

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



**Ergebnisse der chirurgischen Behandlung gut- und bösartiger
Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

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

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

von Judit Sara Gruber
geboren am 16.10.1978 in Georgsmarienhütte

Gutachter:

1. Prof. Dr. H. Dralle
2. Prof. Dr. J. Brämswig (Münster)

verteidigt am 15.12.2007

urn:nbn:de:gbv:3-000013285
[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000013285>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Das Ausmaß der chirurgischen Therapie bei Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter wird kontrovers diskutiert. Entscheidend für das operative Konzept sind dabei vor allem optimale therapeutische Erfolge bei möglichst niedriger Morbidität und guter postoperativer Lebensqualität.

In der vorliegenden Dissertation wurden anhand von 167 Operationen bei 159 Patienten die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung gut- und bösartiger Schilddrüsenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass Schilddrüsenoperationen im Kindesalter an einem großen, spezialisierten Zentrum mit geringen Komplikationsraten durchführbar sind. Nach 23% der Operationen trat ein frühpostoperativer und nach 7% der Operationen ein permanenter Hypoparathyreoidismus auf. Risikofaktoren für den frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus waren in der univariaten Analyse die totale Thyreoidektomie, die systematische Lymphadenektomie sowie Karzinomoperationen. Als Risikofaktoren für einen permanenten Hypoparathyreoidismus wurden die systematische Lymphadenektomie, Karzinomoperationen und die immunogene Hyperthyreose identifiziert. Während transiente Recurrensparesen (insgesamt bei 2% der *nerves at risk*) unabhängig von Operationsindikation und -ausmaß auftraten, wurde eine permanente Nervenschädigung durch die subtile Operationstechnik effektiv vermieden.

Die postoperative Rekonvaleszenzphase war im Allgemeinen kurz (<6 Monate). Unspezifische Beschwerden wurden hauptsächlich von Karzinompatienten und weiblichen Patienten geäußert, ein Zusammenhang mit hypo- oder hyperthyreoter Stoffwechselleage konnte nicht festgestellt werden. Narbenprobleme waren mit Karzinomoperationen, systematischer Lymphknotendissektion und Reoperationen assoziiert.

Die therapeutischen Ergebnisse der vorliegenden Studie geben Hinweise darauf, dass eine totale Thyreoidektomie mit systematischer Lymphknotendissektion die Rezidivrate von Karzinompatienten effektiv vermindert. Deshalb erscheint ein radikales Vorgehen auch bei leicht erhöhten Komplikationsraten gerechtfertigt.

Bei asymptomatischen RET-Mutationsträgern erfolgte eine optimale Festlegung des Operationsalters durch ein genotyp- und altersabhängiges Vorgehen in Kombination mit einem adjuvanten Calcitonin-Screening.

Gruber, Judit Sara: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung gut- und bösartiger Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Halle, Martin-Luther-Universität, Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2007

Inhaltsverzeichnis

Referat und bibliographische Beschreibung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Schildrüsenkarzinome	1
1.2	Asymptomatische RET-Mutationsträger	2
1.3	Hyperthyreose	3
1.4	Euthyreote benigne Knotenstruma	4
1.5	Thyreoiditis	5
1.6	Komplikationen der Schildrüsenchirurgie	5
2	Zielsetzung	7
3	Patienten und Methoden	8
3.1	Patienten	8
3.2	Operationen	10
3.2.1	Operative Technik	10
3.2.2	Operativer Standard in der Klinik für AVGC	11
3.2.3	Komplikationserfassung	12
3.2.4	Spezifische Komplikationsvermeidung	12
3.2.5	Prophylaktische Operationen	13
3.3	Histopathologische Untersuchungen	13
3.4	Datenerfassung	14
3.5	Follow-up	14
3.6	Statistik	15
4	Ergebnisse	16
4.1	Operationsausmaß und histopathologische Befunde	16
4.1.1	Primäroperationen	16
4.1.2	Rezidivoperationen	16
4.1.3	Schildrüsenkarzinome	16
4.1.4	Prophylaktische Operationen	20
4.1.5	Benigne Schilddrüsenerkrankungen	22
4.2	Operationsdauer und postoperative Krankenhausverweildauer	23
4.3	Komplikationen	25
4.3.1	Frühpostoperativer und permanenter Hypoparathyreoidismus	25

4.3.2	Recurrensparese	32
4.3.3	Tracheostoma	35
4.3.4	Wundinfektionen	36
4.3.5	Revisionsbedürftige Nachblutungen	36
4.3.6	Serom, Lymphfistel	36
4.3.7	Passageres Horner-Syndrom	37
4.3.8	Weitere Operationskomplikationen	37
4.4	Rezidiventwicklung	38
4.5	Ergebnisse der Patientenbefragung	40
4.5.1	Schmerzen im Narbenbereich	41
4.5.2	Narbenverhältnisse	42
4.5.3	Sonstige Beschwerden	43
4.5.4	Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit	45
4.5.5	Häufigkeit von Arztbesuchen	47
5	Diskussion	48
5.1	Aktueller Stand der Publikationen zur chirurgischen Qualität	48
5.2	Postoperative Komplikationen	49
5.2.1	Frühpostoperativer und permanenter Hypoparathyreoidismus	50
5.2.2	Recurrensparese	51
5.2.3	Andere Komplikationen	52
5.3	Funktionelle Selbstbeurteilung	53
5.4	Spezielle pädiatrische Schilddrüsenerkrankungen	55
5.4.1	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	55
5.4.2	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	60
5.4.3	Asymptomatische RET-Keimbahnmutationen	62
5.4.4	Immunogene Hyperthyreose	65
5.4.5	Nicht-immunogene Hyperthyreose	67
5.4.6	Benigne euthyreote Knotenstruma	67
6	Zusammenfassung	69
7	Literaturverzeichnis	71
8	Thesen	80

Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

AVGC	Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
bilat.	bilateral(e)
bzw.	beziehungsweise
CCH	C-Cell-Hyperplasie
d	Tage
DTC	differenziertes Schilddrüsenkarzinom
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
FU	Follow-up
ggf.	gegebenenfalls
HP	Hypoparathyreoidismus
HPT	Hyperparathyreoidismus
HT	Hemithyreoidektomie
Hz	Herz
ION	intraoperatives Neuromonitoring
IUCC	International Union Against Cancer
J	Jahre
K1	zentrozervikale Kompartimente
K2	rechtes zervikolaterales Kompartiment
K3	linkes zervikolaterales Kompartiment
K4	mediastinales Kompartiment
kA	keine Angaben
sLAE	selektive Lymphknotendissektion
LAE	systematische Lymphknotendissektion
LK	Lymphknoten
m	männlich
M.	Morbus
mA	Milliampère
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MEN 2	multiple endokrine Neoplasie Typ 2
MEN 2A	multiple endokrine Neoplasie Typ 2A
MEN 2B	multiple endokrine Neoplasie Typ 2B
mittl.	mittlere(s)
ml	Milliliter
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
mm	Millimeter

μ s	Mikrosekunde
Mo	Monate
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
NET	neuroendokriner Tumor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NLR	Nervus laryngeus recurrens
NLRP	Parese des Nervus laryngeus recurrens
n.s.	nicht signifikant
NSD	Nebenschilddrüsen
OP	Operation(en)
pg	Picogramm
PRD	<i>persistend or recurrent disease</i>
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
PTH	Parathormon
Rest-T	Rest-Thyreidektomie
RET	<i>rearranged during transfection</i>
RP	Recurrensparese
SA	Standardabweichung
SD	Schilddrüse(n)
s(ub)TT	subtotale Thyreidektomie
TSH	thyroid stimulating hormone
TT	totale Thyreidektomie
unilat.	unilateral(e)
vs.	versus
w	weiblich

1 Einleitung

Schilddrüsenerkrankungen gehören zu den häufigsten Endokrinopathien im Kindes- und Jugendalter. Da die Jodhormone zur Ausreifung der Markscheiden der Nervenzellen, für das Knochenwachstum und für zahlreiche andere metabolische Prozesse notwendig sind, ist die Schilddrüse von zentraler Bedeutung [5, 21, 75, 77]. Während die diffuse Jodmangelstruma und der Morbus Basedow eine Domäne der internistischen Therapie sind, bestehen klare Operationsindikationen für maligne Schilddrüsentumoren, malignomverdächtige Knotenstrumen und therapierefraktäre Hyperthyreosen. Mit der Aufdeckung des RET-Protoonkogens (*rearranged during transfection*) als Ursache für die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2) vor mehr als zehn Jahren spielt in entsprechenden endokrino-chirurgischen Zentren auch die prophylaktische Thyreoidektomie eine bedeutende Rolle. Bisher liegen aufgrund der Seltenheit von Schilddrüsenoperationen im Kindesalter keine allgemein anerkannten Empfehlungen für das Ausmaß der chirurgischen Therapie vor. Kontroverse Diskussionen gibt es vor allem bei der Therapie symptomatischer Schilddrüsenkarzinome sowie bei der Behandlungsstrategie beim Morbus Basedow. Von entscheidender Bedeutung sind dabei nicht nur die therapeutischen Erfolgsraten, sondern auch die Morbidität der Operation.

1.1 Schilddrüsenkarzinome

Maligne Schilddrüsenerkrankungen sind selten, sie machen etwa 0,5-1,5% aller bösartigen Erkrankungen bei Kindern aus [11, 12]. Die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen im Kindesalter lag im Jahr 2002 in den USA bei 5,5 pro 1.000.000 Kindern [100], für Deutschland werden etwa 10-30 Neuerkrankungen pro Jahr erwartet [12]. Das häufigste Schilddrüsenkarzinom ist mit 70% das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC), gefolgt vom folliculären Schilddrüsenkarzinom (FTC) mit 20% und dem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit 5-10% [12]. Schilddrüsenkarzinome treten in der Pubertät deutlich häufiger bei Mädchen als bei Jungen auf, während der Geschlechterunterschied im vorpubertären Alter geringer ist [100]. Die Ursachen für die ungleiche Geschlechterverteilung sind unklar, hormonelle Ursachen scheinen eine Rolle zu spielen [12, 46].

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC) hat im Kindesalter trotz seiner guten Prognose mit Überlebensraten von über 95% [11, 23, 41, 50, 56, 59, 72, 103] einen sehr aggressiven Verlauf mit hohen Rezidivraten von bis zu 34% [1, 7, 44, 50, 91]. Einige Autoren führen bei diesen Tumoren, insbesondere bei intrathyreoidalen Schilddrüsenkarzinomen, subtotale Thyreoidektomien durch. Als Argumente für dieses Vorgehen dienen niedrigere Komplikationsraten und die exzellente Prognose *quod vitam* [72, 109].

Die meisten Chirurgen bevorzugen jedoch eine totale Thyreoidektomie [7, 11, 18, 41, 44, 48]. In mehreren Studien wurde eine häufige multifokale Manifestation (über 25%) der PTC nachgewiesen [7, 11, 41, 44, 105], was eine vollständige Schilddrüsenentfernung nahe legt. In neueren Arbeiten konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine radikale Operation die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs verringert [7, 50]. Die Patienten profitieren auch im Hinblick auf die Tumornachsorge von einer vollständigen Schilddrüsenentfernung: die Effizienz der ¹³¹Jod-Therapie und die Sensitivität der diagnostischen Ganzkörper-Szintigraphie mit radioaktivem Jod wird durch eine totale Thyreoidektomie erhöht [91, 96]. Da zudem Serum-Thyreoglobulin (TG) bei Patienten nach totalen Thyreoidektomien unter der Nachweisgrenze liegen sollte, kann TG nach totaler Thyreoidektomie mit höherer Spezifität zur Rezidiverkennung eingesetzt werden als nach subtotaler Resektion [91].

Kontroversen gibt es vorrangig über das Ausmaß der Lymphadenektomie. Es ist unklar, ob das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen einen klinischen Effekt auf die Langzeitprognose hat. Eine systematische prophylaktische Lymphknotendissektion wird von einigen Autoren unter Berufung auf Studienergebnisse, die keinen signifikanten Einfluss zeigen konnten, abgelehnt [18, 41, 44]. Andere Autoren dagegen empfehlen eine ausgedehnte Lymphadenektomie aufgrund einer niedrigen Rezidivrate nach radikalen Operationen [7, 50].

Das MTC tritt im Kindesalter vor allem im Rahmen des MEN 2-Syndroms auf, selten wird das Vorkommen von sporadischen MTC berichtet. Die Prognose des MTC ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 65% deutlich schlechter als die der differenzierten Schilddrüsenkarzinome [71, 76]. Sie wird hauptsächlich von Tumorstadium und Radikalität des operativen Eingriffes bestimmt. Aufgrund der allen C-Zellen innewohnenden RET-Mutation ist beim familiären MTC eine totale Thyreoidektomie obligat [27, 28, 39, 53]. Bei Karzinomnachweis ist zudem eine systematische zervikale Lymphadenektomie in den zervikozentralen und zervikolateralen Kompartimenten [84], gegebenenfalls auch eine transsternale Lymphknotendissektion erforderlich [27, 38].

1.2 Asymptomatische RET-Mutationsträger

Das MEN 2-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit, bei der eine Mutation auf einem Allel des RET-Protoonkogens vorliegt. Die MEN 2 wird unterschieden in MEN 2A (MTC, Phäochromozytome und primärer Hyperparathyreoidismus (HPT)) und MEN 2B (zusätzlich marfanoider Habitus, Schleimhautneurinome, kein primärer HPT). Fast alle Patienten mit einer heterozygoten RET-Keimbahn-Mutation entwickeln im Laufe ihres Lebens, oft schon während der Kindheit, ein MTC [47, 87, 106]. Seitdem das RET-Protoonkogen als Ursache der MEN 2 bekannt ist, können Genträger bereits vor dem Auftreten von Symptomen identifiziert und prophylaktisch operiert werden [61, 106]. Dabei

sind mehrere Aspekte zu berücksichtigen: aus onkologischer Sicht sollte eine prophylaktische Operation spätestens bei Entwicklung einer CCH durchgeführt werden. Demgegenüber müssen allerdings das Morbiditätsrisiko und die physischen und psychischen Folgen einer Operation für die Kinder abgewogen werden.

