprechend der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie therapiert wurden. Sie konnten des Weiteren bei über 40% der Patienten, die sich einem Rezidiveingriff wegen eines MTCs unterziehen mussten, Metastasen im oberen Mediastinum finden (43).

Das zeigt, dass der suffizienten Lymphknotendissektion bei der Primäroperation des medullären Karzinoms eine entscheidende Rolle zukommt, da sonst eine hohe Rezidivrate zu erwarten ist, wie auch aus unserer Datenlage ersichtlich wird, da das medulläre Karzinom sehr zeitig lymphogen metastasiert. Die Notwendigkeit einer suffizienten chirurgischen Therapie ist wichtig, da sich das MTC weitestgehend einer Radioiod- Therapie, einer Bestrahlung und/ oder einer Chemotherapie entzieht. *Behr et al.* (6) konnten experimentell einen Effekt von Doxorubicin in Kombination mit Anti-CEA-Antikörpern gegen C-Zellen zeigen.

Persistierende und/ oder Rezidivtumoren werden beim MTC regelmäßig beobachtet (42, 91, 139), da, wie oben bereits erwähnt, eine frühzeitige lymphogene Metastasierung auftritt. Je nach dem, was bildgebende Diagnostik, Calcitonin- Spiegel und Vor-Operation ergeben, wird der Chirurg vor verschiedene Situationen gestellt. Im einfachsten Falle zeigen sowohl die bildgebenden Verfahren als auch der erhöhte Calcitonin- Spiegel das Vorliegen eines Rezidives an, so dass eine Re-Operation ohne Zweifel vorgenommen werden muss.

In Fällen, in denen im CT/ MRT etc. ein Rezidivtumor gesehen wird, jedoch der Calcitonin- Spiegel nicht erhöht ist, sind zwei Varianten möglich. Am häufigsten wird das Tumorgewebe fälschlicherweise mit Narbengewebe verwechselt, oder in sehr seltenen Fällen ist der Rezidivtumor derart entdifferenziert, dass er die Möglichkeit, Calcitonin zu sezernieren bzw. zu synthetisieren, verloren hat.

In diesem Falle sollte eine Feinnadelpunktion vorgenommen werden (46). Erhöhte CEA-Spiegel konnten wir im Gegensatz zu anderen Autoren (13) nicht nachweisen.

4.3.6 Zytologie

Neben der Palpation und der Sonografie ist die ultraschallgezielte Feinnadelaspirationsbiopsie die wesentliche Untersuchung zur präoperativen Dignitätsabklärung suspekter Schilddrüsenknoten (79). Bei den Rezidivpatienten unserer Studie fand sich in 85,7% der Fälle eine suspekta bzw. malignen Zytologie. *Antonelli et al.* (3) untersuchten 63 Patienten mit einem Rezidiv eines Schilddrüsenkarzinoms sonografisch und fanden hierbei 16 suspekta Befunde im Bereich des Halses.

Die Feinnadelaspiration zeigte in zwölf Fällen (75%) einen Tumorbefall. Zehn Patienten (62,5%) hatten zudem einen erhöhten Thyreoglobulin- Spiegel. Auch andere Autoren berichten von der hohen Spezifität der Feinnadelaspirationszytologie. Diese betrug bei der Untersuchung von 43 Rezidivpatienten 95,3% (38).

4.3.7 Fernmetastasen

Die Inzidenz hämatogener Fernmetastasen beträgt beim PTC ca. 5-10%, wohingegen sie beim FTC etwa 15-20% beträgt (20, 120). In unserer Studie fanden sich bei 28,9% der Rezidivpatienten Fernmetastasen. 10,5% dieser Patienten hatten ein FTC, 7,9% ein PTC und 7,9% ein MTC. Bei den Primärpatienten wiesen nur 3% eine Fernmetastasierung auf ($p < 0,0001$), wobei 1,1% ein FTC, 1,1% ein PTC und 0,4% ein MTC hatten.

Coburn et. al (16) berichteten von 74 Rezidivpatienten, von denen 13% Fernmetastasen hatten. Fernmetastasen als Primärsymptom wurden bei 1116 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom nur in 0,8% der Fälle gefunden (110).

Goretzki et al. (51) fanden bei Patienten mit einem PTC in 10% der Fälle Fernmetastasen. Patienten mit einem FTC hatten in 29% der Fälle bereits Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose.

Dass bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, insbesondere beim FTC, am häufigsten Knochenmetastasen auftreten (11), konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht zeigen. Sowohl bei den Rezidivpatienten als auch bei den Primärpatienten fanden sich am häufigsten Lungenmetastasen (15,8% vs. 1,5%).

Im speziellen hatten 50% der FTC- Rezidivpatienten Lungen- und 16,6% Knochenmetastasen. Andere Autoren therapierten 41 Patienten mit Knochenmetastasen, von denen 85,4% ein FTC hatten (150).

Von zwölf Patienten mit funktionell aktiven Metastasen hatten 58,3% isolierte Knochenmetastasen, 11,8% isolierte pulmonale Metastasen und ebenfalls 11,8% sowohl ossäre als auch pulmonale Metastasen (11).

In sehr seltenen Fällen werden auch Hautmetastasen beim Schilddrüsenkarzinom beschrieben (33). In einer Studie mit 1800 Patienten mit einem PTC fanden sich in 100 Fällen im Verlauf der Krankheit Fernmetastasen (5,6%), wobei jedoch nur ein einziges Mal die Haut Sitz der Metastasierung war (0,06%) (24). Andere Autoren beschreiben eine Implantation von Tumorzellen in die Haut entlang des Stichkanals der Feinnadelbiopsie (56, 129). Bei den Patienten unserer Studie sahen wir keine Hautmetastasen.

Trotz der Tatsache, dass eine Lebensverlängerung durch eine chirurgische Entfernung von Fernmetastasen nicht eindeutig nachgewiesen ist, sollte bei isolierten Metastasen stets die operative Resektion angestrebt werden (47, 55). Allein die Möglichkeit, sekundäre Symptome wie pathologische Frakturen, Querschnitt etc. verhindern zu können, spricht für eine Operation (51).

4.4 Therapie

4.4.1 Schilddrüse und Lymphknoten

Das häufigste Resektionsverfahren bei den Rezidiveingriffen unserer Studie war die systematische Lymphadenektomie (47,4%) gefolgt von der Hemithyreoidektomie (13,3%) und der Rest- Thyreoidektomie (10%). Der hohe Anteil an lokoregionären Rezidiven und Lymphknotenmetastasen wird auch von anderen Autoren bestätigt.

Coburn et al. (16) fanden in einer retrospektiven Studie bei 74 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinomrezidiv in 53% der Fälle Lymphknotenmetastasen, in 28% ein Rezidiv im Bereich des Schilddrüsenbettes und in 13% Fernmetastasen.

Eine andere Studie (38) berichtet von 150 Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom, von denen 43 (28,7%) ein Rezidiv entwickelten. Alle Patienten wurden bei der Erstoperation in verschiedenen Kliniken thyreoidectomiert, wobei die Durchführung einer Lymphadenektomie in vielen Fällen nur mangelhaft oder gar nicht dokumentiert wurde (38). Andere konnten zeigen, dass Patienten, die primär thyreoidectomiert und anschließend radioablatiert wurden, in 6,4% ein Rezidiv entwickelten, während bei ausschließlich thyreoidectomierten Patienten in 11% ein Rezidiv auftrat (87).

In der Gruppe der Primäroperationen wurden die totale Thyreoidektomie (44,9%) mit systematischer Lymphknotendissektion (47,9%) am häufigsten vorgenommen wurden. *Grigsby et al.* (53) berichten von 67 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom, die initial zu 84% thyreoidektomiert und zu 16% subtotal reseziert wurden. *De Souza* (19) berichtet über 1224 Operationen an follikulären Karzinomen, wovon bei 60,6% der Patienten eine subtotale Resektion, in 19,1% eine Hemithyreoidektomie und nur in 20,2% der Fälle eine totale Thyreoidektomie vorgenommen wurde.

Shindo et al. (128) führten bei 186 Patienten, von denen 69% ein malignen Schilddrüsentumor aufwiesen, in 68% der Fälle eine Thyreoidektomie durch. 19% der Patienten wurden mit einer Hemithyreoidektomie, 12% der Patienten mit einer subtotalen Resektion therapiert. Bei 230 Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom wurden 81 (35,2%) Thyreoidektomien, 74 (32,2%) Komplettierungsthyreoidektomien, 41 (17,8%) Schilddrüsenteilresektionen und 34 (14,8%) Rezidiveingriffe vorgenommen.

Eine Studie mit 1355 Patienten konnte zeigen, dass eine bilaterale Resektion (total/ „near-total- Thyreoidektomie) vs. unilateraler Resektion nicht nur die 30-Jahre-Rezidiv-Inzidenz senkt (26% vs. 40%; $p < 0,002$), sondern auch die 30-Jahre-Mortalität signifikant reduziert (6% vs. 9%), (85). Diese Resultate werden auch durch *Hay et al.* (59) an 1656 Patienten mit einem PTC bestätigt. Die Inzidenz der Rezidive und die 20-Jahres-Mortalität werden durch das Ausmaß der Erstoperation (bi- vs. unilaterale Resektion) um das Siebenfache (2% vs. 14%) reduziert. Deshalb sollte sorgfältig das gesamte Schilddrüsenengewebe entfernt werden.

Hay et al. (61) beschreiben des Weiteren eine Abhängigkeit der Morbidität der Rezidiveingriffe vom Ausmaß des Primäreingriffs, die bei Reeingriffen zur Entfernung bilateral verbliebener Schilddrüsenreste höher ist als nach initial kompletter Exstirpation des erkrankten Schilddrüsenengewebes.

35% der etwa 12000 prospektiv erfassten Patienten mit einem PTC aus dem „National Cancer Institute“ (NCI) zeigten Lymphknotenmetastasen (41), wobei der Befall der lokoregionären Lymphknoten ein schwacher prognostischer Faktor war. Bei unseren Rezidivpatienten wurde in 47,4% eine zentrale, systematische Lymphknotendissektion vorgenommen, wobei 24,8% der entnommenen Lymphknoten tumorbefallen waren. *Grigsby et al.* (53) fanden bei 31 (41%) von 76 Rezidivpatienten positive Lymphknoten.