Beim MEN 2B-Syndrom, das unter anderem durch eine sehr frühzeitige Ausprägung des MTC gekennzeichnet ist, wird übereinstimmend eine möglichst frühzeitige totale Thyreoidektomie (im ersten Lebensjahr) empfohlen. Kontroverse Diskussionen gibt es dagegen über den Operationszeitpunkt beim MEN 2A-Syndrom. Von den meisten Autoren wird eine Operation im Vorschulalter (vor dem sechsten Lebensjahr) befürwortet [8, 24, 47, 49, 52, 73, 88, 94, 106], während andere aufgrund in einigen Fällen bereits schon in früher Kindheit nachgewiesener MTC ein Operationsalter von zwei Jahren für erforderlich halten [20, 81]. Altersabhängig sind auch die Empfehlungen für das Operationsausmaß. Auch bei unauffälliger Bildgebung sollte bei Patienten, die älter als zehn Jahre sind, eine zentrale Lymphadenektomie (K 1) erfolgen, während bei jüngeren Kindern auf eine Lymphknotendissektion verzichtet werden kann [24, 39, 86]. Werden im Rahmen der sonographischen Untersuchung Lymphknotenmetastasen identifiziert, so wird eine zusätzliche Lymphknotendissektion in den zervikolateralen Kompartimenten empfohlen [24, 39].

In den letzten Jahren wurden bei der MEN 2 Genotyp-Phänotyp-Korrelationen nachgewiesen, die eine differenzierte Empfehlung zur prophylaktischen Thyreoidektomie begründen [8, 62, 66, 67]. Dabei erfolgt eine Einteilung der Mutationen in drei Risikogruppen. Als *low-risk*-Mutationen gelten die Mutationen der Codons 768, 790, 791 und 804, während die Mutationen der Codons 634, 630, 609, 611, 618 und 620 die *intermediate-risk*-Gruppe bilden. Ein besonders hohes Risiko für die frühe Entstehung eines aggressiv wachsenden Karzinoms findet sich bei den *high-risk*-Mutationen in den Codons 918 und 883. Basierend auf dieser Einteilung wird von *Machens et al.* empfohlen, Patienten mit einer *high-risk*-Mutation auch bei normalen basalen Kalzitoninleveln bereits im ersten Lebensjahr prophylaktisch zu operieren. Patienten mit einer *intermediate-risk*-Mutation sollten in Abhängigkeit vom Pentagastrintest, spätestens jedoch mit fünf Jahren, und Patienten mit einer *low-risk*-Mutation zwischen dem sechsten und zehnten (beziehungsweise zwanzigsten) Lebensjahr operiert werden [66].

1.3 Hyperthyreose

Die immunogene Hyperthyreose, bei der es zu einer TSH-Rezeptor-Stimulation durch Schilddrüsenautoantikörper kommt, ist mit 10-15% eine der häufigsten Schilddrüsen-erkrankungen im Kindesalter. Die Inzidenz (insgesamt 0,8/100.000 Kinder) steigt mit dem Alter der Patienten und hat ihren Höhepunkt im 11.-15. Lebensjahr [80, 90, 108]. Aktuell gibt es drei Therapieoptionen: die medikamentöse Therapie, die Radiojodtherapie und die

Operation. Therapie erster Wahl ist die Behandlung mit antithyreoidalen Medikamenten, wobei durch diese Behandlung zunehmend seltener eine dauerhafte Remission erreicht werden kann [42, 79]. Das Vorgehen bei toxischen Nebenwirkungen, Non-Compliance, fehlender Remission oder Rezidiv wird kontrovers diskutiert. In Europa wird hauptsächlich die chirurgische Behandlung empfohlen, während in den USA die Radiojodtherapie wegen ihrer niedrigeren Kosten trotz fehlender Langzeitstudien vorgezogen wird [14, 79].

Viele Chirurgen empfehlen im Falle einer Operation eine totale Thyreoidektomie, da bereits sehr kleine Schilddrüsenreste ein hohes Rezidivrisiko aufweisen [6, 54, 70, 79, 108] und die Persistenzrate der Ophthalmopathie nach subtotaler Thyreoidektomie größer ist als nach totaler Thyreoidektomie [92]. Zudem sind die Komplikationsraten bei totaler Thyreoidektomie in erfahrenen chirurgischen Zentren nicht wesentlich höher als nach eingeschränkter Resektion [92].

Die nicht-immunogene Form der Hyperthyreose entsteht durch fokal autonome Areale, die unabhängig von der TSH-Steuerung Schilddrüsenhormone produzieren. Als Therapie der Wahl bei einem autonomen Adenom gilt die chirurgische Resektion [3]. Gefordert wird eine Eliminierung sämtlicher autonomer Areale unter Erhaltung von möglichst viel normalem Schilddrüsengewebe, eine vollständige Thyreoidektomie ist nur ausnahmsweise notwendig [3, 60].

1.4 Euthyreote benigne Knotenstruma

Die Diagnose „benigne Knotenstruma“ fasst follikuläre Adenome, Zysten und regressive Veränderungen ohne Funktionsstörungen zusammen. Die juvenile euthyreote Knotenstruma stellt mit über 80% die häufigste Schilddrüsenerkrankung im Kindes- und Jugendalter dar [60], die Prävalenz ist mit 0,2-1,4% etwa fünf- bis zehnmal niedriger als bei Erwachsenen [17]. Als wichtige ätiologische Faktoren gelten Jodmangel und hereditäre Veranlagung [2, 3]. Knotenstrumen sind im Kindesalter meistens benigne. Im Vergleich mit Erwachsenen muss jedoch mit einer höheren Rate an Schilddrüsenkarzinomen gerechnet werden [2, 17, 48]. Während bei Erwachsenen die Feinnadelaspirationszytologie zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Knoten von entscheidender Bedeutung ist [69], wird die Biopsie im Kindesalter von vielen Autoren als unsicher betrachtet und eine operative Entfernung der suspekten Läsionen bevorzugt [43, 107].

Außer bei Karzinomverdacht ist nach *Willital und Lehmann* die chirurgische Behandlung bei Kompressionszeichen und bei nicht erfolgreicher medikamentöser Behandlung angezeigt [107]. Als Operationen kommen vor allem die subtotale uni- oder bilaterale oder die totale Lobektomie in Betracht. Dabei ist jedoch die hohe Malignitätsrate von 15-20% [17, 48] zu respektieren, die in jedem Fall eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung erfordert. Wird bei Operationen mindestens eine unilaterale totale Lobektomie durchgeführt, können bei

späterem histopathologischen Karzinomnachweis eventuell Zweitoperationen vermieden werden [43]. Ist eine Nachresektion notwendig, ist die einseitige kontralaterale Nachresektion mit weniger Komplikationen behaftet als die ipsilaterale Komplettierungsoperation [43]. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung kann das Risiko einer Zweitoperation weiter vermindern.

1.5 Thyreoiditis

Die Autoimmunthyreoiditis ist neben der Jodmangelstruma eine der häufigsten Ursachen für eine Hypothyreose [93]. Die Diagnosestellung basiert auf dem Vorhandensein typischer Serumantikörper und einer charakteristischen Sonomorphologie der Schilddrüse mit diffusen oder irregulären Hypoechogenitäten. Hinter einer Thyreoiditis kann sich vor allem im Kindes- und Jugendalter immer ein diffus-sklerosierendes papilläres Schilddrüsenkarzinom verbergen [18]. Deshalb besteht eine Operationsindikation nicht nur bei knotigen Veränderungen der Schilddrüse, sondern auch, wenn diese Form des PTC nicht sicher ausgeschlossen werden kann [43].

1.6 Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie

Die typischen Komplikationen von Schilddrüsenoperationen sind Recurrensparese und Hypoparathyreoidismus. Reoperationen, primäre Karzinomoperationen und totale Lobektomien konnten als wichtigste Risikofaktoren für eine Recurrensparese identifiziert werden [26]. Die Häufigkeit des permanenten Hypoparathyreoidismus ist nach *Thomusch et al.* weniger von der zugrunde liegenden Pathologie, sondern vor allem von der Operationsmethode abhängig. In einer multizentrischen Studie waren totale Thyreoidektomie, Operationen mit bilateraler Ligatur der Arteria thyreoidea inferior und Eingriffe, bei denen weniger als zwei Nebenschilddrüsen dargestellt wurden, unabhängige Risikofaktoren [97]. Auch Operationen bei immunogener Hyperthyreose wiesen ein erhöhtes Komplikationsrisiko auf [97]. Grundsätzlich kann die Komplikationsrate durch eine subtile Präparationstechnik mit der Lupenbrille und durch Operationen in spezialisierten Zentren vermindert werden, wie zahlreiche Studien bei Erwachsenen zeigen [26, 38, 97, 98].

Während permanente Recurrensparesen bei Operationen wegen benigner Schilddrüsen-erkrankungen und asymptomatischer RET-Mutationen im Kindesalter selten (bei $\leq 1\%$ der Operationen) auftreten [4, 6, 26, 49], liegt die Recurrensparesenrate bei Karzinomoperationen mit bis zu 24% deutlich höher [11, 50, 91, 102]. Durch die intraoperative Darstellung und Neurostimulation des Nervus laryngeus recurrens kann die Häufigkeit von Recurrensparesen verringert werden [9, 26, 97].

Nach totaler Thyreoidektomie können häufig passagere postoperative Hypokalzämien beobachtet werden [3, 4, 87]. Die Inzidenz des permanenten Hypoparathyreoidismus nach

Schilddrüsenoperationen im Kindesalter wird in der Literatur mit 0-7% [3, 7, 24, 41, 74, 91], nach Karzinomoperationen sogar bis 32% [56, 59, 102] angegeben. Diese Komplikation hat im Kindesalter eine herausragende Bedeutung, da das wachsende Skelett auf eine intakte Kalzium- und Phosphathomöostase angewiesen ist [77]. Durch intraoperative Darstellung der Epithelkörperchen in Verbindung mit heterotoper Autotransplantation von präparationsbedingt nicht mehr ausreichend durchbluteten Nebenschilddrüsen kann der permanente Hypoparathyreoidismus auch bei Kindern fast immer vermieden werden [20, 89].

Andere Komplikationen wie Blutungen, Wundinfektionen, das Auftreten eines Horner-Syndroms oder die Anlage eines Tracheostomas wurden in der pädiatrischen Schilddrüsenchirurgie bislang nicht systematisch untersucht.

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie (AVGC) der Universitätsklinik Halle-Wittenberg, einem tertiären Referenzzentrum in der pädiatrischen Schilddrüsenchirurgie, zu untersuchen. Dabei wurden vor allem folgende Fragestellungen berücksichtigt:

1. Wie häufig sind perioperative Komplikationen bei Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter? Welche Faktoren beeinflussen die Morbidität?
2. Wie sind die therapeutischen Ergebnisse von Schilddrüsenoperationen an der Klinik für AVGC? Welchen Einfluss hat das Ausmaß der Operationen?
3. Wie ist die Lebensqualität nach Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter? Sind Risikofaktoren für das Auftreten von Narbenproblemen und anderen Beschwerden erkennbar?

Durch die Korrelation früh- und spätpostoperativer Ergebnisse mit Operationsausmaß, Patientenalter und Diagnose sollten bisher teilweise nur empirisch begründete Therapiestrategien auf eine wissenschaftliche Basis gestellt werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Von Januar 1995 bis September 2003 wurden 159 Kinder und Jugendliche (mittleres Alter $11,1 \pm 4,2$ (1-18) Jahre) wegen einer gut- oder bösartigen Schilddrüsenerkrankung in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie (AVGC) der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg (MLU) operativ behandelt (Abbildung 1, Tabelle 1). Insgesamt wurden 167 Operationen durchgeführt.

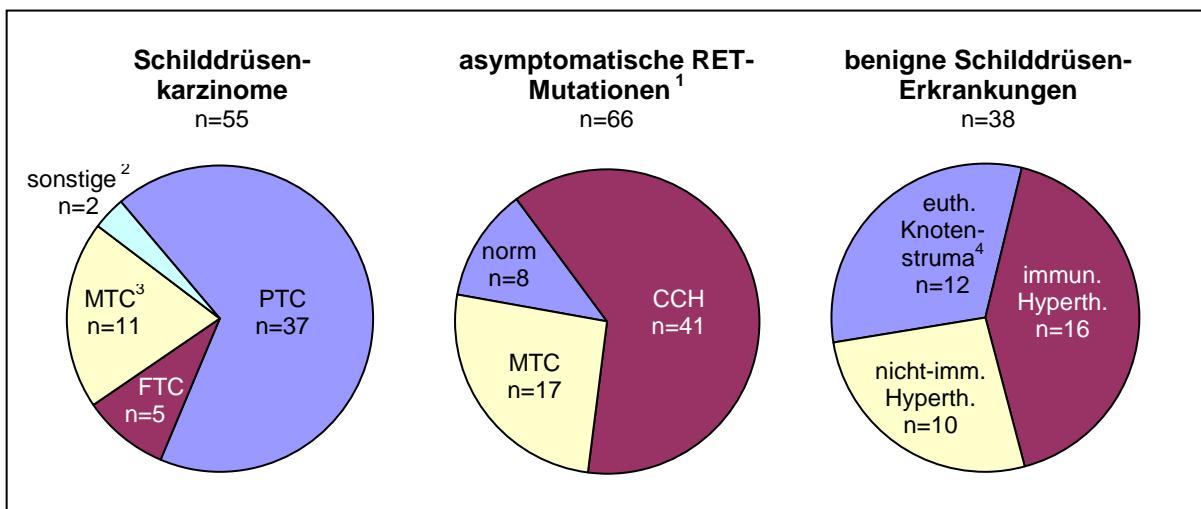


Abbildung 1 Diagnoseverteilung

AVGC, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; CCH, C-Zell-Hyperplasie; euth, euthyreote; FTC, folliculäres Schilddrüsenkarzinom; immun. Hyperth., immunogene Hyperthyreose; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl der Patienten; nicht-imm. Hyperth., nicht-immunogene Hyperthyreose; norm, keine histopathologische Schilddrüsenveränderungen; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; RET, rearranged during transfection

¹ inklusive eines Patienten, der nach auswärtiger subtotaler Thyreoidektomie und RET-Mutationsnachweis in der Klinik für AVGC restthyreoidektomiert wurde

² eine Patientin mit einem Non-Hodgkin-Lymphom und eine Patientin mit einem relativ undifferenzierten Tumor mit Expression von Panzytokeratin, Synaptophysin und Chromogranin

³ zehn Patienten mit einem symptomatischen MTC bei einer RET-Mutation, eine Patientin mit sporadischem MTC

⁴ inklusive einer Patientin mit einer Rezidivstruma und einer Patientin mit einer Hashimoto-Thyreoiditis

Wegen eines Schilddrüsenkarzinoms wurden 55 Patienten operiert, darunter 37 wegen eines PTC, elf wegen eines MTC und fünf wegen eines FTC. Zudem wurden eine Patientin mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und eine Patientin mit einem relativ undifferenzierten Tumor mit immunhistochemischer Darstellung von Panzytokeratin, Synaptophysin und Chromogranin dieser Gruppe zugeordnet.

Tabelle 1 Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Klinik für AVGC. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Spalten.

	gesamt	männlich	weiblich	p-Wert^a
alle Erkrankungen	159	61	98	
mittleres Alter ± SA (Jahre) ^b	11,1 ± 4,2	9,5 ± 4,3	12,1 ± 3,9	<0,01
1-6 Jahre (%)	31 (20)	19 (31)	12 (12)	
7-12 Jahre (%)	59 (37)	25 (41)	34 (21)	
13-18 Jahre (%)	69 (43)	17 (28)	52 (53)	
DTC¹	42	9	33	
mittleres Alter ± SA (Jahre) ^b	13,4 ± 3,1	13,3 ± 1,9	13,4 ± 3,3	0,59
1-6 Jahre (%)	3 (7)	0	3 (9)	
7-12 Jahre (%)	10 (24)	3 (33)	7 (21)	
13-18 Jahre (%)	29 (69)	6 (67)	23 (70)	
symptomatische MTC²	11	4	7	
mittleres Alter ± SA (Jahre) ^b	12,3 ± 3,7	10,0 ± 4,2	13,6 ± 2,9	0,13
1-6 Jahre (%)	1 (9)	1 (25)	0	
7-12 Jahre (%)	5 (46)	2 (50)	3 (43)	
13-18 Jahre (%)	5 (46)	1 (25)	4 (57)	
sonstige SD-Neoplasien³	2	0	2	
mittleres Alter ± SA (Jahre) ^b	12,5 ± 3,5	-	12,5 ± 3,5	--
1-6 Jahre (%)	0	-	0	
7-12 Jahre (%)	1 (50)	-	1 (50)	
13-18 Jahre (%)	1 (50)	-	1 (50)	
asympt. RET-Mutationsträger⁴	66	39	27	
mittleres Alter ± SA (Jahre) ^b	8,4 ± 3,8	8,3 ± 4,0	8,5 ± 3,5	0,70
1-6 Jahre (%)	23 (35)	15 (39)	8 (30)	
7-12 Jahre (%)	34 (52)	18 (46)	16 (59)	
13-18 Jahre (%)	9 (14)	6 (15)	3 (11)	
immunogene Hyperthyreose	16	3	13	
mittleres Alter ± SA (Jahre) ^b	13,3 ± 3,1	9,3 ± 5,5	14,2 ± 1,5	0,04
1-6 Jahre (%)	1 (6)	1 (33)	0	
7-12 Jahre (%)	4 (25)	1 (33)	3 (23)	
13-18 Jahre (%)	11 (69)	1 (33)	10 (77)	
nicht-immunogene Hyperthyreose	10	3	7	
mittleres Alter ± SA (Jahre) ^b	11,8 ± 5,0	12,7 ± 6,7	11,4 ± 4,8	0,36
1-6 Jahre (%)	2 (20)	1 (33)	1 (14)	
7-12 Jahre (%)	3 (30)	0	3 (43)	
13-18 Jahre (%)	5 (50)	2 (67)	3 (43)	
benigne euthyreote Knotenstruma⁵	12	3	9	
mittleres Alter ± SA (Jahre) ^b	13,5 ± 3,2	10,3 ± 5,1	14,6 ± 1,7	0,22
1-6 Jahre (%)	1 (8)	1 (33)	0	
7-12 Jahre (%)	2 (17)	1 (33)	1 (11)	
13-18 Jahre (%)	9 (75)	1 (33)	8 (89)	

asympt., asymptatische; CCH, C-Zell-Hyperplasie; DTC, differenziertes Schilddrüsenkarzinom; FTC, folliculäres Schilddrüsenkarzinom; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET, rearranged during transfection; SA, Standardabweichung; SD, Schilddrüsen

¹ fünf Patienten mit einem FTC und 37 Patienten mit PTC

² zehn Patienten mit einer RET-Mutation, eine Patientin mit sporadischem MTC

³ eine Patientin mit einem Non-Hodgkin-Lymphom und eine Patientin mit einem relativ undifferenzierten Tumor mit Expression von Panzytokeratin, Synaptophysin und Chromogranin

⁴ 17 Patienten mit inzidentellem MTC, 41 Patienten mit CCH, acht Patienten ohne pathologische Veränderungen

⁵ inklusive jeweils einer Patientin mit Rezidivstruma und Hashimoto-Thyreoiditis

^a mittleres Alter männlich vs. weiblich

^b Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen: p<0,001

Bei 66 Patienten lag eine asymptomatischen RET-Mutation vor. Im Rahmen der prophylaktischen Operation wurde bei 17 Patienten ein inzidentelles MTC und bei 41 Patienten eine C-Cell-Hyperplasie (CCH) festgestellt. Acht Patienten hatten noch keine pathologischen Schilddrüsenveränderungen.

Bei 38 Patienten wurde die Operation aufgrund einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung durchgeführt. In 16 Fällen lag eine immunogene Hyperthyreose, in zwölf Fällen eine benigne euthyreote Knotenstruma und in zehn Fällen eine nicht-immunogene Hyperthyreose vor.

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Klinik für AVGC betrug $11,1 \pm 4,2$ Jahre (Tabelle 1). Die 98 weiblichen Patienten waren im Durchschnitt $12,1 \pm 3,9$ Jahre, die 61 männlichen Patienten $9,5 \pm 4,3$ Jahre alt. Während bei den männlichen Patienten eine relativ homogene Altersverteilung festgestellt werden konnte, waren über 50% der Mädchen über zwölf Jahre alt. Die asymptomatischen RET-Mutationsträger waren mit durchschnittlich etwa acht Jahren deutlich jünger als die Patienten der anderen Diagnosegruppen.

3.2 Operationen

3.2.1 Operative Technik

Die Schilddrüsenoperationen wurden unter Anwendung der Mikrodissektionstechnik durchgeführt. Dabei erfolgte eine subtile Präparation und antizipatorische Blutstillung mit Hilfe der punktuellen bipolaren Elektrokoagulation und unter Verwendung einer Lupenbrille.

Alle Lymphadenektomien erfolgten systematisch und kompartiment-orientiert unter Resektion aller Lymphknoten, Lymphbahnen und des Fettbindegewebes „en-bloc“. Die Einteilung der Kompartimente erfolgte nach der Klassifikation nach *Dralle* [25] (Abbildung 2): Das Kompartiment K1 umfasst das zervikozentrale Lymphknotensystem rechts (K1a) und links (K1b) der Trachea. Die Grenzen stellen lateral die Gefäß-Nerven-Scheiden, kaudal die Vena brachiocephalica sinistra und kranial das Os hyoideum dar. Eingeschlossen sind die submandibulären Lymphknoten. Die Kompartimente K2 und K3 beinhalten das zervikolaterale Lymphknotensystem rechts (2) und links (3), das sich von der Gefäß-Nerven-Scheide zum Musculus trapezius und von den Vena subclaviae bis zur Hinterhauptschuppe erstreckt. Das mediastinale Lymphknotensystem (K 4) umfasst alle Lymphknoten des vorderen Mediastinums zwischen der Vena brachiocephalica sinistra und der Tracheabifurkation.

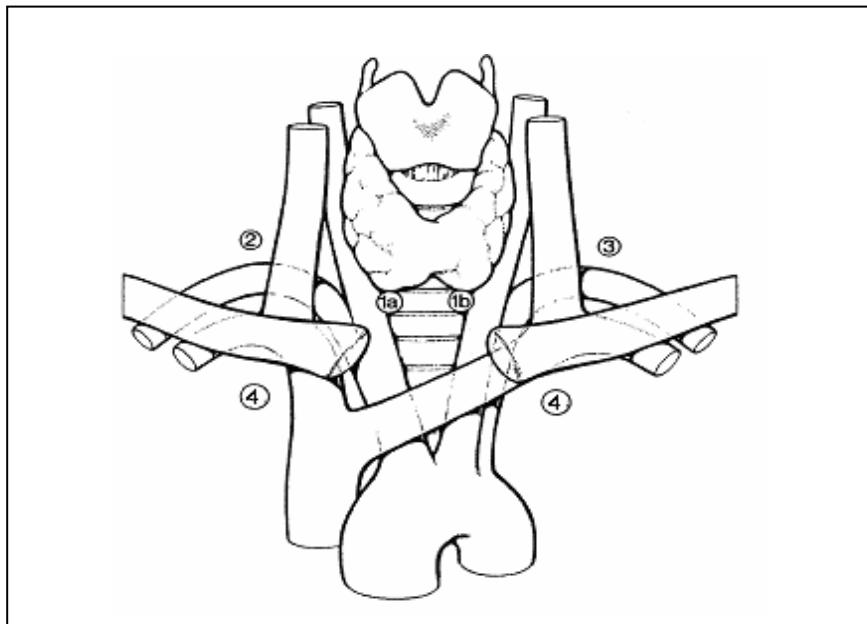


Abbildung 2 Lymphknotenkompartimente nach *Dralle* [25]

1a, zervikozentrales Kompartiment rechts (K1a); 1b, zervikozentrales Kompartiment links (K1b); 2, zervikolaterales Kompartiment rechts (K2); 3, zervikolaterales Kompartiment links (K3); 4, mediastinales Kompartiment (K4)

Bei der totalen Thyreoidektomie wurde eine vollständige und bei der Hemithyreoidektomie eine einseitige Schilddrüsenentfernung unter Mitnahme des Isthmus und eines eventuell vorhandenen Lobus pyramidalis durchgeführt. Bei einer Lobektomie erfolgte eine Lappenresektion ohne Mitnahme des Isthmus, während bei einer subtotalen Lobektomie ein ipsilateraler Parenchymrest *in situ* verblieb. Bei der subtotalen (Hemi-)Thyreoidektomie wurde ein Parenchymrest (in der Regel paratracheal oder im oberen Polbereich, uni- oder bilateral) *in situ* belassen. Unter einer Enukleation wurde die lokale Exzision einer gut abgrenzbaren benignen Veränderung verstanden.

3.2.2 Operativer Standard in der Klinik für AVGC

Bei Schilddrüsenkarzinomen wurden generell totale Thyreoidektomien durchgeführt. Eine Ausnahme bildete das papilläre Mikrokarzinom mit einem Durchmesser von unter 10 mm. Bei MTC erfolgte zusätzlich eine Lymphadenektomie der Kompartimente K1-K3, während bei DTC immer das Kompartiment K1, die Kompartimente K2 und/oder K3 jedoch nur bei Nachweis von oder Verdacht auf Lymphknotenmetastasen disseziert wurden. Nur bei Nachweis suspekter Lymphknoten wurde zusätzlich das Kompartiment K4 transsternal ausgeräumt. Rezidivoperationen bei Schilddrüsenneoplasien erfolgten fundorientiert. Eine systematische Lymphadenektomie erfolgte generell bei allen auswärts voroperierten

Patienten. Suspekten Lymphknoten in einem systematisch operierten Kompartiment wurden selektiv entfernt.

Bei immunogenen Hyperthyreosen wurden totale Thyreoidektomien durchgeführt. Die Operationen von nicht-immunogenen Hyperthyreosen und der euthyreoten benignen Knotenstrumen erfolgten morphologie- und funktionsbezogen. Wurde szintigraphisch ein kalter Knoten festgestellt, war die Operation der Wahl eine Hemithyreoidektomie, bei vorausgegangener Bestrahlung eine totale Thyreoidektomie.

3.2.3 Komplikationserfassung

Eine Übersicht über die Definitionen der häufigsten Operationskomplikationen findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2 Definitionen der häufigsten Operationskomplikationen

Komplikation	Definition
frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus	frühpostoperative substitutionspflichtige Hypokalzämie unabhängig von Parathormonwerten
permanenter Hypoparathyreoidismus	über sechs Monate persistierende substitutionspflichtige Hypokalzämie mit Nachweis pathologischer Parathormonwerte
transiente Recurrensparese	laryngoskopisch festgestellte Parese oder Minderbeweglichkeit der Stimmlippe unmittelbar postoperativ
permanente Recurrensparese	laryngoskopisch festgestellte Parese oder Minderbeweglichkeit der Stimmlippe ohne Wiederherstellung der Stimmlippenfunktion innerhalb von sechs Monate postoperativ
Nachblutung	revisionsbedürftige Nachblutung
Wundinfektion	oberflächliche und tiefe Infektionen (Cutis, Subcutis, Faszie, Muskeln) mit antibiotischer oder operativer Therapie
Serom bzw. Lymphfistel	punktions- oder revisionsbedürftige Ansammlung von Lymphflüssigkeit bzw. lymphabsondernde Fistel
passageres/permanentes Hornersyndrom	vorübergehend auftretendes bzw. persistierendes komplettes oder inkomplettes Hornersyndrom (Miosis, Ptosis, Enophthalmus)

3.2.4 Spezifische Komplikationsvermeidung

Vor 1998 wurde der Nervus laryngeus recurrens (NLR) routinemäßig visuell dargestellt. Ab 1998 erfolgte die Darstellung des NLR mittels intraoperativer Neurostimulation (ION), mit der auch eine intraoperative Funktionskontrolle des NLR möglich ist. Dabei wurde eine Elektrode durch das cricothyreoidale Ligament hindurch in die intralaryngeale Muskulatur platziert (translaryngeale Technik). Mittels elektrischer Stimulation des NLR und/oder des Nervus vagus mit einer Frequenz von 3 Hz, einer Dauer von 200 µs und einer Stromstärke von 0,5 bis 1,5 mA konnten bei intaktem System elektromyographische Signale intralaryngeal

abgeleitet werden. Bei Verwendung der ION muss während der Operation auf ein Muskelrelaxans verzichtet werden.

Zur Gewährleistung einer suffizienten postoperativen Nebenschilddrüsenfunktion erfolgte standardisiert die Darstellung aller Nebenschilddrüsen (NSD). Bei jeder präparationsbedingten Devaskularisierung wurde eine Autotransplantation des NSD-Gewebes durchgeführt. Dabei wurde das Gewebe in Stücke mit einer Größe von etwa einem Kubikmillimeter zerteilt und in eine kleine Tasche des rechten Musculus sternocleidomastoideus autotransplantiert, die mit nicht-resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen wurde.