Andere Autoren (82) konnten bei 65% der entnommenen Lymphknoten im zervikozentralen Kompartiment einen Tumorbefall nachweisen. Zervikolateral- ipsilateral waren 49% positive Lymphknoten zu finden. Zervikolateral- kontralateral fanden sich 22% und mediastinal 19% positive Lymphknoten. Insgesamt wurden in diesem Falle 93 Patienten mit einem Rezidiv eines medullären Karzinoms untersucht.

Bei unseren Patienten, die sich einer Primäroperation unterzogen, wurde bei 47,9% eine zentrale, systematische Lymphadenektomie durchgeführt. Von den exstirpierten Lymphknoten wiesen jedoch nur 11,2% einen Tumorbefall auf ($p < 0,0001$). *Machens et al.* (82) fanden bei 68 Patienten, die primär wegen eines MTCs operiert wurden, in 34% der Fälle positive Lymphknoten im zentralen und im zervikolateral- ipsilateralen Kompartiment. Zervikolateral- kontralateral und mediastinal fanden sich in 16% bzw. 13% tumorbefallene Lymphknoten. Von 149 Patienten mit einem PTC, wurden bei 56% (32/ 57) der Patienten, die prophylaktisch lymphadenektomiert wurden, positive Lymphknoten identifiziert. Bei ausschließlich therapeutischer Lymphknotenexstirpation in diesem Patientenkollektiv fanden sich in 33% (30/ 92) tumorbefallene Lymphknoten.

Gemsenjäger et al. (40) zeigten, dass Lymphknotenrezidive bei 6% mit therapeutischer und bei 2% mit prophylaktischer Lymphadenektomie ($p = \text{n.s.}$) bzw. bei 0,9% ohne vs. 14% mit positiven Lymphknotenbefall auftraten ($p = 0,0004$).

Dies zeigt, wie wichtig eine prophylaktische und systematische zentrale Lymphadenektomie beim Primäreingriff ist, um okkulte und Mikrometastasen zu eliminieren und zentrale Lymphknotenrezidive zu verhindern (26, 40). Anatomische Untersuchungen konnten auch zeigen, dass die Lymphe der Schilddrüse in den gegenüberliegenden Lappen fließen kann und dass sie nicht nur direkt ins zervikozentrale, sondern auch direkt ins zervikolaterale Kompartiment drainiert (31).

Andere Autoren (21, 52, 146), die lediglich eine therapeutische Lymphadenektomie vornehmen, begründen ihre Vorgehensweise damit, dass okkulte und Mikrometastasen beim FTC selten sind und beim PTC nur selten zu Rezidiven führen (12). *Scheumann et al.* (124) erzielten hingegen mittels prophylaktischer systematischer vs. selektiver Lymphadenektomie bessere Resultate sowohl bzgl. Überleben als auch bezüglich Rezidiven. Die uni- und Multivariatenanalysen von *Gimm* (44, 45) zeigten, dass eine systematische Lymphadenektomie vs. selektiv durchgeführte Lymphadenektomie sowohl die Rezidivrate als auch das Überleben positiv beeinflusst ($p < 0,005$).

Eine japanische Studie mit 2966 Patienten konnte ebenfalls in einer uni- und Multivariatenanalyse signifikante Überlebensvorteile zeigen (95).

Interessant ist auch die Feststellung, dass bereits eine Stadienverschiebung aufgrund verbesserter Diagnostik zu besseren Resultaten sowohl bei pN0- als auch bei pN1-Tumoren führen kann; sog. Will-Rogers-Phänomen (65). Darunter versteht man einen Verschönerungseffekt jeder Therapie, der einfach durch die Zeit zu Stande kommt: Grundlage der Auswertung waren Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, aber ohne Metastasen. Nur: 1980 waren dennoch viele Patienten mit Metastasen in der Auswertung vertreten, man konnte sie damals nur noch nicht so gut erkennen.

Sobald Fernmetastasen vorhanden sind oder ein T4-Tumor vorliegt, wird die Lymphknotendisektion nachrangig (26).

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin wird routinemäßig eine totale Thyreoidektomie mit mindestens zentraler, systematischer Lymphadenektomie sowie eine I¹³¹-Restelimination gefordert. Ausgenommen sind dabei PTC-pT1a N0-Karzinome mit fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (40). Bei diesen kleinen Tumoren werden sogar minimal-invasive Resektionsverfahren beschrieben (43).

4.4.2 Weichteilresektionen; Sterno- und Thorakotomien

Infiltrationen von Strukturen des Halsbereiches beim Schilddrüsenkarzinom werden mit einer Häufigkeit von ca. 4% - 16% angegeben (5, 25, 88). Bei den von uns untersuchten Rezidivpatienten wurden aufgrund von Tumorinvasion Resektionen an Muskulatur (13,2%) und Trachea (5,3%) vorgenommen, wobei Trachearesektionen bei den Rezidivpatienten vs. den Primärpatienten (0,4%) signifikant häufiger vorgenommen wurden ($p=0,04$). Auch andere Autoren (70) berichten von Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen, bei denen der Tumor die Trachea infiltriert. Bei 35% dieser Patienten musste eine Tracheotomie erfolgen, da eine beidseitige Rekurrensparese auftrat. *Dralle et al.* (26) berichten über notwendige Tracheotomien im Rahmen ausgedehnter zervikoviszeraler Eingriffe. Bei 52% der Patienten wurde intraoperativ eine Tracheotomie vorgenommen, wobei in 39% der Fälle diese als protektive Maßnahme im Zusammenhang mit dem ausgedehnten Eingriff vorgenommen wurde und die Tracheostomata wieder verschlossen werden konnten.

Andere Autoren (78) konnten eine sehr ausgeprägte Tumordinvasion bei 46 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom in das umliegende Gewebe zeigen. Bei 45,6% dieser Patienten war die Trachea, bei 41,3% die Muskeln, bei 32,6% der N. laryngeus recurrens, bei 23,9% der Larynx und bei 8,7% der Ösophagus infiltriert, wobei in 9,5%, 89,5% bzw. 86,6% eine vollständige Tumoresektion an den entsprechenden Weichteilen vorgenommen werden konnte. Bei den Patienten, bei denen eine Larynx- bzw. Ösophagusinfiltration vorlag, konnte keiner R0-reseziert werden.

4.5 Postoperative Komplikationen

Neurologische und chirurgisch- nicht-neurologische Komplikationen traten in beiden Gruppen auf, jedoch fand sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied. In der vorliegenden Studie hatte bei den Rezidiven kein Patient eine Infektion, während in der Gruppe der Primärpatienten in 2,3% der Fälle eine Wundinfektion auftrat ($p=1$). Nach Schilddrüsenoperationen wurden Wundinfektionen in bis zu 4,3% und Hämatome bzw. Serome bis zu 6,5% beobachtet (78).

Andere Autoren sehen das Risiko, das zu postoperativen Komplikationen, im speziellen einer Schädigung des Nervus laryngeus recurrens und der Nebenschilddrüsen, führen kann, in einem ausgedehnten Tumor und machen das Ausmaß der Schädigung vom Zeitpunkt der Operation abhängig (Primär- versus Komplettierungsoperation) (27). *Foster* (35) berichtet, dass die Morbidität der Thyreoidektomie im Vergleich mit eingeschränkt radikalen Resektionen höher ist, jedoch vorwiegend infolge einer durchgeführten Lymphknotendissektion. *Sand et al.* (122) hingegen fanden keinen Einfluss des Resektionsausmaßes auf eine Rekurrensparese bzw. einen Hypoparathyreoidismus. Die meisten Autoren bestätigen, dass eine Rezidiv- oder Komplettierungsoperation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Rekurrensparese und/ oder eines Hypoparathyreoidismus verbunden ist (108, 132).

Newman et al. (93) konnten in ihrer multizentrischen Kohortenstudie mit 329 Patienten zeigen, dass kein erhöhtes Risiko für eine passagere bzw. permanente Rekurrensparese bei totaler Thyreoidektomie (11% und 2%) versus subtotaler Resektion (16% und 2%) besteht. Im Gegensatz dazu war das Resektionsausmaß ein großer Risikofaktor für eine Hypokalzämie.

Ein temporärer Hypoparathyreoidismus trat bei 16% der Patienten auf, die subtotal reseziert wurden, wohingegen es bei der totalen Thyreoidektomie bei 44% der Patienten zu dieser Komplikation kam. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus trat in 11% bzw. in 17% der Fälle auf (subtotal vs. total).

Goretzki et al. (49) fanden ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Rekurrensparese bei einem Komplettierungs-/ Rezidiveingriff, jedoch kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Hypoparathyreoidismus.

Wir konnten bei den von uns untersuchten Patienten zeigen, dass es keine Unterschiede bezüglich des Auftretens postoperativer Komplikationen zwischen Rezidivpatienten und primär operierten Patienten gab.

In anderen Studien variieren die Werte zwischen einer gleichen Inzidenz und einem fünffach höheren Risiko für die Thyreoidektomien (9, 35). *Salvesen et al.* (121) fanden keine Unterschiede für das Auftreten postoperativer Komplikationen zwischen Primär- und Rezidiveingriffen bei 211 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren (1, 116) und unserer Studie überein. Passagere oder bleibende Schäden des Nervus laryngeus recurrens und/ oder permanenter Hypoparathyreoidismus waren nicht statistisch mit dem Resektionsausmaß korreliert.

Komplikationen wie die Rekurrensparese und der Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren werden in den nachfolgenden Kapiteln analysiert.

4.5.1 Resektionsausmaß und Rekurrensparese

Die Rekurrensparese ist eine spezifische Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie. Einen zentralen Punkt bei Operationen an der Schilddrüse nimmt daher die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens ein. Bis zum Jahre 1938 war man im Allgemeinen der Ansicht, dass es besser sei, dem Nerven „aus dem Wege zu gehen“, um ihn zu schonen (154).