3.2.5 Prophylaktische Operationen

Als prophylaktische Operationen werden Operationen bei identifizierten Mutationsträgern unter 20 Jahren (= Screeningpatienten) ohne präoperativen Karzinomnachweis definiert [38, 87]. Da asymptomatische Patienten jedoch bereits kleine inzidentelle MTC aufweisen können, umfasst die Gruppe der prophylaktische Thyreoidektomien sowohl Patienten ohne pathologische Schilddrüsenveränderungen, als auch Patienten mit CCH und kleinen MTC. Bei MEN 2B-Patienten wurden die Operationen dann als prophylaktisch bezeichnet, wenn keine schilddrüsenspezifischen Symptome zum Zeitpunkt der Operation vorlagen. Keiner dieser Patienten (n=3) war, im Unterschied zu den MEN 2A-Patienten, zum Zeitpunkt der Operation bezüglich des Syndroms asymptomatisch.

Das Operationsausmaß war abhängig von der Mutation, von den Kalzitoninwerten und vom Alter der Patienten. Patienten mit *high-risk*-Mutationen wurden frühzeitig (wenn möglich im ersten Lebensjahr) operiert. Erfolgte die Diagnosestellung nach dem ersten Lebensjahr, wurde stets eine Lymphadenektomie im Kompartiment K1, gegebenenfalls auch in den Kompartimenten K2 und K3 durchgeführt. Bei pathologischen Kalzitoninwerten wurden auch Patienten mit *intermediate-risk*- oder *low-risk*-Mutationen zervikozentral lymphadenektomiert. War der Pentagastrintest hingegen unauffällig, so wurden nur Patienten, die über zehn Jahre alt waren, zervikozentral lymphadenektomiert, während bei jüngeren Kindern auf eine Lymphknotendissektion verzichtet wurde.

3.3 Histopathologische Untersuchungen

Alle histologische Untersuchungen erfolgten im Institut für Pathologie der MLU (Direktoren: Prof. Rath/ Prof. Hauptmann). Die Präparate wurden routinemäßig mit Hämatoxilin und Eosin gefärbt. Bei Verdacht auf MTC wurde eine immunhistochemische Analyse mit Kalzitonin durchgeführt. Die Diagnose einer CCH erfolgte, wenn über sechs C-Zellen pro Schilddrüsenfollikel oder über 50 intrafollikuläre Kalzitonin-positive Zellen in mindestens einem *low power* (x100) Feld nachweisbar waren. Weichteilgewebe und Lymphknoten

wurden gesondert betrachtet, wobei die Lymphknoten gezählt und einzeln untersucht wurden. Die Lymphknotenkompartimente wurden nach der Klassifikation nach Dralle (siehe oben) eingeteilt. Eine Weichgewebsinfiltration lag definitionsgemäß vor, wenn extrathyreoidale Tumorinfiltrate unter 3 mm vorhanden waren, die nicht an lymphatisches Gewebe grenzten [64].

Die Klassifikation des Schilddrüsengewebes und des lymphatischen Gewebes erfolgte anhand der TNM-Klassifikation der International Union against Cancer (IUCC) 1997 beziehungsweise 2002. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden nach 2001 untersuchte Präparate in dieser Untersuchung in die TNM-Klassifikation Version 1997 eingeordnet.

3.4 Datenerfassung

Die Daten der insgesamt 167 Operationen wurden teils retro-, teils prospektiv erhoben. Daten von Patienten aus dem Zeitraum 1995-1999 wurden retrospektiv ermittelt. Ab 2000 erfolgte die Datenerfassung prospektiv in einem klinikeigenen Patientenregister unter Leitung von Dr. M. Brauckhoff, Klinik für AVGC. Erfasst wurden Alter und Geschlecht der Patienten, histopathologische Diagnose inklusive TNM-Klassifikation, präoperative Untersuchungsergebnisse mit laborchemischen, sonographischen, radiologischen und feinnadelaspirationszytologischen Befunden, Operationsindikation, Operationsdatum, Operationsausmaß, Komplikationen, postoperativen Werte für Calcium, Parathormon (PTH) und Tumormarker sowie Angaben über die postoperative Weiterbehandlung. Nur Patienten, bei denen exakte Angaben vorhanden waren, wurden in die jeweiligen Analysen einbezogen. Die Daten des Follow-up wurden durch die primär schriftliche, gegebenenfalls auch telefonische Befragung der Patienten und ihrer Eltern sowie der Hausärzte und der behandelnden Endokrinologen erhoben. Evaluiert wurden der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten, postoperative Komplikationen, Narbenverhältnisse, Rezidive und die aktuelle Therapie. Die Kinder- und Elternfragebögen schlossen auch Fragen zu Symptomen von Hyper- und Hypothyreosen und zu Problemen bei der Medikamenteneinnahme ein.

3.5 Follow-up

Das Follow-up betrug im Mittel $46,8 \pm 29,2$ Monate (Spannweite 7-108 Monate). 78% der Hausarztfragebögen (n=124/159) und 79% der Patientenfragebögen (n=125/159) wurden beantwortet (Tabelle 3). In 13 Fällen (8%, n=13/159) konnten weder Informationen von den weiterbehandelnden Ärzten noch von den Familien erhoben werden, wobei acht der Familien unbekannt verzogen waren und deswegen nicht angeschrieben werden konnten.

Tabelle 3 Rückantworten von Patienten und Hausärzten. In 103 Fällen lagen Antworten von Hausarzt und Familie vor, während in 22 Fällen nur die Familien und in 21 Fällen nur die Hausärzte antworteten.

	Follow-up insgesamt (%) ¹	Hausarzt (%) ¹	Familie (%) ¹
gesamt (n=159)	146 (92)	124 (78)	125 (79)
männlich (n=61)	55 (90)	47 (77)	45 (74)
weiblich (n=98)	91 (93)	77 (79)	80 (82)
FU-Dauer \pm SA (Monate)	46,8 \pm 29,2	43,2 \pm 27,4	43,2 \pm 27,4
Spannweite (Monate)	7-108	7-108	7-106
Patienten mit			
symptomatischen SD-Karzinomen (n=55)	47 (86)	41 (75)	39 (71)
asymptomatischen RET-Mutationen (n=66)	63 (96)	55 (83)	50 (76)
immunogenen Hyperthyreosen (n=16)	15 (94)	14 (88)	15 (94)
nicht-immunogenen Hyperthyreosen (n=10)	9 (90)	7 (70)	9 (90)
benignen euthyreoten Knotenstrumen (n=12)	12 (100)	7 (58)	12 (100)

FU, Follow up; RET, rearranged during transfection; SA, Standardabweichung; SD, Schilddrüsen

¹ bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS® 13.0 für Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Zusätzlich zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen wurden Analysen mit dem Chi²-Test, dem Fisher-Exakt-Test und dem Mann-Whitney-Test bzw. Kruskall-Wallis-Test durchgeführt. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Operationsausmaß und histopathologische Befunde

In der Klinik für AVGC wurden im betrachteten Zeitraum 136 Primäroperationen und 31 Reoperationen durchgeführt.

4.1.1 Primäroperationen

Als Primäroperationen erfolgten 117 totale Thyreoidektomien, elf Hemithyreoidektomien, vier subtotale Lobektomien, drei subtotale Thyreoidektomien und eine Knotenenukleation. Bei 66 dieser Operationen wurde zusätzlich eine Lymphknotendissektion durchgeführt. In 40 Fällen beschränkte sich die Lymphadenektomie auf das zervikozentrale Kompartiment (K1), während sie in 19 Fällen auf mindestens ein zervikolaterales Kompartiment (K2/K3) erweitert wurde. Bei sieben Operationen wurde auch das mediastinale Kompartiment (K4) ausgeräumt.

4.1.2 Rezidivoperationen

Rezidivoperationen erfolgten in 29 Fällen wegen maligner Erkrankungen sowie bei jeweils einem Patienten mit asymptomatischer RET-Mutation und benigner Rezidiv-Struma. Insgesamt wurden elf Rest-Thyreoidektomien, 16 Lymphknotendissektionen, drei Reexplorationen und eine subtotale Rezidiv-Thyreoidektomie durchgeführt. Bei neun Operationen wurde das zervikozentrale Kompartiment ausgeräumt, bei 16 weiteren Operationen zusätzlich die zervikolateralen Kompartimente. Zweimal erfolgte eine systematische Lymphadenektomie in den Kompartimenten K1 bis K4.

4.1.3 Schilddrüsenkarzinome

Bei 55 Patienten mit symptomatischen Schilddrüsenkarzinomen wurden insgesamt 63 Operationen durchgeführt (Tabelle 4). 48 Patienten wurden einmal, sechs Patienten zweimal und ein Patient dreimal operiert. Bei 34 Patienten erfolgte die primäre Diagnosestellung in der Klinik für AVGC, während bei 21 Patienten die Erstoperation auswärtig durchgeführt worden war.

Als Primäroperation erfolgte in 30 Fällen eine totale Thyreoidektomie, bei den meisten Patienten wurde zusätzlich mindestens das zervikozentrale Kompartiment systematisch lymphadenektomiert. In vier Fällen (zwei inzidentelle papilläre Mikrokarzinome, ein inzidentelles FTC und ein NHL) erfolgte eine unilaterale Operation.

Nach unvollständigen Voroperationen wurden zehn Rest-Thyreoidektomien mit Lymphknotendissektion mindestens im Kompartiment K1 durchgeführt. Zudem erfolgten 16 Lymphadenektomien und drei Reexplorationen bei Rezidivverdacht.

Tabelle 4 Operationen bei Schilddrüsenkarzinomen. Eingeschlossen sind eine Patientin mit einem NHL und eine Patientin mit einem relativ undifferenzierten Karzinom mit Expression von Panzytokeratin, Synaptophysin und Chromogranin.

	PTC¹ (n=43)	FTC² (n=6)	MTC^{3,4} (n=12)	andere⁵ (n=2)	total (n=63)
Operationen					
TT (n/N (%))	21/43 (49)	1/6 (17)	8/12 (66)	0/2	30/63 (47)
keine LAE	1	1	0	-	2
+ LAE K1	5	0	0	-	5
+ LAE K1 und K2/K3	7	0	0	-	7
+ LAE K1-3	8	0	1	-	9
+ LAE K1-4	0	0	7	-	7
HT (n/N (%))	1/43 (2)	1/6 (17)	0/12	1/2 (50)	3/63 (5)
keine LAE	0	1	-	1	2
+ LAE K1 (unilateral)	1	0	-	0	1
subLob (n/N (%))	1/43 (2)	0/6	0/12	0/2	1/63 (2)
keine LAE	1	-	-	-	1
Rest-T (n/N (%))	5/43 (12)	4/6 (66)	0/12	1/2 (50)	10/63 (16)
+ LAE K1	3	4	-	0	7
+ LAE K1 und K2/K3	2	0	-	0	2
+ LAE K1-3	0	0	-	1	1
nur LK-Dissektion (n/N (%))	14/43 (33)	0/6	2/12 (17)	0/2	16/63 (25)
LAE K1	0	-	1	-	1
LAE K1 und K2/K3	5	-	1	-	6
LAE K2/K3	1	-	0	-	1
LAE K1-3	4	-	0	-	4
LAE K2-3	2	-	0	-	2
LAE K1-4	2	-	0	-	2
Reexploration (n/N (%))	1/43 (2)	0/6	2/12 (17)	0/2	3/63 (5)
Erstoperation (n/N (%))	23/43 (53)	2/6 (33)	8/12 (67)	1/2 (50)	34/63 (54)
Reoperation (n/N (%))	20/43 (47)	4/6 (67)	4/12 (33)	1/2 (50)	29/63 (46)
operierte Seiten	81	11	22	3	117
<i>nerves at risk⁶</i>	73	10	14	3	100
ION (% ⁷)	53 (73)	6 (60)	8 (57)	3 (100)	70 (70)

AVGC, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; FTC, folliculäres Schilddrüsenkarzinom; HT, Hemithyreoidektomie; ION, intraoperatives Neuromonitoring; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1 und K2/K3, zervikozentrale Kompartimente und ein zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; K2/K3, ausschließlich ein zervikolaterales Kompartiment; K2-3, ausschließlich beide zervikolateralen Kompartimente; LAE, systematische Lymphadenektomie; LK, Lymphknoten; MEN, Multiple Endokrine Neoplasie; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; NHL, Non-Hodgkin-Lymphom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; Rest-T, Rest-Thyreoidektomie; subLob, subtotale Lobektomie; TT, totale Thyreoidektomie

¹ darunter vier Patienten mit zwei Operationen und eine Patientin mit drei Operationen in der Klinik für AVGC

² darunter ein Patient mit zwei Operationen in der Klinik für AVGC

³ darunter acht Patienten mit MEN 2B und zwei Patienten mit MEN 2A

⁴ darunter eine Patientin (MEN 2B) mit zwei Operationen in der Klinik für AVGC

⁵ eine Patientin mit NHL und eine Patientin mit einem relativ undifferenzierten Karzinom mit Expression von Panzytokeratin, Synaptophysin und Chromogranin

⁶ da vier Nerven bereits präoperativ paretisch waren und 13 Nerven tumorbedingt reseziert wurden, waren nur 100 Nerven bei 117 operierten Seiten *at risk*

⁷ bezogen auf die Gesamtzahl der *nerves at risk* in den jeweiligen Diagnosegruppen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei 39 von 55 Patienten mit symptomatischen Schilddrüsenkarzinomen (71%) Lymphknotenmetastasen und bei 13 Patienten (24%) Fernmetastasen nachweisbar. Eine Übersicht über die tumorbiologischen Merkmale findet sich in Tabelle 5. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei symptomatischen MTC wurden zusätzlich 17 inzidentelle MTC bei asymptomatischen RET-Mutationen in die Analyse der tumorbiologischen Merkmale einbezogen.

Tabelle 5 Tumorbiologische Merkmale der Schilddrüsenkarzinome¹. Berücksichtigt wurden auch inzidentelle medulläre Mikrokarzinome bei asymptomatischen RET-Mutationsträgern.

	DTC		symp. MTC ² (n=11)	alle MTC ^{3,4} (n=28)	p- Werte ^a
	PTC (n=37)	FTC (n=5)			
TNM-Stadien⁵					
T1 (n/N (%))	5/37 (14)	0/5	2/11 (18)	19/28 (68)	<0,01
- N0 M0	3	0	0	16	
- N1 M0	2	0	1	2	
- N1 M1	0	0	1	1	
T2-pT3 (n/N (%))	9/37 (24)	5/5 (100)	1/11 (9)	1/28 (4)	0,02
- N0 M0	4	5	1	1	
- N1 M0	4	0	0	0	
- N1 M1	1	0	0	0	
T4 (n/N (%))	23/37 (62)	0/5	8/11 (73)	8/28 (29)	<0,01
- N0 M0	1	0	0	0	
- N1 M0	18	0	1	1	
- N1 M1	4	0	7	7	
Fokalität (n/N (%))					
unifokal	20/37 (54)	5/5 (100)	1/11 (9)	10/28 (36)	0,14 ^b
multifokal	17/37 (46)	0	10/11 (91)	18/28 (64)	
Infiltration (n/N (%))					
Weichteilinfiltration	11/37 (30)	0/5	7/11 (64)	7/28 (25)	0,67 ^b
Weichteilinfiltration bei T4	9/23 (39)	-	6/8 (75)	6/8 (75) ^c	0,11
zervikoviszerale Infiltration	5/37 (14)	0/5	4/11 (36)	4/28 (14)	1,00 ^b
zervikoviszerale Inf. bei T4	5/23 (22)	-	4/8 (50)	4/8 (50) ^d	0,19

DTC, differenziertes Schilddrüsenkarzinom; FTC, folliculäres Schilddrüsenkarzinom; Inf., Infiltration; MEN, Multiple Endokrine Neoplasie; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; RET, rearranged during transfection; sympt., symptomatische; vs., versus

¹ bei 21 Patienten (14 PTC, drei FTC, drei sympt. MTC bzw. vier alle MTC) wurde die histopathologische Diagnose auswärtig gestellt

² darunter acht MTC bei MEN 2B und zwei MTC bei MEN 2A

³ symptomatische MTC + inzidentelle MTC bei asymptomatischen RET-Mutationen

⁴ darunter zehn MTC bei MEN 2B und 17 MTC bei MEN 2A

⁵ nach der TNM-Klassifikation 1997

^a DTC vs. alle MTC (symptomatische MTC + inzidentelle MTC bei asymptomatischen RET-Mutationen)

^b DTC vs. symptomatische MTC: p=0,001 (Fokalität); p=0,031 (Weichteilinfiltration); p=0,076 (zervikoviszerale Infiltration)

^c T4 vs. T1-3: p<0,001 (alle MTC); in den anderen Diagnosegruppen n.s.

^d T4 vs. T1-3: p=0,003 (alle MTC); in den anderen Diagnosegruppen n.s.

Bei 62% der PTC und bei 29% aller MTC erfolgte die Diagnosestellung im Stadium T4 (Tabelle 5). In beiden Diagnosegruppen traten Lymphknotenmetastasen signifikant häufiger bei extrathyreoidalen als bei intrathyreoidalen Karzinomen auf. MTC im Stadium 4 waren zudem mit einer hohen Rate von Fernmetastasen und Weichteilinfiltrationen assoziiert. Die Aggressivität von extrathyreoidalen MTC in Bezug auf Fernmetastasen und lokaler Infiltration war deutlich höher als die von extrathyreoidalen PTC (Abbildung 3, Tabelle 5).

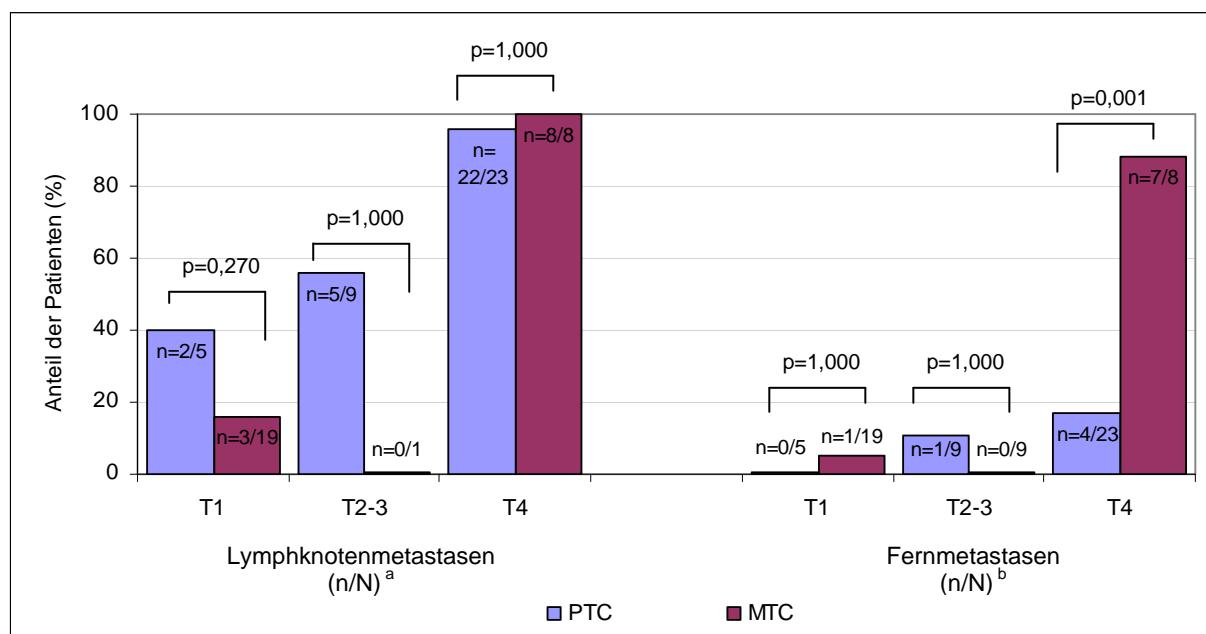


Abbildung 3 Lymphknoten- und Fernmetastasen bei MTC und PTC in Abhängigkeit vom T-Stadium (Mikrokarzinom vs. intrathyreoideales Karzinom vs. extrathyreoidales Karzinom)¹. Die Stadieneinteilung erfolgte nach der TNM-Klassifikation 1997. Berücksichtigt wurden auch inzidentelle medullären Mikrokarzinome bei asymptomatischen RET-Mutationen.

MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; T1, Stadium T1; T2-3, Stadien T2 und T3; T4, Stadium T4; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; RET, rearranged during transfection; vs., versus

¹ bei 14 PTC und vier MTC wurde die histologische Diagnose auswärts gestellt

^a T1 vs. T2-3 vs. T4: p=0,003 (PTC); p<0,001 (MTC)

^b T1 vs. T2-3 vs. T4: p=1,000 (PTC); p<0,001 (MTC)

Insgesamt erfolgten 19 Reoperationen bei Rezidivverdacht. In zwölf Fällen konnte ein Rezidiv bestätigt werden. Zehn Patienten hatten ein rezidivierendes PTC. Bei zwei Patienten mit einem familiären MTC wurde nach auswärtiger prophylaktisch intendierter Thyreoidektomie ein Rezidiv festgestellt, wobei eine Patientin dauerhaft erhöhte Kalzitoninwerte aufwies. In einem weiteren Fall wurde überraschend eine Histiozytosis X diagnostiziert. Nach Primäroperationen in der Klinik für AVGC traten Rezidive (n=2) nur in zuvor nicht operierten Kompartimenten auf (Tabelle 6).

Tabelle 6 Patienten mit Lokalrezidiven eines Schilddrüsenkarzinoms

Patient ¹	Diagnose ²	Ausmaß der Voroperationen	Institution	Rezidiv-Lokalisation	Rezidiv-Operation	Dauer (Mo) ³
w, 7	PTC T4b N1b M0	TT + LAE K1	AVGC	K2	LAE K2, K3	2
w, 16	PTC T4a N1b M0	TT	AVGC	K1 - K3	LAE K1-3	7
m, 11	MTC ⁴ T1b N1a M0	TT + sLAE K1	auswärts	K1, K2	LAE K1, K2	24
m, 15	PTC T4a N1b M1	TT	auswärts	K1, K2	LAE K1-3	28
w, 15	PTC T3a N1b M1	TT ⁶	auswärts	K1 - K4	LAE K1-4	2
m, 10	PTC T2a N1a M0	TT	auswärts	K3	LAE K1-4	2
w, 10	PTC T4a N1b M0	TT + sLAE K1-3	auswärts	K1 - K3	LAE K1-3	10
w, 15	MTC ⁵ T1b N1b M1	TT + sLAE K1-4	auswärts	SD-Bett	Reexploration	108
w, 16	PTC T4b N1b M0	TT + sLAE K1-3	auswärts	K1, K2	LAE K1, K2	20
w, 18	PTC T4a N1b M0	TT	auswärts	K1, K3	LAE K1, K3	3
w, 12	PTC T4b N1b M0	TT + Neck	auswärts	K1, K2	LAE K1, K2	1
w, 17	PTC T2a N1a M0	subTT	auswärts	K1	Rest-T + LAE K1	12

AVGC, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; K1, zervikozentrale Kompartimente; K2, rechtes zervikolaterales Kompartiment; K3, linkes zervikolaterales Kompartiment; K1-3 zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, beide zervikolaterale Kompartimente und das mediastinale Kompartiment; LAE, systematische Lymphknotendissektion; m, männlich; MEN, Multiple Endokrine Neoplasie; Mo, Monate; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; Neck, Neck-Dissection; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; Rest-T, Rest-Thyreoidektomie; SD, Schilddrüse; sLAE, selektive Lymphknotendissektion; subTT, subtotale Thyreoidektomie; TT, totale Thyreoidektomie; w, weiblich;

¹ Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des Rezidivs (in Jahren)

² nach der TNM-Klassifikation 1997

³ Dauer bis zum Auftreten des Rezidivs

⁴ bei MEN 2A nach biochemischer Heilung

⁵ bei MEN 2B; die Patientin hat persistierende erhöhte Kalzitoninwerte seit der auswärtigen Erstoperation im Alter von sechs Jahren

⁶ zweizeitige Operation

4.1.4 Prophylaktische Operationen

In der Klinik für AVGC wurde bei 65 Patienten bis 18 Jahren mit einer Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens eine prophylaktische Thyreoidektomie durchgeführt. In 30 Fällen erfolgte eine systematische Lymphknotendissektion im Kompartiment K1. Bei einem 14-jährigen Patienten (Codon 918) und einem zehnjährigen Patienten (Codon 790) mit präoperativ deutlich erhöhten basalen Kalzitoninwerten wurden auch die zervikolateralen Kompartimente ausgeräumt (Tabelle 7).

Histopathologisch wurde bei 17 Patienten (26%) ein MTC und bei 40 Patienten (62%) eine CCH diagnostiziert. Bei acht Patienten (12%) konnten keine pathologischen Schilddrüsenveränderungen festgestellt werden.

Bei einem Patienten mit einer CCH wurde in der Klinik für AVGC eine Komplettierungsoperation durchgeführt. Der Patient war wegen einer Mutation auf dem Codon 634 an einer auswärtigen Klinik prophylaktisch thyreoidektomiert worden, die

postoperativen Bildgebung zeigte jedoch einen Schilddrüsenrest. Es erfolgte eine Rest-Thyreoidektomie mit systematischer Lymphadenektomie im zervikozentralen Kompartiment.

Tabelle 7 Prophylaktische Thyreoidektomien bei asymptomatischen RET-Mutationen in der Klinik für AVGC. Bei Patienten mit MEN 2B wurde das Syndrom durch Manifestation anderer Symptome dieser Erkrankung diagnostiziert, als „prophylaktische Thyreoidektomien“ wurden Operationen vor Entstehung eines manifesten Schilddrüsenkarzinoms definiert.

	MEN 2B <i>high risk</i> ¹ (n=2)	MEN 2A <i>intermediate risk</i> ¹ (n=39)	<i>low risk</i> ¹ (n=23)	total ² (n=65 ²)
mittl. Alter ± SA (J) ³	8,5 ± 7,8	7,6 ± 3,6	9,6 ± 3,7	8,4 ± 3,8
1-6 Jahre (n/N (%))	1/2 (50)	18/39 (46)	4/23 (17)	23/65 (35)
7-12 Jahre (n/N (%))	0	17/39 (44)	15/23 (66)	33/65 (51)
13-18 Jahre (n/N (%))	1/2 (50)	4/39 (10)	4/23 (17)	9/65 (14)
LK-Dissektion (n/N (%))				
keine LAE	1/2 (50)	20/39 (51)	13/23 (57)	34/65 (52)
LAE K1	0	19/39 (49)	9/23 (39)	29/65 (45)
LAE K1 und K2/K3	0	0	0	0
LAE K1-3	1/2 (50)	0	1/23 (4) ⁵	2/65 (3)
LAE K1-4	0	0	0	0
<i>nerves at risk</i>	4	78	46	1304
ION (% ⁴)	2 (50)	40 (51)	33 (72)	77 (59)

ION, intraoperatives Neuromonitoring; J, Jahre; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1 und K2/K3, zervikozentrale Kompartimente und ein zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, systematische Lymphknotendissektion; LK, Lymphknoten; MEN, Multiple Endokrine Neoplasie; mittl, mittleres; SA, Standardabweichung

¹ Risikogruppen nach dem Konsensus des 7. Internationalen MEN-Workshops 1999 [8]: *high-risk*-Mutationen: Codon 918; *intermediate-risk*-Mutationen: Codons 611, 618, 620, 630, 634; *low-risk*-Mutationen: Codons 768, 790, 791, 804

² inklusive einer Patientin ohne Mutationsnachweis

³ zum Zeitpunkt der prophylaktischen Operation

⁴ bezogen auf die Gesamtzahl der *nerves at risk* in den jeweiligen Risikogruppen

⁵ bei asymptomatischen Mutationsträgern (männlich, 14 Jahre, Codon 918 und männlich, 10 Jahre, Codon 790) mit erhöhten basalen Kalzitoninwerten

In der Risikostratifizierung nach den Mutationsloci ergab sich bei den Patienten dieser Studie eine Abhängigkeit der histologischen Diagnose von dem Mutationsort. Bei den Patienten aus der *low-risk*-Gruppe, die in der Klinik für AVGC operiert wurden, war die Inzidenz von neoplastischen Schilddrüsenveränderungen deutlich geringer als in der *intermediate-risk*-Gruppe. In der *high-risk*-Gruppe wurde bei beiden Patienten ein MTC festgestellt (Stadium der C-Zell-Erkrankung in Abhängigkeit von der Risikogruppe: p<0,001) (Tabelle 8).

Tabelle 8 Mutationsloci und histopathologische Diagnose bei asymptomatischen RET-Mutationsträgern. Eingeschlossen ist ein Patient mit auswärtiger prophylaktischer Thyreoidektomie (Codon 634, Diagnose: CCH), der in der Klinik für AVGC restthyreoidektomiert und zervikozentral lymphadenektomiert wurde. Die Risiko-stratifizierung erfolgte nach dem Konsensus des 7. Internationalen MEN-Workshops [8].