Erst als *Lahey* (80) 1938 zeigte, dass durch eine konsequente Darstellung des Nerven die Rate an Rekurrensparesen auf 0,3% gesenkt werden konnte, kam eine Diskussion auf, ob der Nerv nun dargestellt werden sollte oder nicht. Zum heutigen Zeitpunkt ist die Frage geklärt, dass der Nerv dargestellt werden soll (134).

Letztendlich ist eine postoperative Laryngoskopie für den endgültigen Befund einer Rekurrensparese entscheidend, die bei einer bestehenden Parese sogar mehrfach wiederholt werden muss. Des weiteren sollte das persönliche Wohlbefinden des Patienten nicht außer acht gelassen werden. So stellte *Pimpl* (102) fest, dass ein hoher Prozentsatz (83%) an Patienten trotz einer permanenten Rekurrensparese mit ihrer Stimmqualität zufrieden waren. Trotz dieser Aussage gilt der Schonung des Nerven oberste Priorität.

Die Zeitspanne, nach der man von einer permanenten Parese des Nervus laryngeus recurrens spricht, variiert in der Literatur zwischen 3 Monaten und einem Jahr (102). Es wird aber auch von Spontanremissionen berichtet, die nach anderthalb Jahren eingetreten sind (123).

Das in den letzten Jahren eingeführte intraoperative Neuromonitoring mit Mikrodissektion zur Identifikation des Nerven bringt eine noch größere Sicherheit und damit auch Risikominderung von postoperativen Rekurrensparesen.

Pezzullo et al. (101) berichten über eine transiente Pareserate von 8,5% und einer permanenten Pareserate von 2,8% bei 35 durchgeführten Komplettierungsthyreoidektomien. *Zornig et al.* (154) fanden bei 92 Eingriffen wegen maligner Schilddrüsentumoren in 8,7% der Fälle passagere Rekurrensparesen, von denen 5,4% permanent blieben. Andere Autoren (147) berichten über drei permanente Paresen (6,5%) bei 46 durchgeführten „near total“-Thyreoidektomien. Bei 17 Patienten (= 21 nerves at risk), die wegen eines malignen Strumarezidives operiert wurden (141), fanden sich drei passagere (14,3%) und zwei permanente (9,5%) Paresen des N. laryngeus recurrens. Andere fanden bei 1224 Operationen wegen eines follikulären Karzinoms 18 (1,47%) einseitige permanente Rekurrensläsionen (19). *Shindo et al.* (128) berichten über 2,1% passagere und 0,9% permanente Paresen bei 186 thyreoidektomierten Patienten.

Kritiker der totalen Thyreoidektomie sagen, dass eine ausgedehnte bilaterale Resektion eine erhöhte Morbidität mit sich bringe (131). Andere Autoren konnten jedoch an über 3200 Schilddrüsenoperationen mit 4395 „nerves at risk“ zeigen, dass die Thyreoidektomie mit konsequenter Darstellung des Nerven vs. Strumaresektion signifikant weniger Rekurrensparesen (0,7% vs. 2,7%) verursacht (127). In einer anderen Untersuchung betrug nach 81 als Ersteingriff durchgeführten Thyreoidektomien die transiente Rekurrenspareserate 13,5%, wobei bei zwei (2,5%) Patienten eine permanente Parese resultierte (143).

Von 34 Patienten, die acht Tage bis drei Monate nach dem Ersteingriff restthyreoidektomiert wurden, entwickelten immerhin 20,5% eine passagere Rekurrensparese. Wurde die Restthyreoidektomie nach mehr als drei Monaten durchgeführt, so lag die Rate an passageren Paresen bei 5,2%.

Die Verletzung des Nerven soll von Art und Größe der operierten Schilddrüse, von der Operationstechnik und damit von der Qualifikation des Operateurs sowie von der Darstellung bzw. der Nicht-Darstellung des Nerven abhängen. Durch die makroskopische Darstellung des Nerven soll eine offensichtliche Durchtrennung vermieden werden. Dennoch müssen auch andere Gefahrenquellen in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen zum Beispiel Wundödeme und –hämatome sowie eine unsachgemäß eingesetzte Diathermie, die den Nerven schädigen bzw. beeinträchtigen können (66, 154). Schon *Kocher* (77) zeigte, dass eine Darstellung des Nervus recurrens nicht zwangsweise mit einem erhöhten Verletzungsrisiko des Nerven einhergehen muss, was im nachhinein noch andere Studien veranschaulichen konnten (23, 52, 80, 113, 154). *Jatzko* (71) konnte in einer Literaturübersicht darstellen, dass mit einer routinemäßigen Darstellung des Nerven eine Verringerung der Pareserate zu erreichen ist. Andere Autoren (68, 84, 114, 115), die sich gegen eine konsequente Darstellung des Nervus recurrens aussprechen haben zwar auch rückläufige Pareseraten zu verzeichnen, liegen aber prozentual höher als diejenigen, die den Nerv regelrecht darstellen, so dass man zu dem Schluss kommen kann, dass der Nervus recurrens bei einer totalen Thyreoidektomie bzw. einer Hemithyreoidektomie grundsätzlich dargestellt werden sollte. In sehr seltenen Fällen kann eine Verletzungen des Nervus recurrens auch durch eine Intubation verursacht werden (39).

Nachfolgend werden die Ergebnisse unserer Multicenterstudie mit Untersuchungen aus jüngster Zeit verglichen (*Tabelle 23*). Während wir ausschließlich Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinomrezidiv untersuchten, beziehen sich die Daten anderer Autoren unter anderem auch auf Eingriffe an der benignen Struma¹⁾ sowie auf Primäroperationen beim Schilddrüsenkarzinom.

Tab. 23: Literaturübersicht der Rekurrensparesen nach Schilddrüsenoperationen* „nerves at risk“ (Eingriffe an maligner⁺), Eingriffe an benigner Struma⁺⁺)

Autoren	Jahr	n	Rekurrensparesen	
			transiente%	permanente%
Zornig ^{+) ++)} (154)	1989	92	8,7	5,4
Carditello (14) ⁺⁺⁾	1990	1298	0,1	0,5
Wey ^{+))} (147)	1991	46	-	6,5
Pimpl ^{+) ++)} (102)	1992	163*	0,6	0,6
Harris ^{+) ++)} (58)	1992	114	4,4	0,9
Wagner ^{+) ++)} (142)	1994	1026	3,5	2,4
Goretzki ⁺⁺⁾ (50)	1994	1405	2,8	0,9
Shindo ^{+) ++)} (128)	1995	186	2,1	0,9
Zoll ^{+) ++)} (153)	1995	2111*	2,2	0,5
Pezzullo ^{+))} (101)	1997	131	8,5	2,8
Bergamaschi ^{+))} (7)	1998	87	6,9	0
Hundahl ^{+))} (69)	2000	5584	-	2,7
Jung ^{+) ++)} (73)	2000	21*	14,3	9,5
Walgenbach ^{+))} (143)	2002	81	13,5	2,5
Thomusch ^{+))} (135)	1998	461*	5,6	3,2
eigene ^{+))}		49*	4,3	2,0

Wir fanden bei unseren Rezidivpatienten in 10,5% eine transiente und in 7,9% eine permanente Rekurrensparese. Die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens hat in unserem Studienkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die permanente Pareserate. Dies gilt sowohl innerhalb der Gruppe der Rezidive (passager: $p=0,4$; permanent: $p=0,28$) als auch in der Gruppe der Primäroperationen (passager: $p=0,7$; permanent: $p=0,11$). Untersucht man den Einfluss der Darstellung des Nervus laryngeus recurrens bei allen Malignompatienten, dann stellt sich dar, dass bei der passageren Rekurrensläsion der Einfluss der Darstellung des Nerven gerade nicht signifikant ist ($p=0,06$); permanent: $p=0,53$. In unserem Studienkollektiv fanden wir bei den Rezidivpatienten eine permanente Pareserate von 7,9%, bei den Primäroperationen von 6,5%.

4.5.2 Resektionsausmaß und Hypokalzämie

Eine Dysfunktion der Epithelkörperchen gehört zu den typischen Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen, wobei ein permanenter Hypoparathyreoidismus bei sorgfältiger Operationstechnik selten ist, insbesondere dann, wenn intraoperativ mehrere Epithelkörperchen identifiziert und ggf. reimplantiert wurden (89).

Wir beobachteten nach 38 Rezidivoperationen in 7,9% eine permanente Hypokalzämie. Nach 263 Primäroperationen lag die Rate eines permanenten Hypoparathyreoidismus bei 6,8% ($p=0,73$).

Ein Vergleich mit anderen Studien gestaltete sich schwierig, da verschiedene Autoren unterschiedliche Ausgangskriterien nutzen. Normwerte, Dauer und Symptome werden meist nur mangelhaft dokumentiert, so dass es besonders bei der transienten Hypokalzämie zu Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit kommt. Hinzu kommt, dass nicht alle Patienten, die laborchemisch eine Hypokalzämie haben auch Symptome dieser zeigen. In unserem Fall wurde eine Hypokalzämie als solche gewertet, wenn über einen größeren Zeitraum als sechs Monate eine Kalzium- oder Vitamin D-Gabe erfolgen musste.

Meyer *et al.* (89) unterscheiden eine postoperative, symptomatische Hypokalzämie mit erniedrigtem Serumkalzium und klinischen Symptomen (Parästhesien, Tetanie) von einem transienten Hypoparathyreoidismus mit erniedrigtem Kalzium- und Parathormonspiegel mit klinischen Symptomen bis zu sechs Monaten postoperativ und einem permanenten Hypoparathyreoidismus mit erniedrigtem Kalzium- und Parathormonspiegel und klinischen Symptomen länger als sechs Monate postoperativ. Andere Autoren verweisen auf einen multifaktoriellen Entstehungsweg der Hypokalzämie (26). Andere Autoren legen Grenzwerte für die Serumwerte des Kalziums fest (146). Auch der Zeitrahmen, der zur Festlegung einer permanenten Störung dient, reicht in der Literatur von 14 Tagen bis zu sechs Monaten.

Die Inzidenz eines permanenten Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie bei malignen und benignen Schilddrüsenerkrankungen wird in der Literatur zwischen 0,1% und 32% angegeben, bei ausschließlich Malignomen reicht sie von 3% bis 32% (35, 57, 60, 149, 144, 137, 86, 15, 125, 136), wobei die Publikationen aus jüngerer Zeit eine Inzidenz von unter 10% zeigen (144, 137, 136). Eine Ausnahme bildet dabei die Arbeit von Khoo *et al.* (75), der von einer permanenten Hypoparathyreoidismus- Rate von 50% berichtet.

Thomusch *et al.* (133) konnten in einer großen prospektiven Studie Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypokalzämie zeigen. Dabei waren unter anderem das Resektionsausmaß und das Vorhandensein eines Rezidives mit einem 1,8- bzw. 1,9fachen Risiko verbunden. Auch andere Autoren (89) zeigten in einer uni- und multivariaten Analyse Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen symptomatischen Hypokalzämie. Bei einer malignen Schilddrüsenerkrankung zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko, eine postoperative symptomatische Hypokalzämie zu entwickeln ($p=0,003$), wobei drei von sechs dieser Patienten neben der standardmäßigen Lymphadenektomie im zentralen Kompartiment auch eine beidseitige neck- dissektion erhielten. In der univariaten Analyse erwiesen sich die zugrunde liegende Schilddrüsenerkrankung, die Operationsmethode, die Entfernung sowie die Identifikation bzw. die Reimplantation von Epithelkörperchen, in der multivariaten Analyse die Operationsmethode (Thyreoidektomie: relatives Risiko 6,9) und die Entfernung von Epithelkörperchen (relatives Risiko 23,9) als signifikante Risikofaktoren ($p<0,05$).

Hundahl et al. (69) berichten von unterschiedlichen Hypokalzämie- Raten in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß. Die Rate bei der „near total“- Thyreoidektomie lag bei 6,2% und reichte bis zu 14,2% bei der Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion.

Pisanu et al. (103) untersuchten von 1998 bis 2001 in ihrer retrospektiven Studie 310 Patienten, die sich einer totalen Thyreoidektomie unterziehen mussten, und fanden in 11,9% einen transienten und in 0,9% einen permanenten Hypoparathyreoidismus.

Es gibt Autoren, die einer totalen Thyreoidektomie skeptisch gegenüberstehen, da eine ausgedehnte bilaterale Resektion eine erhöhte Morbidität mit sich bringen soll (131). Andere konnten jedoch an über 3200 Schilddrüsenoperationen zeigen, dass die Thyreoidektomie vs. Strumaresektion signifikant weniger einen Hypoparathyreoidismus (1,0 % vs. 3,6%) verursacht (127). *Walgenbach et al.* (143) fanden nach 20 Komplettierungseingriffen in zwei Fällen (10%) einen permanenten Hypoparathyreoidismus sowie einen (1,85%) permanenten Hypoparathyreoidismus nach 54 bilateralen Nachresektionen.

Pezzullo et al. (101) berichten von 35 Komplettierungsthyreoidektomien mit einer transienten Hypokalzämierate von 5,6%, woraus 2,8% permanente Hypokalzämien resultierten.

Hauptursache sind i.d.R. direkte Verletzungen der Epithelkörperchen bzw. eine Schädigung dieser durch eine Unterbrechung der Blutzufuhr, wie sie bei einer Ligatur der Arteria thyroidea inferior hervorgerufen werden kann (118).

Wir fanden in unserer Studie keine Unterschiede bzgl. des Auftretens einer Hypokalzämie in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß bei Rezidiv- versus Primäreingriffen, jedoch konnten wir zeigen, dass bei allen Patienten die Lymphadenektomie einen Einfluss auf das Auftreten sowohl eines transienten als auch permanenten Hypoparathyreoidismus hat ($p=0,011$; $p=0,014$).

4.5.3 Einfluss des pT- Stadiums auf Komplikationen

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem PTC im Stadium pT1/2 bzw. pT3/4, bei denen primär keine Lymphadenektomie im lateralen Kompartiment vorgenommen wurde, in 16% bzw. in 52% ein Rezidiv entwickelten, während bei den Patienten, die lymphadenektomiert wurden in 9% bzw. 35% ein Rezidiv auftrat. *Goretzki et al.* (51) berichten auch von Patienten mit einem FTC im Stadium pT1/2 bzw. pT3/4, bei denen primär keine Lymphadenektomie im lateralen Kompartiment vorgenommen wurde. Sie entwickelten in 21% bzw. in 54% ein Rezidiv, während bei den Patienten, die lymphadenektomiert wurden in 14% bzw. 18% ($p=0,04$) ein Rezidiv auftrat.

Robie et al. (117) konnten in seiner retrospektiven Studie mit 126 Patienten feststellen, dass das pT4-Stadium einen signifikanten Einfluss ($p<0,022$) auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen hat. Diese Ergebnisse konnten auch *Ishihara et al.* bestätigen (70).

Wir können die o.g. Erfahrungen/ Ergebnisse in unserer Studie teilweise bestätigen und stellen signifikante Unterschiede zwischen pT1-3 und pT4-Tumoren in der Gruppe der Rezidive fest. Während es bei Rezidivpatienten im Stadium pT1-3 signifikant häufiger zur Ausbildung eines permanenten Hypoparathyreoidismus kam, so fand sich bei pT4-Rezidivpatienten signifikant häufiger eine passagere Rekurrensparese. Bei der Anzahl durchgeführter Tracheotomien gab es keine Unterschiede.

4.5.4 Einfluss der Lymphadenektomie auf Komplikationen

Die Lymphadenektomie ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen bei der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Leider ist die Morbidität der Lymphadenektomie bisher in der Literatur kaum dokumentiert. Die klassische Neck- Dissektion bei Malignomen der übrigen Kopf- Hals- Tumoren schließt das zerviko- zentrale Kompartiment nicht mit ein. Andererseits ist die klassische Neck- Dissektion viel radikaler und geprägt durch die aggressive Tumorbilogie der HNO- Karzinome, so dass eine erhöhte Rekurrensparese- und Hypokalzämie akzeptiert werden (27).

Hundahl et al. konnten in ihrer prospektiven Kohortenstudie mit 5583 Patienten ein erhöhtes Risiko für Atemwegsprobleme, Blutungen, transiente Hypokalzämien und Schädigungen des Nervus laryngeus recurrens nach Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion zeigen (69).

Khoo et al. (75) berichten von hohen Raten eines transienten bzw. permanenten Hypoparathyreoidismus. Von 30 Patienten, die wegen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden, hatten 70% einen transienten und 50% entwickelten einen permanenten Hypoparathyreoidismus. Bei all diesen Patienten wurde eine mediastinale Lymphadenektomie vorgenommen.

Bei *Scollo et al.* (126) entwickelten 4% der Patienten mit einem medullären Karzinom nach erfolgter zentraler und bilateraler Lymphadenektomie einen permanenten Hypoparathyreoidismus und 5% eine permanente Rekurrensparese.

Henry et al. fanden nach zentraler Lymphknotendissektion kein erhöhtes Vorkommen von Schädigungen des Nervus laryngeus recurrens, jedoch entwickelten Patienten häufiger einen Hypoparathyreoidismus, insbesondere in der frühen postoperativen Phase (62). Dies führten sie auf eine insuffiziente Blutversorgung der Nebenschilddrüsen nach der ausgedehnten Lymphknotendissektion zurück.

Pisanu et al. (103) berichten ebenfalls über das Auftreten eines permanenten Hypoparathyreoidismus im Zusammenhang mit einer Neck-Dissektion. Unter 310 retrospektiv untersuchten Patientendaten fanden sich drei Patienten mit einem permanenten Hypoparathyreoidismus, wobei diese Patienten im Rahmen einer Thyreoidektomie lymphadenektomiert wurden.

Musacchio et al. (92) verglichen die Inzidenz chirurgischer Komplikationen beim sog. „berry picking“ vs. Neck-Dissektion. Dabei konnten sie zeigen, dass 44% der Patienten beim „berry picking“ und 19% der Patienten bei der Neck-Dissektion chirurgische Komplikationen erlitten.

Bei 1/ 77 (1,3%) Patienten mit Lymphadenektomie und bei 3/ 187 (1,6%) Patienten ohne Lymphadenektomie trat eine permanente Rekurrensläsion auf. Ein (1,3%) mit bzw. vier (2,1%) Patienten ohne Lymphadenektomie hatten einen permanenten Hypoparathyreoidismus (40).

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die Lymphknotendissektion ein Risikofaktor für die Entwicklung einer passageren und permanenten Hypokalzämie, für das Auftreten eines Horner- Syndroms und für das Notwendigwerden einer Reoperation bei allen Karzinompatienten war.

5. Zusammenfassung

Anhand von 301 Patienten, die im Jahre 1998 im Rahmen einer multizentrischen Studie an einem Schilddrüsenkarzinom operiert wurden, wurde die Bedeutung des Resektionsausmaßes für die chirurgische Komplikationsrate bei Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinomrezidiv untersucht. Insgesamt fanden sich 38 Rezidivpatienten, die bei der Voroperation R0-reseziert wurden und bei denen der Abstand zwischen Voroperation und Rezidivoperation mehr als sechs Monate betrug.

Die häufigsten chirurgisch/ chirurgisch- neurologischen Komplikationen bei den Rezidivoperationen waren der passagere Hypoparathyreoidismus (13,2%), die transiente Rekurrensparese (10,5%), die permanente Rekurrensparese (7,9%) und der permanente Hypoparathyreoidismus (6,6%). Bei den Patienten, die primär operiert wurden, wurden der passagere Hypoparathyreoidismus (17,9%), die transiente Rekurrensparese (12,2%), der permanente Hypoparathyreoidismus (6,8%) und die permanente Rekurrensparese (6,5%) am häufigsten beobachtet.