	Pat. (n)	Alter¹ (J)	keine path. Veränderungen (n)	CCH (n)	MTC (n)	N1 (n)
high-risk-Mutationen^a	2	8,5	0	0	2	0
Codon 918	2	8,5	0	0	2	0
intermediate-risk-Mutationen^a	40	7,7	1	27	12	0
Codon 611	1	8,0	0	1	0	-
Codon 618	8	9,5	0	7	1	0
Codon 620	10	7,3	1	8	1	0
Codon 630	1	1,0	0	0	1	0
Codon 634	20	7,3	0	11	9	0
low-risk-Mutationen^a	23	9,6	7	13	3	1²
Codon 768	2	8,0	1	1	0	-
Codon 790	9	9,3	1	5	3	1 ²
Codon 791	8	11,5	2	6	0	-
Codon 804	4	7,0	3	1	0	-
ohne Mutationsnachweis	1	12,0	0	1	0	-

AVGC, Klinik für Allgemein-, Viszeral und Gefäßchirurgie; CCH, C-Zell-Hyperplasie; J, Jahre; MEN, Multiple Endokrine Neoplasie; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; N1, Lymphknotenmetastasen; Pat., Patienten; path., pathologischen; vs., versus

¹ mittleres Alter der Patienten zum Zeitpunkt der prophylaktischen Operation

² der Patient mit N1 war zum Zeitpunkt der Operation 10 Jahre alt

^a Stadium der C-Zell-Erkrankung in Abhängigkeit von der Risikogruppe (keine pathologischen Veränderungen, CCH, MTC): p<0,001

4.1.5 Benigne Schilddrüsenerkrankungen

Von 38 Patienten, die wegen benignen Schilddrüsenerkrankungen operiert wurden, wiesen 16 Patienten eine immunogene Hyperthyreose, zehn Patienten eine nicht-immunogene Hyperthyreose und zwölf Patienten eine euthyreote Knotenstruma bzw. Thyreoiditis auf. Bei den zwölf Patienten mit einer euthyreoten benignen Struma wurden histopathologisch acht Knotenstrumen, zwei Knotenstrumen mit sporadischer CCH und jeweils eine Hashimoto-Thyreoiditis und eine Thymuszyste festgestellt. Eine Übersicht über das Operationsausmaß findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9 Operationen bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen

	immunogene Hyperthyreose (M. Basedow) (n=16)	nicht-immunogene Hyperthyreose (n=10)	benigne euthyreote Knotenstruma ¹ (n=12)	total (n=38)
Operationen				
TT (n/N (%))	15/16 (94)	2/10 (20)	5/12 (42)	22/38 (58)
ohne LAE	15	0	3	18
+ LAE K1	0	1	2	3
+ LAE K1 und K2/K3	0	1	0	1
subTT (n/N (%))	1/16 (6) ⁴	0/10	3/12 (25) ⁵	4/38 (10)
HT (n/N (%))	0/16	5/10 (50)	3/12 (25)	8/38 (21)
ohne LAE	-	4	2	6
+ LAE K1 (unilateral)	-	1	1	2
sub. Lobektomie (n/N (%))	0/16	2/10 (20)	1/12 (8)	3/38 (8)
ohne LAE	0	2	1	3
Enukleation (n/N (%))	0/16	1/10 (10)	0/12	1/38 (3)
operierte Seiten	32	12	20	64
<i>nerves at risk</i> ²	32	12	19	63
ION (%) ³	22 (69)	8 (67)	17 (90)	47 (75)

HT, Hemithyreoidektomie; ION, intraoperatives Neuromonitoring; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1 und K2/K3, zervikozentrale Kompartimente und ein zervikolaterales Kompartiment; LAE, systematische Lymphknotendissektion; M., Morbus; sub. Lobektomie, subtotale Lobektomie; subTT, subtotale Thyreoidektomie; TT, totale Thyreoidektomie

¹ inklusive einer Rezidivstruma nach auswärtiger Voroperation und einer Hashimoto-Thyreoiditis

² da ein Nerv bereits präoperativ paretisch war, waren nur 63 Nerven bei 64 operierten Seiten *at risk*

³ bezogen auf die Gesamtzahl der *nerves at risk* in den jeweiligen Diagnosegruppen

⁴ in diesem Fall eine *near-total*-Thyreoidektomie

⁵ darunter eine subtotale Rezidiv-Thyreoidektomie

4.2 Operationsdauer und postoperative Krankenhausverweildauer

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 166 ± 113 Minuten (Spannweite 30-637 Minuten). Obwohl jüngere Kinder durchschnittlich schneller operiert wurden als ältere Patienten, waren die Unterschiede nicht signifikant ($p=0,402$).

Während sich die Operationszeiten von Reoperationen und Erstoperationen nicht wesentlich unterschieden, konnte in der univariaten Analyse eine Abhängigkeit der Operationsdauer vom Operationsausmaß festgestellt werden. So dauerten bilaterale Operationen länger als unilaterale Operationen, zudem erhöhte sich die Operationsdauer mit steigendem Ausmaß der Lymphknotendissektion (Tabelle 10).

Tabelle 10 Durchschnittliche Operationsdauer (in Minuten). Berücksichtigt wurden 163 Operationen mit exakter Angabe der Operationsdauer.

	bilaterale Operationen ¹					unilat. Operationen ²		p-Wert ^a
	keine LAE	LAE K1	LAE K1+K2/3	LAE K1-3 ³	LAE K1-4	keine LAE	LAE K1	
Anzahl der Operationen (n)	55	46	16	19	9	16	2	
- Schilddrüsenkarzinome	2	12	15	17	9	6	1	
- asymt. RET-Mutationen	32	31	0	2	0	0	0	
- immunogene Hyperthyreose	16	0	0	0	0	0	-	
- nicht-immun. Hyperthyreose	0	1	1	0	0	6	1	
- benigne euth. Knotenstruma	5	2	0	0	0	4	0	
OP-Dauer (min) \pm SA ^{b,c}	125 \pm 56	132 \pm 64	168 \pm 54	302 \pm 129	442 \pm 93	93 \pm 43	75 \pm 3	<0,01
Spannweite (min)	46-343	48-370	92-274	130-557	317-637	30-172	73-77	-

asymt., asymptomatic; euth., euthyreothe; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1+K2/3, zervikozentrale Kompartimente und ein zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, systematische Lymphknotendissektion; min, Minuten; nicht-imm., nicht-immunogene; OP-Dauer, Operationsdauer; RET, rearranged during transfection; SA, Standardabweichung; unilat., unilaterale; vs., versus

¹ drei subtotale Thyreoidektomien, 31 Reoperationen und 114 totale Thyreoidektomien

² elf Hemithyreoidektomien, drei subtotale Lobektomien, drei Reoperationen, eine Knotenenukleation

³ inklusive zwei Operationen, bei denen ausschließlich eine bilaterale zervikolaterale LAE durchgeführt wurde

^a bezogen auf die Unterschiede zwischen den sieben Gruppen

^b Unterschiede LAE-Gruppen bei bilateralen Operationen: p<0,001

^c bilaterale Operation vs. unilaterale Operation: p=0,035 (keine LAE); p=0,056 (LAE K1)

Die durchschnittliche Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts lag bei 5 \pm 10 Tagen (Spannweite 1-119 Tage). Ein fünfjähriger Patient mit einem MTC im Stadium T4b N1b M1 war nach einer palliativ durchgeführten Erstoperation mit Ösophagus- und Tracheateilresektion 119 Tage lang aufgenommen, da es zur Ausbildung einer tracheo-ösophagealen Fistel mit wiederholten Stentdislokationen und zur progredienten Instabilität der Tracheahinterwand kam.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in der postoperativen Verweildauer nach Reoperationen und Erstoperationen oder unilateralen und bilateralen Operationen. Auch eine Assoziation mit dem Alter der Patienten konnte nicht festgestellt werden. In der univariaten Analyse zeigte sich jedoch eine Abhängigkeit der Verweildauer vom Ausmaß der Lymphadenektomie (Tabelle 11).

Tabelle 11 Postoperative Krankenhausverweildauer (in Tagen). Berücksichtigt wurden 166 Operationen mit exakter Angabe der Verweildauer.

	Ausmaß der Lymphknotendissektion					p-Wert ^a
	keine	K1 ¹	K1 + K2/3	K1-3 ²	K1-4	
Anzahl der Operationen	73	49	16	19	9	
- Schilddrüsenkarzinome	5	14	15	17	9	
- asymptomatische RET-Mutationen	33	31	0	2	0	
- immunogene Hyperthyreose	17	0	0	0	0	
- nicht-immunogene Hyperthyreose	7	2	1	0	0	
- benigne euthyreote Knotenstruma	11	2	0	0	0	
postoperative Verweildauer \pm SA (d) ^b	3 \pm 2	4 \pm 4	5 \pm 2	7 \pm 2	24 \pm 36 ³	<0,01
Spannweite (d)	1-7	1-31	3-9	3-14	7-119	-

d, Tage; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1 + K2/3, zervikozentrale Kompartimente und ein zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; RET, rearranged during transfection; SA, Standardabweichung

¹ inklusive zwei Operationen mit ausschließlich unilateraler zentrozervikaler Lymphadenektomie

² inklusive zwei Operationen, bei denen ausschließlich eine bilaterale zervikolaterale LAE durchgeführt wurde

³ wurde der Patient mit der komplikationsbedingt ungewöhnlich langen Verweildauer von 119 Tagen nicht in die Analyse einbezogen, betrug die durchschnittliche postoperative Verweildauer 12 \pm 8 Tage (Spannweite 7-28)

^a bezogen auf die vier Untergruppen

^b LAE vs. keine LAE: p<0,001

4.3 Komplikationen

Operationskomplikationen traten vor allem bei Operationen wegen Schilddrüsenkarzinomen auf. Das Spektrum der Komplikationen reichte von schilddrüsenspezifischen Komplikationen über Nachblutungen und Wundinfektionen bis hin zu Narbenproblemen.

4.3.1 Frühpostoperativer und permanenter Hypoparathyreoidismus

Bei drei Patienten lag bereits vor der ersten Operation in der Klinik für AVGC ein permanenter Hypoparathyreoidismus vor, so dass 162 Operationen in die Risikoanalyse einbezogen wurden.

In 38 Fällen (24%) kam es zu einem substitutionspflichtigen frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus.

Während frühpostoperative Kalziumstoffwechselstörungen unabhängig von Geschlecht und Operationsalter der Patienten auftraten, konnten totale Thyreoidektomie und systematische Lymphknotendissektion als Risikofaktoren identifiziert werden. Nach Rest-Thyreoidektomien kam es häufiger zu einem frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus als nach totale Thyreoidektomien, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Tabelle 12).

Besonders häufig war eine frühpostoperative Kalziumstoffwechselstörung nach Schilddrüsenkarzinomoperationen und Operationen wegen immunogener Hyperthyreose (Abbildung 4).

Tabelle 12 Frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit von Patientencharakteristika und Resektionsausmaß. Berücksichtigt wurden 162 Operationen *at risk* (keine präoperative Störung der Nebenschilddrüsenfunktion). Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation 1997.

	frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus	p-Werte	Odds ratio (95%-KI)
total	38/162 (23)	-	-
männlich vs.	12/62 (19)	0,332	1,464 (0,676; 3,169)
weiblich	26/100 (26)		
OP-Alter 1-6 Jahre vs.	4/31 (13)	0,125 ^a	-
OP-Alter 7-12 Jahre vs.	18/57 (32)		
OP-Alter 13-18 Jahre	16/74 (22)		
totale Thyreoidektomien vs.	34/117 (29)	0,004	-
subtotale Thyreoidektomie ¹	0/19		
Primäroperationen vs.	34/136 (25)	0,289	0,545 (0,176; 1,695)
Reoperationen	4/26 (15)		
totale Thyreoidektomien vs.	34/117 (29)	0,485	1,627 (0,432; 6,133)
Rest-Thyreoidektomien	4/10 (40)		
Lymphknotendissektionen vs.	29/89 (33)	0,002	3,437 (1,508; 7,856)
keine Lymphknotendissektionen	9/73 (12)		

KI, Konfidenzintervall; OP-Alter, Operationsalter; OR, odds ratio; vs., versus

¹ berücksichtigt wurden nur Primäroperationen

^a OP-Alter 1-6 vs. OP-Alter 7-18: p=0,123

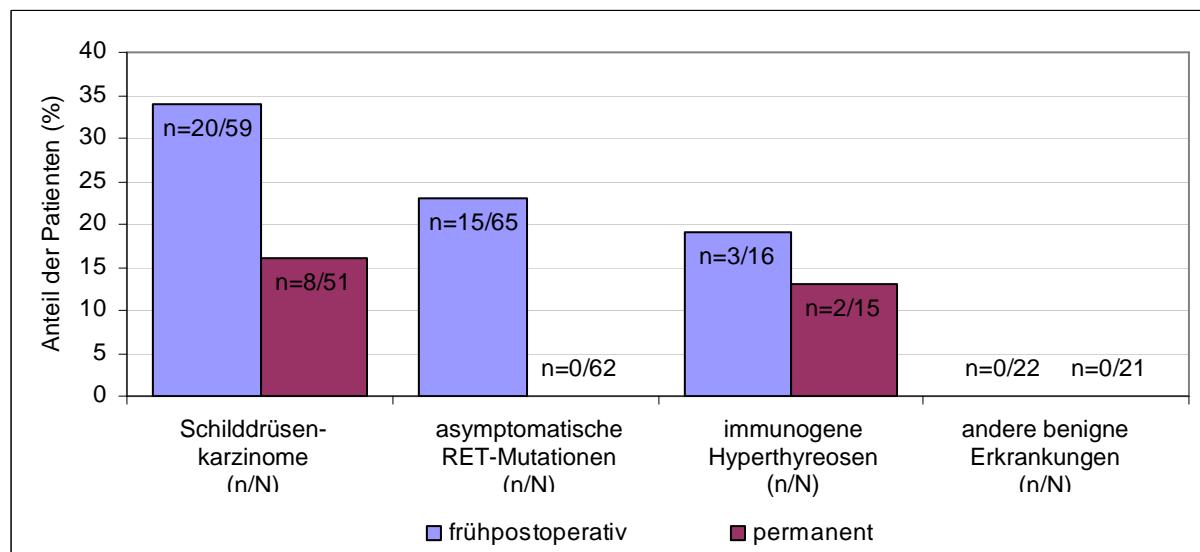


Abbildung 4 Frühpostoperativer und permanenter Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit von der Diagnose^a. Berücksichtigt wurden 162 Operationen *at risk* beim fröhpostoperativen Hypoparathyreoidismus bzw. 148 Operationen *at risk* mit bekannten Follow-up beim permanenten Hypoparathyreoidismus.