Wir konnten in unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen bei Rezidiv- versus Primäreingriffen finden, unabhängig vom Resektionsausmaß. Die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens hatte sowohl innerhalb der Gruppe der Rezidive ($p=0,28$) als auch in der Gruppe der Primäreingriffe ($p=0,11$) keinen signifikanten Einfluss auf die permanente Pareserate. Bei der Untersuchung aller Malignompatienten fand sich gerade kein statistisch signifikanter Einfluss der Darstellung des Nerven auf die permanente Pareserate ($p=0,06$). Wir konnten zeigen, dass die Lymphknotendissektion ein Risikofaktor für die Entwicklung einer passageren ($p=0,011$) und permanenten ($p=0,014$) Hypoparathyreoidismus, für das Auftreten eines Horner- Syndroms ($p=0,05$) und für das Notwendigwerden einer Reoperation ($p=0,028$) bei allen Tumorpatienten war. Bei Rezidivpatienten mit einem pT4-Tumor wurde postoperativ signifikant häufiger eine passagere Rekurrensparese diagnostiziert ($p<0,05$), während bei pT1-3-Rezidiven signifikant häufiger ein permanenter Hypoparathyreoidismus ($p<0,05$) auftrat.

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung im Jahre 1998 und die Jahre zuvor wurde noch nicht in allen Krankenhäusern entsprechend der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Chirurgie operiert, weil bei 10% der Rezidivpatienten noch eine Rest- Thyreoidektomie und bei 47,4% eine systematische Lymphadenektomie vorgenommen werden musste.

6. Literaturverzeichnis

1. Agarwal A, Mishra SK: Completion total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Aust N Z J Surg* 66 (1996) 358-60
2. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO et al.: Incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1985. *APMIS* 98 (6) (1990) 549-58
3. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M et al.: Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid* 5 (1995) 25-8
4. Arici C, Erdogan O, Altunbas H et al.: Differentiated Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. *Horm Res* 57 (2002) 153-6
5. Batsakis J: Laryngeal involvement by thyroid disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96 (1987) 718-9
6. Behr TM, Wulst E, Radetzky S et al.: Improved treatment of medullary thyroid cancer in a nude mouse model by combined radioimmunochemotherapy : doxorubicin potentiates the therapeutic efficacy of radiolabeled antibodies in a radioresistant tumor type. *Cancer Res* 57 (1997) 5309-19
7. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J: Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 176 (1) 71-5
8. Block B, Spiegel J, Chami R: The treatment of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 23 (1990) 403-11
9. Boeckl O et al. : Wann Lappenteilresektion, wann Hemithyreoidektomie bei der Operation des isolierten Schilddrüsenknotens? *Langenbecks Arch Chir*, 375: 318-23
10. Bondeson L, Ljungberg O: Occult papillary thyroid carcinoma in the young and the aged. *Cancer* 53 (1984) 1790-2
11. Brauckhoff M, Dorsch K; Hädecke J et al.: Multimodales Therapiekonzept bei metastasiertem folliculären Schilddrüsenkarzinom mit Hyperthyreose. *Chirurg* 72 (2001) 37-42
12. Buhr HJ, Mann B: Thyreoidektomie und Lymphadenektomie. *Chirurg* 70 (1999) 987-98
13. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N et al.: Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 53 (1984) 278-85
14. Carditello A: Nodular thyreopathies. Results of 1300 operations. *J Chir (Paris)* 127 (6-7) (1990) 330-3
15. Clark OH: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 196 (1982) 361-370
16. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ: Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). *Ann Surg* 219 (6) (1994) 587-93

17. Correa P, Chen VW: Endocrine gland cancer. *Cancer* 75 (1995) 338-52
18. De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AM et al.: Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 112 (1992) 734-7
19. de Souza FM: Role of subtotal thyroidectomy in the management of the follicular neoplasm of the thyroid. *Laryngoscope* 103 May (1993) 477-93
20. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M et al.: Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71 (1990) 414-24
21. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH et al.: Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 18 (1994) 123-30
22. Degrossi OJ, Rozados IB, Damilano S et al.: Serum thyroglobulin and whole-body scanning as markers in the follow-up of differentiated thyroid carcinomas. *Medicina* 51 (1991) 291-5
23. Delbridge L, Reeve TS, Khadra M et al.: Total thyroidectomy: the technique of capsular dissection. *Aust N Z J Surg* 92 (1992) 96-9
24. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstrahl EJ et al.: Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 80 (1995) 2041-45
25. Djalilian M, Beahrs OH, Devine KD et al.: Intraluminal involvement of the larynx and trachea by thyroid cancer. *Am J Surg* 128 (1974) 500-4
26. Dralle H et al.: Das medulläre Schilddrüsenkarzinom – eine Systemerkrankung? Ergebnisse der Metastasendiagnostik und systematischen Lymphadenektomie bei 100 Patienten. In Pimpl W et al. (Hrsg.): *Struma maligna*. Berlin, Springer, 1993, S. 259-70
27. Dralle H, Gimm O: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67 (1996) 788-806
28. Dralle H: Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* Sep (2002) 1073-5
29. Dralle H: Operationsindikationen und operative Verfahrenswahl bei Schilddrüsenkrankheiten. *Internist* 29 (1988) 570-6
30. Droese M, Schicha H: Aspirationszytologie der Schilddrüse. *Internist* 28 (1987) 542-9
31. Eickhoff W, Herberhold C: *Die Lymphbahnen der menschlichen Schilddrüse*. Springer, 1968, Berlin Heidelberg New York
32. Feine U, Lizenmayer R, Hanke JP: Fluorine-18-FDG and iodine-131 uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 37 (1996) 1468-72
33. Fistarol SK: Haut und Haar, Markerorgane für Schilddrüsenerkrankungen. *Praxis* 91 (2002) 1019-28

34. Foitzik T: Systematik und Epidemiologie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen. In: Buhr HJ, Runkel N (Hrsg.): Operationskurs Schilddrüse. Blackwell Wissenschaftsverlag, 1996, S. 1-15
35. Foster RS jr.: Morbidity and mortality after thyroidectomy. Surg Gynecol Obstet 146 (1978) 423-9
36. Freitag Th, Baier A, Dewitz D: Alters- und Geschlechtsverteilung beim primären Schilddrüsenmalignom in Abhängigkeit vom Tumortyp. Zentralbl Chir 124 (1999) 331-5
37. Frick Th., Largiader F.: Perioperative Komplikationen von Schilddrüsen-eingriffen. Langenbecks Arch Chir 376 (1991) 291-4
38. Frilling A, Görges R, Tecklenborg K et al.: Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. Surgery Vol. 128 No. 6 (2000) 1067-74
39. Gabriel P, Chilla R: Dysphonie nach Strumektomie. Chirurg 49 (1978) 567-71
40. Gemenjäger E et al.: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Chirurg 73 (2002) 38-45
41. Gilliland FD, Hund WC, Morris DM et al. : Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. Cancer Feb 1, 79 (3) (1997) 564-73
42. Gimm O, Dralle H: Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: Is a tumor stage-oriented approach justified? Surgery 122, Vol. 6 (1997) 1124-31
43. Gimm O, Ukkat J, Dralle H: Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. World J Surg 22 (1998) 562-8
44. Gimm O: Das pT4-Stadium beim papillären Schilddrüsenkarzinom: eine eigene Prognoseentität. In: Reihwein D, Weinheimer B (Hrsg.), 1994
45. Gimm O: Die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom und deren chirurgische Therapie. Dissertation, 1994, Hannover
46. Gimm O: Thyroid Cancer. Cancer letters 163 (2001) 143-56
47. Goretzki PE, Dotzenrath C, Witte J et al.: Struma maligna. Onkologe 91 (1999) 104
48. Goretzki PE, Lyons J, Stacy-Phillips S: Mutational activation of ras and gsp oncogenes in differentiated cancer and their biological implications. World J Surg 16 (1992) 576
49. Goretzki PE, Witte J, Röher HD: Chirurgie der gutartigen Struma. Klinikarzt 6 (1994) 23
50. Goretzki PE, Simon D, Frilling A et al.: Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. Br J Surg 80 (8) (1993) 1009-12

51. Goretzki PE, Witte J: Wann ist die totale Thyreoidektomie angezeigt? Beim Schilddrüsenkarzinom gilt: Radikalität je nach Befund. MMW Fortschr Med 143 (2001) 8-10
52. Gough IR: Total thyroidectomy: Indications, technique and training. Aust. N. Z. J. Surg. 62 (1992) 87-9
53. Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA: Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. Cancer Vol. 85 No. 4 (1999) 945-51
54. Grünwald F, Menzel C, Bender H et al.: Comparison of 18-FDG-PET with 131-iodine and 99m Tc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. Thyroid 7 (1997) 327-35
55. Haas NP, Melcher I, Peine R: Die stabilitätsgefährdenden Metastasen. Chirurg 70 (1999) 1415
56. Hales MS; Hsu FS: Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy. Acta Cytol 34 (1990) 801-4
57. Harness JK, Fung L, Thompson NW et al.: Total thyroidectomy: complications and techniques. World J Surg 10 (1986) 781-6
58. Harris SC: Thyroid and parathyroid surgical complications. Am J Surg 163 (5) (1992) 476-8
59. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ et al.: Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery 124 (1998) 958-66
60. Hay ID, Grant CS, Taylor WF et al.: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 102 (1987) 1088-95
61. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA et al.: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. Surgery 112 (1992) 1139-47
62. Henry JF, Gramatica L, Denzot A et al.: Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Surg 383 (1998) 167-9
63. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds: TNM-Supplement 1993 – A commentary on uniform use. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo
64. Hermanek P, Sobin LH, editors. UICC: International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours. 4th fully rev. ed. Berlin: Springer-Verlag; 1992
65. Hermanek P: Will- Rogers- Phänomen – Fakt oder Fiktion? Chirurg 67 (1996) 769
66. Hermann M, Keminger K, Kober F et al: Risikofaktoren der Rekurrensparese. Chirurg 62 (1991) 182-8
67. Hesselbarth N, Eidner Th, Hesse J et al.: Diarrhö als Erstmanifestation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Med Klin 95, Nr. 11 (2000) 638-41

68. Horch R, Dahl HD, Jaeger K et al: Zur Häufigkeit der Rekurrensparese nach Schilddrüsenoperationen. Zentralbl Chir 114 (1989) 577-82
69. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP et al.: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. Cancer 89 (2000) 202-17
70. Ishihara T, Kobayashi K, Kikuchi K et al.: Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma invading the trachea. J Thorac Cardiovasc Surg 102 (1991) 717-20
71. Jatzko GR, Lisborg PH, Müller MG et al: Recurrent nerve palsy after thyroid operations- Principal nerve identification and a literature review. Surgery 115 (1994) 139-144
72. Joseph U, Schmidt JA, Ehlenz K et al.: Jodinduzierte Hyperthyreose bei metastasiertem Schilddrüsenkarzinom. Dtsch Med Wochenschr 119 (1994) 1573-8
73. Jung H, Schlager B: Rekurrensparesen nach Strumektomien. Laryngo-Rhino-Otol 79 (2000) 297-303
74. Junginger Th et al.: Die chirurgische Therapie der Struma maligna. Ärzteblatt Rheinland-Pfalz 5 (1993) 185-8
75. Khoo ML, Freeman JL: Transcervical superior mediastinal lymphadenectomy in the management of papillary thyroid carcinoma. Head Neck 25 (1) (2003) 10-14
76. Kittel G, Peterhans J: Stimmlippenparesen nach Strumektomien. Sprache-Stimme-Gehör 9 (1985) 65-70
77. Kocher TH: Chirurgische Operationslehre. 5. Auflage 1907, Fischer, Jena
78. Kowalski LP, Filho JG: Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. Head Neck 24 (2002) 340-4
79. Kumnig G: Stellenwert der F-18-Fluorodeoxy-Glukose-Positronen-emissionstomographie beim Schilddrüsenkarzinom. Wien Med Wschr 152 (2002) 280-5
80. Lahey FH: Routine Dissection and demonstration of recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. Surg Gynecol Obstet 66 (1938) 775
81. Lennquist S: Surgical strategy in thyroid carcinoma: A clinical review. Acta Chir Scand 152 (1986) 321-38
82. Machens A, Hinze R, Thomusch O et al.: Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. World J Surg Jan (2002) 22-8
83. Mann K: Schilddrüsenkarzinome. In: Wilmanns W (Hrsg.): Internistische Onkologie. Stuttgart Thieme, 1994, S. 600-10
84. Martensson H, Terins J: Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nervs at risk. Arch Surg 120 (1985) 475-7
85. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 97 (1994) 418-28

86. Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE: Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 56 (1977) 171-96
87. Mazzaferri EL, Young RL: Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 70 (1981) 511-8
88. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB et al.: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clinic Proc* 61 (1986) 978-96
89. Meyer Th, Merkel S, Radespiel- Troeger M et al.: Störungen des Kalziumstoffwechsels nach Schilddrüsenresektionen. Eine Analyse wesentlicher Einflussfaktoren. *Zentralblatt Chir* 127 (2002) 429-34
90. Miller W et al.: Qualitätssicherung in der Strumachirurgie am Parameter der Pareserate. *Chirurg* 66 (1995) 1210-14
91. Moley JF, Dilley WG, DeBenedetti MK: Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 225 (1997) 734-43
92. Musacchio MJ, Kim AW, Vijungco JD et al.: Greater local recurrence occurs with "berry picking" than neck dissection in thyroid cancer. *Am Surg* 69 (3) (2003) 191-6; discussion 196-7
93. Newman KD, Black T, Heller G et al.: Differentiated thyroid cancer : Determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis. *Ann Surg* 227 (1998) 533-41
94. Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H: Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg* 18 (1994) 522-7
95. Noguchi M, Kumaki T, Taniya T et al. : Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer: a multivariate analysis of 218 cases. *Int Surg* Oct-Dec;75(4) (1990) 220-4
96. Nutz V, Larena-Avellaneda A, Wunsch E et al.: Malignomhäufigkeit und Operationsindikation der Knotenstruma im Endemiegebiet. *Dtsch Med Wochenschr* 109 (1984) 1319-21
97. Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N et al.: Detection of recurrent thyroid cancer: MR versus thallium-201 scintigraphy. *AJNR Am J Neuroradiol* 14 (1993) 1051-7
98. Ontai S, Straehley CJ: The surgical treatment of well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Am Surg.* Nov; 51 (11) (1985) 653-7
99. Olbricht T, Jockenhövel F: Management des kalten Knotens und des Schilddrüsenmalignoms. *Z gesamte Inn Med* 48 (1993) 575-84
100. Pacini F: Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 29, Suppl.2 (2002) 492-6
101. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS et al.: Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 23 (3) Jun (1997) 215-8

102. Pimpl W, Gruber W, Steiner H: Verlaufsbeobachtung von Rekurrensparesen nach Schilddrüsenoperationen. *Chirurg* 53 (1982) 505-7
103. Pisanu A, Cois A, Altana ML et al.: Factors predicting outcome of hypocalcaemia following total thyroidectomy. *Chir Ital.* 55 (1) (2003) 35-40
104. Quelle: Informationszentrum für Standards in der Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 03.05.2001
105. Quelle: Robert-Koch-Institut, 1997
106. Quelle: Statistisches Bundesamt Wiesbaden
107. Quelle: <http://www.dkfz-heidelberg.de>
108. Rau HM, Faß J, Schumpelick V: Ergebnisse der zweizeitigen Thyreoidektomie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch Surg* 1998; Suppl II: 1061-2
109. Raue F: Struma maligna. In: Börner W, Nitz DW, Pabst HW, Pfannenstiel P (Hrsg.): Schilddrüsendiagnostik und –therapie. *Der Nuklearmediziner* (1995) 147-51
110. Reinwein D, Benker G, Windeck R et al.: Erstsymptome bei Schilddrüsenmalignomen: Einfluss von Alter und Geschlecht in einem Jodmangelgebiet. *Dtsch med Wochenschr* 114 (1989) 775-82
111. Reinwein D, Benker G, Windeck R: Schilddrüsenkarzinom: Neue Erkenntnisse und therapeutische Strategie im Endemiegebiet. *Z. gesamte inn. Med., Jahrg. 43, Heft 6* (1988) 149-53
112. Reinwein D, Benker G: Schilddrüsenmalignom. In: Sturm A, Largiader F, Wicki O: Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel. Stuttgart: Thieme 1996; 3. Auflage, S. 211
113. Ridell V: Thyroidectomy: prevention of bilateral recurrent nerve palsy. Results of identification of the nerve over 23 consecutive years (1946-69) with a description of an additional safety measure. *Br J Surg* 57 (1970) 1-4
114. Rieger R, Pimpl W, Riedl E et al: Der Einfluss einer modifizierten Strumaresektionstechnik auf die Rate von Läsionen des Nervus laryngeus rekurrens. *Chirurg* 58 (1987) 255-60
115. Rieger R, Pimpl W, Riedl E et al: Kann die Rate der Rekurrensparesen durch eine modifizierte Operationstechnik in der Strumachirurgie gesenkt werden? *Zentralbl Chir* 114 (1989) 590-2
116. Rigberg D, Chandler C, Ashley S et al. : Safety of completion thyroidectomy for multicentric carcinoma. *Am Surg* 64 (1998) 189-91
117. Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM et al.: The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 33 (1998) 1134-40

118. Röher HD: Schilddrüse, aus: Endokrine Chirurgie. Hrsg.: Röher HD, Thieme, Stuttgart, New York, 1987
119. Rösler H, Birrer A, Lüscher D et al.: Langzeitverläufe beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Schweiz Med Wochenschr 122 (1992) 1843
120. Ruegemer JJ, Hay I, Bergstralh EJ et al.: Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Endocrinol Metab 67 (1988) 501-8
121. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA et al.: Thyroid carcinoma: Results from surgical treatment in 211 consecutive patients. Eur J Surg 157 (1991) 521-6
122. Sand J, Palkola K, Samli J: Surgical complications after total thyroidectomy and resections for differentiated thyroid carcinoma. Ann Chir Gynaecol 85 (1996) 305-8
123. Scanlon EF, Kellogg JE, Winchester DP et al.: The morbidity of total thyroidectomy. Arch Surg 116 (1981) 568-71
124. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G et al: Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg 18 (1994) 559-68
125. Schroder DM, Chambors A, France CJ: Operative strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price? Cancer 10 (1986) 2320-8
126. Scollo C, Baudin E, Travagli JP et al.: Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 88 (5) (2003) 2070-5
127. Seiler CA, Schäfer M, Büchler MW: Chirurgie der Struma. Ther Umschau 56 (1999) 380-4
128. Shindo ML, Sinha UK, Rice DH: Safety of thyroidectomy in residency: A review of 186 consecutive cases. Laryngoscope 105 (1995) 1173-5
129. Shinohara S, Yamamoto E, Tanabe M et al.: Implantation metastasis of head and neck cancer after fine needle aspiration biopsy. Auris Nasus Larynx 28 (2001) 377-80
130. Simon D: Von limitierter bis erweiterter Radikalität der Operation beim Schilddrüsenkarzinom. In: Roth SL, Ackermann R, Aul C, Bender H-G, Göbel U, Müller-Gärtner HW, Röher H-D (Hrsg) Klinische Onkologie, Hans Huber, Bern, 1997, S. 347-52
131. Singer PA, Cooper DS, Levy EG et al.: Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med 156 (1996) 2156-72
132. Steinmüller T, Klupp J, Wenking S et al.: Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Surg 384 (1999) 50-3