RET, rearranged during transfection

^a Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen: fröhpostoperativer Hypoparathyreoidismus p=0,027; permanenter Hypoparathyreoidismus p=0,005

Da der frühpostoperative Hypoparathyreoidismus nur nach totalen oder komplettierenden Thyreoidektomien auftrat, wurden ausschließlich diese Operationen in die Analyse innerhalb der Subgruppen einbezogen (Tabelle 13).

Tabelle 13 Frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit von Diagnose, Operationsalter und Operationsausmaß. Da ein frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus ausschließlich nach totalen oder komplettierenden Thyreoidektomien auftrat, wurden in der folgenden Analyse nur 117 totale Thyreoidektomien und zehn Rest-Thyreoidektomien ohne präoperative Störung der Nebenschilddrüsenfunktion berücksichtigt. Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation 1997.

	Schilddrüsenkarzinome (n=40)	asympt. RET-Mutationen (n=65)	immunogene Hyperthyreose (n=15)	total ¹ (n=127)	p-Werte ^a
total	20/40 (50)	15/65 (23)	3/15 (20)	38/127 (30)	0,01
Operationsalter					
1-6 Jahre	2/3 (67) ^b	2/23 (9) ^b	0/1	4/29 (14) ^b	0,09 ^c
7-12 Jahre	5/10 (50) ^b	11/33 (33) ^b	2/4 (50)	18/47 (38) ^b	0,54
13-18 Jahre	13/27 (48) ^b	2/9 (22) ^b	1/10 (10)	16/51 (31) ^b	0,06
Operation					
totale Thyreoidektomie	16/30 (53)	15/65 (23)	3/15 (20)	34/117 (29)	0,01
Rest-Thyreoidektomie	4/10 (40)	-	-	4/10 (40)	--
Lymphknotendissektion					
keine LAE	1/2 (50)	5/33 (15) ^d	3/15 (20)	9/53 (17) ^d	0,04
LAE K1	6/12 (50)	10/30 (33) ^d	-	16/45 (36) ^d	0,48
LAE K1-3 ²	10/19 (53)	0/2 ^d	-	10/22 (45) ^d	0,48
LAE K1-4	3/7 (43)	-	-	3/7 (43) ^d	--
T-Stadium					
Stadium T1	1/2 (50)	1/17 (6)	-	2/19 (11) ^e	0,20
Stadium T2-3	6/13 (46)	-	-	6/13 (46) ^e	--
Stadium T4	13/25 (52)	-	-	13/25 (52) ^e	--
LK-Metastasen					
N0	4/11 (36)	1/16 (6)	-	5/27 (19) ^f	0,13
N1	16/29 (55)	0/1	-	16/30 (53) ^f	--

asympt., asymptomatisch; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1-3, zervikozentrale und zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; Kl, Konfidenzintervall; LAE, systematische Lymphknotendissektion; LK, Lymphknoten; N0, keine Lymphknotenmetastasen; N1, Lymphknotenmetastasen; n.s., nicht signifikant; OR, odds ratio; RET, rearranged during transfection

¹ inklusive Operationen wegen nicht-immunogener Hyperthyreosen und benigner euthyreoter Knotenstrumen

² inklusive 13 Operationen mit bilateraler zervikozentraler und unilateraler zervikolateraler Lymphknotendissektion und zwei Operationen mit ausschließlich zervikolateraler Lymphadenektomie

^a bezogen auf die drei Diagnosegruppen

^b 1-6 Jahre vs. 7-18 Jahre: p=0,031 (total), p=0,042 (RET-Mutationen), Karzinome n.s.

^c Schilddrüsenkarzinome vs. RET-Mutationen: p=0,052

^d keine LAE vs. LAE: p=0,007 (total); in den Diagnosegruppen n.s.

^e Stadium T1 vs. Stadium T2-4: p=0,010 (total); in den Diagnosegruppen n.s.

^f N0 vs. N1: p=0,007 (total); in den Diagnosegruppen n.s.

Nach totalen Thyreoidektomien und Rest-Thyreoidektomien wegen Schilddrüsenkarzinomen traten frühpostoperative Kalziumstoffwechselstörungen unabhängig vom Ausmaß von Lymphadenektomie, Tumorstadium und Operationsalter auf. Die Komplikationsrate nach Rest-Thyreoidektomien war mit der nach totalen Thyreoidektomien vergleichbar (Tabelle 13). Bei asymptomatischen RET-Mutationsträgern hingegen hatte das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate. Patienten mit einem Operationsalter von unter sieben Jahren entwickelten seltener eine substitutionspflichtige Hypokalzämie als ältere Patienten. Obwohl ein frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus vor allem nach Operationen mit systematischer Lymphadenektomie auftrat, waren die Unterschiede zu Eingriffen ohne Lymphadenektomie nicht signifikant (Tabelle 13).

Von den 35 Patienten mit einer frühpostoperativen Hypokalzämie, deren Follow-up-Daten erhoben werden konnten, wiesen zehn Patienten (29%) auch nach mehr als sechs Monaten pathologisch niedrige Parathormonwerte auf. Drei Patienten mit einer frühpostoperativen substitutionsbedürftigen Hypokalzämie konnten nicht nachbeobachtet werden. Bei den Patienten, die frühpostoperativ keine Kalziumstoffwechselstörungen entwickelt hatten, konnten im Follow-up kein permanenter Hypoparathyreoidismus festgestellt werden.

Insgesamt traten permanente Stoffwechselstörungen bei zehn von 148 nachbeobachteten Patienten (7%) auf. Die Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14 Patienten mit permanenten Hypoparathyreoidismus. Von drei Patienten mit einem substitutionspflichtigen Hypoparathyreoidismus waren keine Follow-up Daten verfügbar.

Patient ¹	Operation	Diagnose	Anzahl der dargestellten NSD	davon auto-transplantiert	PTH (pg/ml) ²	Rocaltrol + Kalzium
w, 12	TT + LAE K1	PTC	1	0	patho ³	ja
w, 16	Rest-T + LAE K1-3	NET	1	0	2,9	ja
m, 12	TT + LAE K1-3	PTC	0	0	patho ³	ja
m, 12	TT	M. Basedow	3	0	7,0	ja
w, 17	TT + LAE K1-2	PTC	1	0	2,2	ja
w, 16	TT + LAE K1-3	PTC	2	2	5,0	ja
w, 16	TT	M. Basedow	4	0	3,4	ja
w, 15	TT+ LAE K1-3	PTC	2	1	patho ³	ja
w, 12	TT+ LAE K1-2	PTC	2	1	4,4	ja
w, 17	TT+ LAE K1-4	MTC	2	1	6,4	ja

K1, zervikozentrale Kompartimente; K1-2, zervikozentrale Kompartimente und das rechte zervikolaterale Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, systematische Lymphknotendissektion; m, männlich; M, Morbus; ml, Milliliter; NSD, Nebenschilddrüsen; patho, pathologische Werte; PTH, Parathormon; pg, Picogramm; Rest-T, Rest-Thyreoidektomie; TT, totale Thyreoidektomie; w, weiblich

¹ Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation (in Jahren)

² Normwerte im Kindes- und Jugendalter 11-35 pg/ml, im Erwachsenenalter 10-65 pg/ml

³ Angaben durch Hausärzte, exakte Werte waren nicht verfügbar

In der univariaten Analyse korrelierte die permanente Hypoparathyreoidismusrate vor allem mit der Radikalität der Operation. Nach systematischer Lymphadenektomie in den zervikolateralen Kompartimenten war die Häufigkeit einer permanenten Kalziumstoffwechselstörung signifikant höher als nach keiner oder ausschließlich zervikozentraler Lymphknotendissektion (Tabelle 15).

Tabelle 15 Permanenter Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit von Patientencharakteristika und Resektionsausmaß. Berücksichtigt wurden 148 nachbeobachtete Operationen ohne präoperative Störung der Nebenschilddrüsenfunktion¹. Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation 1997.

	permanenter Hypoparathyreoidismus ¹	p-Werte	Odds ratio (95%-KI)
gesamt	10/148 (7)	-	-
männlich vs. weiblich	2/55 (4) 8/93 (9)	0,323	2,494 (0,510; 12,194)
OP-Alter 1-6 Jahre vs. OP-Alter 7-12 Jahre vs. OP-Alter 13-18 Jahre	0/28 4/53 (8) 6/67 (9)	0,319 ^a	-
totale Thyreoidektomien vs. subtotale Thyreoidektomien ²	9/109 (8) 0/17	0,608	-
Primäroperationen vs. Reoperationen	9/126 (7) 1/22 (5) ³	1,000	0,619 (0,074; 5,145)
totale Thyreoidektomie vs. Rest-Thyreoidektomie	9/109 (8) 1/7 (14)	0,477	1,852 (0,200; 17,122)
LAE vs. keine LAE	8/80 (10) 2/68 (3)	0,109	3,667 (0,751; 17,892)
zervikolaterale LAE vs. keine oder zervikozentrale LAE	7/36 (19) 3/112 (3)	0,002	8,770 (2,134; 36,035)

KI, Konfidenzintervall; LAE, Lymphknotendissektion; OP-Alter, Operationsalter; OR, odds ratio; vs., versus

¹ von drei Patienten mit substitutionspflichtigen frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus waren keine Follow-up Daten verfügbar

² berücksichtigt wurden nur Primäroperationen

^a Operationsalter 1-6 Jahre vs. 7-18 Jahre: p=0,209

Eine permanente Kalziumstoffwechselstörung wurde nur nach Karzinomoperationen und nach Operationen wegen immunogener Hyperthyreose festgestellt (Abbildung 4).

Da es ausschließlich nach totalen oder komplettierenden Thyreoidektomien zu einer permanenten Kalziumstoffwechselstörung kam, wurden nur diese Operationen in der univariaten Analyse innerhalb der Subgruppen berücksichtigt (Tabelle 16).

Insgesamt konnte bei totalen Thyreoidektomien und Rest-Thyreoidektomien nicht nur eine Abhängigkeit der permanenten Hypoparathyreoidismusrate vom Operationsausmaß, sondern auch vom Tumorstadium festgestellt werden. In der Subgruppe der Karzinomoperationen hingegen kam es unabhängig vom Operationsausmaß vor allem bei Karzinomen mit Lymphknotenmetastasen zu permanenten Kalziumstoffwechselstörungen (Tabelle 16).

Tabelle 16 Permanenter Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit von der Diagnose. Da der permanente Hypoparathyreoidismus ausschließlich nach totalen oder komplettierenden Thyreoidektomien auftrat, wurden in der folgenden Analyse nur 109 nachbeobachtete totale Thyreoidektomien und sieben nachbeobachtete Rest-Thyreoidektomien ohne präoperative Störung der Nebenschilddrüsenfunktion berücksichtigt. Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation 1997.

	Schilddrüsenkarzinome ¹ (n=33)	immunogene Hyperthyreose (n=15)	total ² (n=116)	p-Werte ^a
total	8/33 (24)	2/15 (13)	10/116 (9)	0,47
Operationsalter				
1-6 Jahre	0/1	0/1	0/26	-
7-12 Jahre	3/9 (33)	1/4 (25)	4/44 (9)	1,00
13-18 Jahre	5/23 (22)	1/10 (10)	6/46 (13)	1,00
Operation				
totale Thyreoidektomie	7/26 (27) ^b	2/15 (13)	9/109 (8) ^b	0,45
Rest-Thyreoidektomie	1/7 (14) ^b	-	1/7 (14) ^b	-
Lymphknotendissektion				
keine LAE	0/2 ^c	2/15 (13)	2/50 (4) ^c	1,00
LAE K1	1/9 (11) ^c	-	1/41 (2) ^c	-
LAE K1-3 ³	6/17 (35) ^c	-	6/20 (35) ^c	-
LAE K1-4	1/5 (20) ^c	-	1/5 (20) ^c	-
Lymphknotenmetastasen ⁴				
N0	0/7 ^d	-	0/22 ^d	-
N1	8/26 (31) ^d	-	8/27 (40) ^d	-

K1, zervikozentrale Kompartimente; K1-3, zervikozentrale und zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; K2-K3, ausschließlich zervikolaterale Kompartimente; LAE, systematische Lymphknotendissektion; MTC, medulläre Schilddrüsenkarzinome; N0, keine Lymphknotenmetastasen; N1, Lymphknotenmetastasen; RET, rearranged during transfection; vs., versus

¹ von drei Patienten mit einem substitutionsbedürftigen frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus waren keine Follow-up-Daten verfügbar

² inklusive Operationen wegen asymptomatischer RET-Mutationen, nicht-immunogener Hyperthyreosen und euthyreoten benignen Knotenstrumen

³ inklusive neun Operationen mit bilateraler zervikozentraler und unilateraler zervikolateraler Lymphknotendissektion und zwei Operationen mit ausschließlich zervikolateraler Lymphadenektomie

⁴ berücksichtigt wurden symptomatische Schilddrüsenkarzinome und inzidentelle MTC bei RET-Mutationsträgern

^a Karzinome vs. immunogene Hyperthyreose

^b totale Thyreoidektomie vs. Rest-Thyreoidektomie: n.s.

^c keine und zervikozentrale LAE vs. zervikolaterale LAE: p=0,001 (total); Karzinome n.s.

^d N0 vs. N1: p=0,006 (total); Karzinome n.s.

Neben Operationsausmaß und Tumorstadien hatte auch das intraoperative Vorgehen bezüglich der Nebenschilddrüsen (NSD) einen Einfluss auf das Auftreten eines Hypoparathyreoidismus. Während Operationen mit intraoperativer NSD-Darstellung im Vergleich zu Operationen ohne NSD-Darstellung mit einer hohen Rate an frühpostoperativen Kalziumstoffwechselstörungen assoziiert waren, zeigte sich mit zunehmender Anzahl von dargestellten Nebenschilddrüsen eine Tendenz zur Risikoreduktion (Abbildung 5).