133. Thomusch O et al.: Analysis of Surgery-related complications in thyroid Carcinoma – A German Prospective Multicentre Study with 275 Patients. *Acta Chir Austriaca* Vol. 33, No. 4 (2001) 194-8
134. Thomusch O, Machens A, Sekulla C et al.: Multivariate Analysis of Risk Factors for Postoperative Complications in Benign Goiter Surgery: Prospective Multicenter Study in Germany. *World J Surg* 24 (2000) 1335-41
135. Thomusch O, Sekulla C, Ukkat J et al.: Qualitätssicherungsstudie benigne und maligne Struma. Prospektive multizentrische Erhebungsstudie mit 7617 Patienten. *Zentralbl Chir* 126 (2001) 664-71
136. Tisell LE, Nilsson B, Molne J et al. : Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 20 (1996) 854-9
137. Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C et al.: Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol* 50 (1999) 643-54
138. UICC: TNM supplement 1993. A commentary on uniform use. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (Hrsg.). Springer, Berlin Heidelberg New York, 1993
139. van Heerden JA, Grant CS, Gharib H et al.: Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 212 (1990) 395-401
140. van Heerden JA, Groh MA, Grant CS: Early postoperative morbidity after surgical treatment of thyroid carcinoma. *Surgery* 101 (1987) 224-7
141. van Lessen H, van Lessen UA, Bechtelscheimer H: Klinik und Morphologie der Struma maligna. *Bruns' Beitr. Klin. Chir.* 217 (1969) 108
142. Wagner HE, Seiler C: Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid gland surgery. *Br J Surg* 81 (2) (1994) 226-8
143. Walgenbach S, Junginger T: Is the timing of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma prognostic significant? *Zentralbl Chir* 127 (5) (2002) 435-8
144. Wanebo H, Coburn M, Teates D et al.: Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 227 (1998) 912-21
145. Weiss CH: Basiswissen Medizinische Statistik. 2., überarb. und erw. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer, 2002
146. Wentrup R: Die postoperativen Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie in den Jahren 1985 – 1996 im Universitätsklinikum Charité, Standort Rudolf-Virchow-Klinikum. Dissertation. Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin 1999
147. Wey W, Arnoux A: Persönliche Erfahrungen bei der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen über 15 Jahre. *Arch Oto-Rhino-Laryngol Suppl.* 2 (1991) 245-50

148. Wey W, Heitz PU, Müller-Brand J et al.: Die Struma maligna: Wandlungen im Erscheinungsbild und in der Strategie der Behandlung. HNO 33 (1985) 385-94
149. Younes N, Robinson B, Delbridge L: The aetiology, investigation and management of surgical disorders of the thyroid gland. Aust N Z J Surg 66 (1996) 481-90
150. Zettinig G, Fueger BJ, Passler Ch et al.: Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – surgery or conventional therapy? Clinical Endocrinology 56 (2002) 377-82
151. Zhao WC: Clinical analysis of 44 cases of recurrent thyroid carcinoma. Ai Zheng 22 (10) (2003) 1102-4
152. Zimmer LA, McCook B, Meltzer C et al.: Combining positron emission tomography/ computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 128 (2) (2003) 178-84
153. Zoll E.: Die postoperativen Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie am UKRV in den Jahren 1985-1991. Dissertation, Berlin, 1995
154. Zornig C, de Heer K, Koenecke S et al: Darstellung des Nervus laryngeus recurrens bei Schilddrüsenoperationen, Standortbestimmung. Chirurg 60 (1989) 44-48

Anlage

Datenerfassungsformular zur Struma-Studie (maligne)

Patientendaten
Klinik
Initialen
Geb.-Datum
Pat. ID

Qualitätssicherung maligne Struma
 Ostdeutsche Arbeitsgruppe Leistungserfassung
 und Qualitätssicherung in der Chirurgie
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 Klinik für Allgemeinchirurgie Direktor: Prof. Dr. H. Dralle
 Klinikum Kröllwitz; Ernst-Grube-Str. 40; 06097 Halle/S.
 Tel.: (03 45) 5 57-2314 Fax.: (03 45) 5 57-2551
 strumastudie@medizin.uni-halle.de



PATIENTENDATEN / ANAMNESE / DIAGNOSTIK

001 Geschlecht	☐ weiblich ☐ männlich
002 Aufnahme datum	_____. 19 ____
003 Entlassungsdatum	_____. 19 ____
004 klinische Symptome	☐ keine ☐ Schmerzen ☐ Luftnot ☐ Stridor ☐ Schluckbeschwerden ☐ Heiserkeit ☐ Einflüßstauung ☐ Diarrhöe ☐ Halslymphome ☐ k.A. ☐ Struma ☐ Schilddrüsenknoten ☐ nein ☐ k.A.
005 Größenzunahme	_____. 19 ____
006 Beschwerdedauer	_____. Monate
007 Präoperative Diagnostik	☐ keine Struma ☐ diffuse Struma ☐ solitärer Knoten ☐ multiple Knoten ☐ weich ☐ mittel ☐ derb ☐ k.A.
008 Konsistenz des Tumors	☐ nicht eingeschränkt ☐ eingeschränkt ☐ k.A.
009 Verschieblichkeit	☐ rechts ☐ links
010 SD-Sonographie Tumorknoten	☐ Normalbefund ☐ Echoarm ☐ Echohell/reich/ komplex ☐ Vd Lymphknoten- metast. ☐ n.d. ☐ k.A.
011 SD-Szintigraphie Tumorknoten	☐ Normalbefund ☐ Normalbefund ☐ kalt ☐ heiß/warm ☐ diffus ☐ n.d. ☐ k.A.
012 Tracheazielaufnahme	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
013 Ösophagusbreischluck	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
014 Ösophagusoskopie	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
015 Laryngo-/Tracheoskopie	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
016 CT	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
017 MRT	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
018 PET	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
019 Octreotid-Szintigr.	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
020 Skelett-Szintigraphie	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
021 (F)T3	☐ erniedrigt ☐ normal ☐ erhöht ☐ n.d. ☐ k.A.
022 (F)T4	☐ erniedrigt ☐ normal ☐ erhöht ☐ n.d. ☐ k.A.
023 TSH	☐ erniedrigt ☐ normal ☐ erhöht ☐ n.d. ☐ k.A.
024 Kalzium	☐ erniedrigt ☐ normal ☐ erhöht ☐ n.d. ☐ k.A.
025 Thyreoglobulin	☐ normal ☐ erhöht ☐ n.d. ☐ k.A.
026 Calcitonin	☐ normal ☐ erhöht ☐ n.d. ☐ k.A.
027 Pentagastrintest	☐ normal ☐ erhöht ☐ n.d. ☐ k.A.
028 CEA	☐ normal ☐ erhöht ☐ n.d. ☐ k.A.
029 RET-Mutation	☐ ja ☐ n.d. ☐ k.A.
030 präoperative Zytologie	☐ unauffällig ☐ suspekt ☐ maligne ☐ unklassifizierbar ☐ nicht verwertbar ☐ n.d. ☐ k.A. ☐ nein ☐ PTC ☐ FTC ☐ MTC ☐ UTC ☐ sonstige
031 präoperative Histologie	☐ Lokalisation.....
032 präoperative Lymphknoten PE	☐ nein ☐ Lunge ☐ Knochen ☐ Leber ☐ Gehirn/Schädel ☐ sonstiges ☐ nein ☐ Restvolumen > 1/3 ☐ Restvolumen < 1/3 ☐ Tracheomalazie ☐ k.A. ☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig ☐ keine
033 Fernmetastasen	☐ gesunder Patient ☐ Pat. mit leichter Allgemeinerkrankung/Einschränkung ☐ Pat. mit schwerer Allgemeinerkrankung ☐ inklassifizierende Allgemeinerkrankung ☐ moribunder Pat.
034 Trachealeinengung	
035 präoperative Rekurrensparese	
036 Einstufung des präoperativen AZ (ASA-Klassifikation)	

Vorbestehende gutartige SD-Erkrankung

037 Rezidivstruma	☐
038 Struma multinodosa	☐
039 Struma uninodosa	☐
040 M. Basedow	☐
041 Autonomie	☐
042 Retrosternale Struma	☐
043 Thyreoiditis	☐ akut ☐ subakut ☐ chronisch
Vorangegangene Behandlung wegen gutartiger SD-Erkrankung	
044 medikamentös	☐
045 operativ / OP-Datum	_____. 19 ____
046 Radio-Jod/ Datum	_____. 19 ____

SD-Karzinom-Risikofaktoren

047 SD-Karzinom	☐ nein ☐ DMT ☐ PTC ☐ andere
048 in Familie	☐
049 endokrine Karzinome	☐
050 in Familie	☐
051 frühere Strahlensexposition	☐ wann: _____. 19 ____
052 andere Tumorerkrankung	☐ welche: _____

Vorangegangene Operationen wegen SD-Karzinom

051 SD-OP	☐
052 1. ☐ intern ☐ extern	OP-Datum _____. 19 ____
053 2. ☐ intern ☐ extern	OP-Datum _____. 19 ____
054 3. ☐ intern ☐ extern	OP-Datum _____. 19 ____
subtotale Resektion	
055 rechts	1. ☐ 2. ☐ 3. ☐
056 links	☐ ☐ ☐
057 beidseitig	☐ ☐ ☐
Hemithyreoidektomie	
058 rechts	☐ ☐ ☐
059 links	☐ ☐ ☐
060 tot.	☐ ☐ ☐
Thyreoidektomie	
Lymphadenektomie	
061 K1	☐ ☐ ☐
062 K2	☐ ☐ ☐
063 K3	☐ ☐ ☐
064 K4	☐ ☐ ☐
Weichteilresektion	
065 Nerv	☐ ☐ ☐
066 Gefäß	☐ ☐ ☐
067 Muskulatur	☐ ☐ ☐
068 Trachea	☐ ☐ ☐
069 Ösophagus	☐ ☐ ☐
Radikalität	
070 R0	1. ☐ 2. ☐ 3. ☐
071 R1	☐ ☐ ☐
072 R2	☐ ☐ ☐
postoperative Therapie	
073 Radio-Jod	☐ ☐ ☐
074 externe Bestrahlung	☐ ☐ ☐
075 Chemotherapie	☐ ☐ ☐

AKTUELLE THERAPIE		108 Transfusionsbedarf ☐ EK ☐ Eigenblut ☐ Fremdblut	
076 OP-Datum	_____. 1998	109 Aprotinin	☐ ja ☐ nein
077 Operateur nach Schlüssel	_____	110 lokales Hämostyptikum	☐ ja ☐ nein
078 Antibiotika	☐ _____ min	111 Schnellschnitt	☐ keine ☐ benigne ☐ fraglich maligne ☐ maligne
079 OP-Dauer	_____ min	HISTOLOGIE	
Art des Eingriffs		112 Histologische Diagnose	
080 Knotenexstirpation	☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig	☐ normales SD-Gewebe	
081 subtotale Resektion	☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig	☐ Zyste ☐ de Quervain ☐ Hashimoto	
082 Hemithyreoidektomie	☐ rechts ☐ links	☐ Riedel ☐ Knotenstruma	
083 tot. Thyreoidektomie	☐ ja ☐ nein	☐ Basedow ☐ follikuläres Adenom	
083 Komplettierungsthyreoidektomie	☐ ja ☐ nein	☐ PTC ☐ PTC-oxophil (onkozytär)	
084 prophylaktische Thyreoidektomie bei familiären MTC	☐ ja ☐ nein	☐ FTC ☐ FTC-oxophil (onkozytär)	
085 beidseitige en-bloc Resektion	☐	☐ MTC ☐ sporadisch ☐ familiär	
086 Tracheopexie	☐ ja ☐ nein ☐ k.A.	☐ LUTC ☐ malignes Lymphom	
verbleibender Schilddrüsenrest¹ / Resektatgewicht²		☐ anderes SD-Malignom	
087 rechts	(1) _____ ml (2) _____ g	☐ Metastase(n) in SD	
088 links	(1) _____ ml (2) _____ g	SD-Tumorbefall	
Ausmaß der Lymphknotendissektion		113 rechter Lobus ☐ unifokal ☐ multifokal	
Kompartiment	LK-Dissektion	114 linker Lobus ☐ unifokal ☐ multifokal	
	keine se-ktiv syste-matisch	115 Isthmus ☐	
089 K1a	☐	116 Lobus pyramidalis ☐	
090 K1b	☐	117 max. Tumordurchmesser _____ cm	
091 K1 gesamt	☐	☐ rechts ☐ links ☐ Isthmus ☐ k.A.	
092 K2	☐	118 postop. SD-Karzinom als Zufallsbefund ☐ rechts ☐ links ☐ k.A.	
093 K3	☐	119 Radikalität ☐ R0 ☐ R1 ☐ R2	
094 K4a	☐	120 pTNM T N M	
095 K4b	☐	POSTOPERATIVER VERLAUF	
096 K4 gesamt	☐	121 prolongierte Beatmung ☐ ja ☐ nein	
097 gesamt	☐	122 postoperative Komplikationen	
098 Weichteilresektion	☐ Gefäß ☐ Muskulatur ☐ Trachea ☐ Ösophagus	☐ keine ☐ Wundinfektion	
099 Sternotomie	☐ partiell ☐ komplett	☐ Serum/Hämatom ☐ Wunddehiszenz	
100 Thorakotomie	☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig	☐ pulmonal ☐ kardiovaskulär	
101 Rekurrensdarstellung	☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig ☐ n.d. ☐ k.A.	☐ thrombembolisch ☐ cerebrä	
102 Rekurrensinfiltration	☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig ☐ k.A.	☐ Reintubation ☐ Sepsis	
103 Rekurrensresektion	☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig ☐ n.d. ☐ k.A.	☐ sonstige	
104 Nebenschilddrüsen darstellung	☐ re. oben ☐ li. oben ☐ n.d. ☐ k.A.	123 Rekurrensparese (nur durch HNO bis 3. Wo.)	
105 Art der Darstellung	☐ re. unten ☐ li. unten ☐ n.d. ☐ k.A.	☐ keine ☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig	
106 intraoperative Komplikationen	☐ Nebenschilddrüsenretransplantation ☐ Lupenbrille ☐ OP-Mikroskop ☐ Neuromonitoring	124 Phrenicusparese ☐ keine ☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig	
107 synchrone Fernmetastasenresektion	☐ keine ☐ Rekurrensverletzung ☐ Gefäßverletzung ☐ Blutung ☐ Tracheaverletzung ☐ Ösophagusverletzung ☐ sonstige ☐ nein ☐ Lunge ☐ Knochen ☐ Leber ☐ sonstiges	125 Armplexusläsion ☐ keine ☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig	
		126 Accessoriusläsion ☐ keine ☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig	
		127 Horner-Syndrom ☐ keine ☐ rechts ☐ links ☐ beidseitig	
		128 Hypokalzämie substituionspflichtig ☐ ja ☐ nein ☐ k.A.	
		129 Reoperation ☐ keine ☐ Nachblutung ☐ Infekt ☐ sonstige	
		130 Tracheotomie ☐	
		131 Wundsprenzung ☐	
		132 verstorben am _____ 19 _____	
		133 Todesursache 1. _____	
		2. _____	
		3. _____	
		134 Entlassung ☐ nach Hause ☐ sonstige Klinik ☐ Reha ☐ Pflegeheim ☐ Tod	
		135 postoperative Therapie ☐ Radio-Jod ☐ externe Bestrahlung ☐ Chemotherapie ☐ keine	

Abkürzungen

n.d. nicht durchgeführt
k.A. keine Angabe
n.b. nicht bestimmt
PTC papilläres SD-Karzinom
FTC follikuläres SD-Karzinom
MTC medulläres SD-Karzinom
UTC undifferenziertes SD-Karzinom

Klinik und Name des Arztes (Tel., Fax)

Thesen

1. Männer sind zum Zeitpunkt der Rezidivoperation statistisch signifikant jünger als Frauen. Unsere Daten lassen vermuten, dass Männer insgesamt gesehen eine schlechtere Prognose haben als Frauen.
2. Diagnostische Verfahren wie das CT ($p=0,02$), das MRT ($p=0,0001$), das PET ($p=0,0001$), die Octreotid- ($p=0,0001$) sowie die Skelettszintigrafie ($0,02$) kommen bei Rezidivpatienten signifikant häufiger zur Anwendung als bei den primär operierten Patienten.
3. Bei der Primäroperation des medullären Karzinoms kommt der suffizienten Lymphknotendissektion eine entscheidende Rolle zu, da sonst eine hohe Rezidivrate zu erwarten ist, weil das medulläre Karzinom sehr zeitig lymphogen metastasiert.
4. Das häufigste Resektionsverfahren bei den Rezidiveingriffen unserer Studie war die systematische Lymphadenektomie (47,4%) gefolgt von der Hemithyreoidektomie (13,3%) und der Rest-Thyreoidektomie (10%). Die Datenlage zeigte, dass Schilddrüsenkarzinome im Jahre 1998 nicht in allen Krankenhäusern entsprechend den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Chirurgie operiert wurden.
5. Die Lymphknotendissektion ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypokalzämie ($p=0,01$), für das Auftreten eines Horner- Syndroms ($p=0,05$) und für das Notwendigwerden einer Reoperation ($p=0,028$) bei allen Tumorpatienten mit einem Schilddrüsenkarzinom.
6. Es zeigte sich eine Tendenz, dass die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens bei allen Tumorpatienten zu einer Reduktion der Rekurrenspareserate führte. Untersuchte man den Einfluss der Darstellung des Nervus laryngeus recurrens bei allen Malignompatienten, dann stellte sich dar, dass bei der permanenten Rekurrensläsion der Einfluss der Darstellung des Nerven gerade nicht signifikant war ($p=0,06$).

7. Rezidiveingriffe müssen nicht unbedingt mit einer erhöhten Morbidität einhergehen, denn die Komplikationsraten unserer Studie unterschieden sich nicht signifikant, wenn Primäroperationen und Rezidivoperationen miteinander verglichen wurden.

Lebenslauf

Name: Pfeiffer
 Vorname: René Uwe
 geboren am: 25.02.1968 in Zeulenroda
 wohnhaft in: 99755 Ellrich/ OT Werna, Im Pfaffentale 20A
 Familienstand: verheiratet

Schulbildung

09/ 74 bis 08/ 76 Polytechnische Oberschule „Theodor Neubauer“ in Triebes
 09/ 76 bis 08/ 77 Polytechnische Oberschule „Friedrich-Schiller“ in Zeulenroda
 09/ 77 bis 08/ 84 Polytechnische Oberschule „Wilhelm Pieck“ in Zeulenroda
 Prädikat: „Mit Auszeichnung bestanden“
 09/ 84 bis 08/ 86 Erweiterte Oberschule „Fritz Heckert“ in Zeulenroda
 Prädikat: „Mit Auszeichnung bestanden“

Praktikum

09/ 86 bis 10/ 86 Pflegepraktikum am Kreiskrankenhaus Greiz

Wehrdienst

11/ 86 bis 08/ 89 3jähriger Wehrdienst (NVA) in Eisenhüttenstadt

Studium

09/ 89 bis 09/ 95 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 einschließlich des Praktischen Jahres

Tätigkeit als Arzt

10/ 95 bis 03/ 97 Arzt im Praktikum, Klinik für Allgemeine und viszerale Chirurgie
 Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 05/ 97 bis 04/ 99 Assistenzarzt Anästhesiologie/ Intensivmedizin
 Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH
 05/ 99 bis 09/ 99 Assistenzarzt
 Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
 Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 10/ 99 bis 06/ 02 Assistenzarzt Anästhesiologie/ Intensivmedizin
 Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH
 seit 07/ 02 Facharzt für Anästhesiologie/ Oberarzt
 HELIOS Klinik Bleicherode

Ellrich, 14.06.2004

Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Frühere Promotionsversuche des Autors bestehen nicht. Die vorliegende Arbeit wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgestellt.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. med. H. Dralle für die Überlassung des Themas und die stets konstruktive Unterstützung bei den Doktoranden- Kolloquien.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. O. Gimm für die unmittelbare fachliche Betreuung der Arbeit. Seine wissenschaftlichen Anregungen, sowohl in theoretischen als auch praktischen Fragen, haben den Fortgang der Arbeit entscheidend geprägt.

Nicht zu Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir mit viel Verständnis zur Seite stand und mir die Zeit gab, diese Arbeit erfolgreich zu beenden.