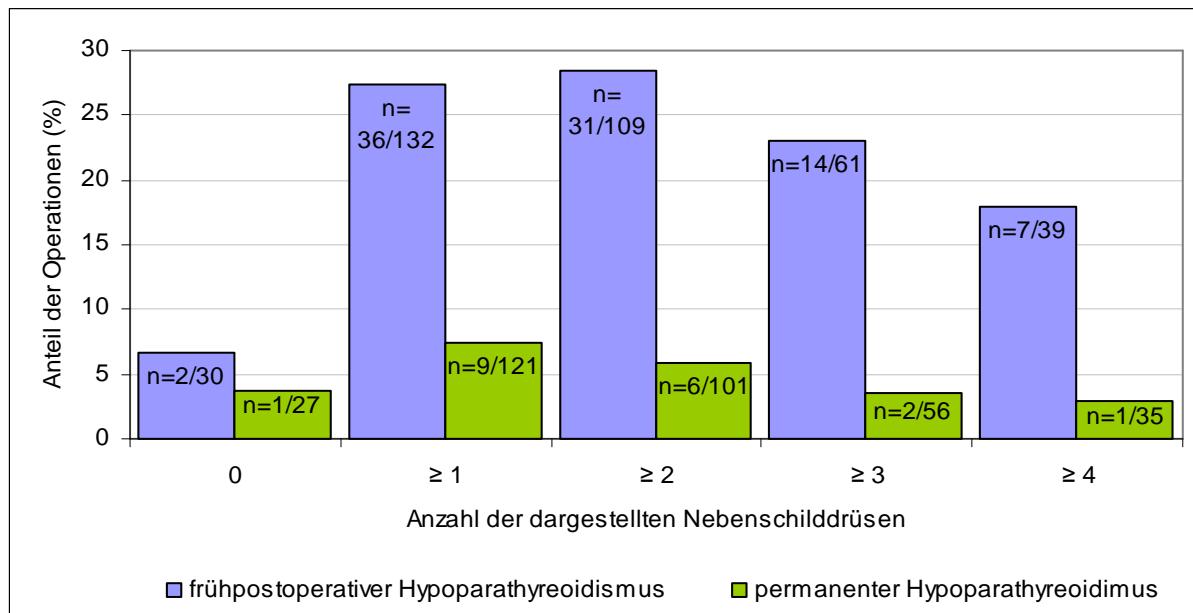


Abbildung 5 Fröhpostoperativer und permanenter Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit von der intraoperativen Darstellung der Nebenschilddrüsen ^{a,b}. Berücksichtigt wurden 162 Operationen *at risk* für den fröhpostoperativen Hypoparathyreoidismus bzw. 148 Operationen *at risk* mit bekannten Follow-up für den permanenten Hypoparathyreoidismus.

^a Darstellung keiner vs. mindestens einer Nebenschilddrüse: $p=0,016$ (fröhpostoperativer Hypoparathyreoidismus); $p=0,690$ (permanenter Hypoparathyreoidismus)

^b Darstellung einer vs. zwei vs. drei vs. vier Nebenschilddrüsen: $p=0,273$ (fröhpostoperativer Hypoparathyreoidismus); $p=0,366$ (permanenter Hypoparathyreoidismus)

Nach NSD-Autotransplantationen war die Rate von fröhpostoperativen Kalziumstoffwechselstörungen signifikant höher als nach Operationen ohne diese Maßnahme. Keinen wesentlichen Einfluss hingegen hatte eine Autotransplantation der Epithelkörperchen auf das Auftreten eines permanenten Hypoparathyreoidismus (Tabelle 17).

Tabelle 17 Transienter und permanenter Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit von Nebenschilddrüsendarstellung und -autotransplantation. Berücksichtigt wurden 162 Operationen *at risk* für den frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus, bzw. 148 Operationen *at risk* mit bekannten Follow-up für den permanenten Hypoparathyreoidismus.

	keine NSD-TX	NSD-TX	p-Werte
transienter Hypoparathyreoidismus (n/N (%))			
total	18/109 (17)	20/53 (38)	<0,01
keine NSD <i>in situ</i> ¹	2/30 (7)	5/15 (33)	0,03
mindestens eine NSD <i>in situ</i> ¹	16/79 (20)	15/38 (39)	0,03
mindestens zwei NSD <i>in situ</i> ¹	12/63 (19) ^a	6/25 (24) ^a	0,60
mindestens drei NSD <i>in situ</i> ¹	5/32 (16)	2/5 (40)	0,23
vier NSD <i>in situ</i> ¹	3/27 (11)	-	--
permanenter Hypoparathyreoidismus (n/N (%))²			
total	6/96 (6)	4/52 (8)	0,74
keine NSD <i>in situ</i> ¹	1/30 (3)	1/15 (7)	1,00
mindestens eine NSD <i>in situ</i> ¹	5/69 (7)	3/37 (8)	1,00
mindestens zwei NSD <i>in situ</i> ¹	2/56 (4) ^b	0/24 ^b	1,00
mindestens drei NSD <i>in situ</i> ¹	2/28 (7)	0/5	1,00
vier NSD <i>in situ</i> ¹	1/24 (4)	-	--
Schilddrüsenkarzinome (n/N (%))²			
keine NSD <i>in situ</i> ¹	1/16 (6)	1/4 (25)	0,37
mindestens eine NSD <i>in situ</i> ¹	3/18 (17)	3/13 (23)	0,68
mindestens zwei NSD <i>in situ</i> ¹	0/9 ^b	0/5 ^b	-
mindestens drei NSD <i>in situ</i> ¹	0/1	0/1	-
vier NSD <i>in situ</i> ¹	-	-	-
immunogene Hyperthyreose (n/N (%))²			
keine NSD <i>in situ</i> ¹	2/10 (20)	0/5	0,52
mindestens eine NSD <i>in situ</i> ¹	0/1	0/1	-
mindestens zwei NSD <i>in situ</i> ¹	2/9 (22)	0/4	1,00
mindestens drei NSD <i>in situ</i> ¹	2/9 (22) ^b	0/4 ^b	1,00
vier NSD <i>in situ</i> ¹	2/7 (29)	0/1	1,00
	1/6 (17)	-	-

NSD, Nebenschilddrüse; TX, Autotransplantation

¹ NSD *in situ* ist definiert als sicher funktionstüchtig *in situ* erhaltene Nebenschilddrüse (aus Sicht des Operateurs)

² berücksichtigt wurden nur die Operationen *at risk*, von denen das Follow-up bekannt ist

^a mind. zwei NSD *in situ* vs. weniger NSD *in situ*: n.s.

^b mind. zwei NSD *in situ* vs. weniger NSD *in situ*: n.s.

4.3.2 Recurrensparese

Fünf der im Untersuchungszeitraum operierten Patienten hatten bereits präoperativ eine Recurrensparese. Intraoperativ musste tumorbedingt bei neun Patienten der Nervus recurrens einseitig und bei zwei Patienten beidseitig reseziert werden, um eine R0-Resektion zu erreichen. Entsprechend wurden 295 *nerves at risk* bei 164 Operationen in die Analyse einbezogen.

Postoperativ wurden nach sieben Operationen einseitige Recurrensparesen festgestellt (4% der Operationen bzw. 2% der *nerves at risk*), bilaterale Recurrensparesen traten nicht auf.

In der univariaten Analyse konnte keine Abhängigkeit der Recurrensparesenrate von Patientencharakteristika oder Operationsausmaß festgestellt werden. Das ION führte zu keiner signifikanten Änderung der Komplikationsrate (Tabelle 18). Eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko zeigte sich bei totalen Lobektomien und bei Reoperationen (Tabelle 18 und 19). Transiente Recurrensparesen traten zudem vor allem bei Primäroperationen wegen Schilddrüsenkarzinomen und immunogener Hyperthyreosen auf (Abbildung 6).

Tabelle 18 Transiente Recurrensparese in Abhängigkeit von Patientencharakteristika und Resektionsausmaß. Berücksichtigt wurden 295 *nerves at risk* (keine präoperative Schädigung, keine tumorbedingte Resektion). Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation 1997.

	transiente Recurrensparese	p-Werte	Odds ratio (95%-KI)
total	7/295 (2)		
männlich vs. weiblich	1/114 (1) 6/181 (3)	0,255	3,874 (0,460; 32,607)
Operationsalter 1-6 Jahre vs. Operationsalter 7-12 Jahre vs. Operationsalter 13-18 Jahre	1/58 (2) 2/108 (2) 4/129 (3)	0,885	-
Lobektomie vs. subtotale Lobektomie ¹	5/219 (2) 0/22 (0)	0,454	1,945 (0,217; 17,408)
Primäroperationen vs. Reoperationen	5/241 (2) 2/54 (4) ³	0,616	1,815 (0,343; 9,616)
keine Lymphknotendissektion vs. Lymphknotendissektion	3/129 (2) 4/166 (2)	1,000	1,037 (0,228; 4,718)
kein ION vs. ION	2/98 (2) 5/197 (3)	1,000	1,250 (0,238; 6,561)

Erst-OP, Erstoperation; ION, intraoperatives Neuromonitoring; KI, Konfidenzintervall; vs., versus

¹ berücksichtigt wurden nur Primäroperationen

² symptomatische und inzidentelle Schilddrüsenkarzinome nach prophylaktischer Thyreoidektomie

³ eine Rest-Thyreoidektomie und eine subtotale Rest-Thyreoidektomie (Rezidiv einer Knotenstruma)

Eine Übersicht über die Patienten mit einer transienten Recurrensparese findet sich in Tabelle 20.

Tabelle 19 Transiente Recurrensparese in Abhängigkeit vom Operationsausmaß mit besonderer Berücksichtigung der Lymphknotendissektion. Berücksichtigt wurden 295 *Nerves at risk* (keine präoperative Schädigung, keine tumorbedingte Resektion) in totalen Lobektomien oder Reoperationen.

	sub- Lob	Lobektomie ^a				unilaterale Reoperationen ¹			
		ohne LAE	LAE K1	LAE K1-3	LAE K1-4	ohne LAE	LAE K1	LAE K1-3 ²	LAE K1-4
<i>nerves at risk (n)</i>	22	105	81	26	7	4	24	22	4
- <i>Schilddrüsenkarzinome</i>	4	3	14	21	7	3	22	22	4
- <i>asympt. RET-Mutation</i>	0	66	60	4	0	0	2	0	0
- <i>immunogene Hyperthyreose</i>	2	30	0	0	0	0	0	0	0
- <i>nicht-imm. Hyperthyreose</i>	8	0	3	1	0	0	0	0	0
- <i>benigne euth. Knotenstruma</i>	8	0	4	0	0	1	0	0	0
Recurrensparese (n)^{b,c}	0	2	1	1	1	1	1	0	0
Recurrensparese (%)³	-	2	1	4	14	25	4	-	-

asympt., asymptomatische; euth., euthyreote; K1, ipsilaterales zervikozentrales Kompartiment; K1-3, ipsilaterale zervikozentrale und zervikolaterale Kompartimente; K1-4, ipsilaterale zervikozentrale, zervikolaterale Kompartimente und das mediastinale Kompartiment; LAE, systematische Lymphknotendissektion; nicht-immun, nicht-immunogene; subLob, subtotale Lobektomie

¹ darunter 1 subtotale Re-Lobektomie ohne LAE, 18 Rest-Lobektomien mit LAE K1 und vier Rest-Lobektomien mit LAE K1-3

² inklusive zwei ausschließlich zervikolateraler Lymphadenektomien

³ bezogen auf die Anzahl der *nerves at risk* in den jeweiligen Gruppen

^a Lobektomie ohne LAE vs. Lobektomie mit LAE: n.s.

^b Lobektomie (± LAE) vs. subtotale Lobektomie (± LAE): n.s.

^c Erstoperation vs. Reoperation: p=0,091 (ohne LAE); total und mit LAE n.s.

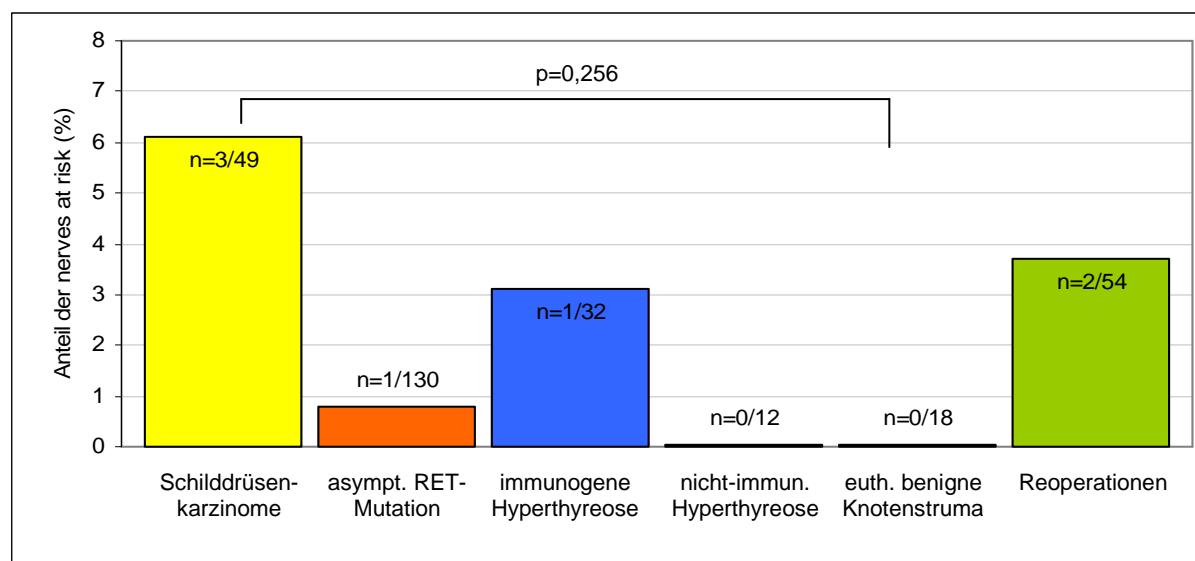


Abbildung 6 Transiente Recurrensparese in Abhängigkeit von der Diagnose. Berücksichtigt wurden 295 *nerves at risk* (keine präoperative Schädigung, keine tumorbedingte Resektion).

¹ asympt., asymptomatisch; euth., euthyreote; nicht-immun., nicht-immunogene; RET, rearranged during transfection

¹ eine Rest-Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms und eine subtotale Thyreoidektomie bei Rezidivstruma

Tabelle 20 Patienten mit transienter Recurrensparese. Es traten nur unilaterale transiente Recurrensparesen auf. Aufgrund resektionsbedingter kontralateraler Recurrensparesen musste jedoch in zwei Fällen ein passageres Tracheostoma angelegt werden.

Patient ¹	Diagnose ²	Operation	nerves at risk	ION	Therapie
w, 17	FTC T3 N0 M0	Rest-T + LAE K1-2	2	+/+	keine
w, 12	PTC T4a N1b M0	TT + LAE K1	1 (kontralat: Resektion)	nd	Tracheostoma ⁴
w, 10	MTC T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	1 (kontralat: Resektion)	-/+	Tracheostoma ⁵
m, 3	MTC T1 N0 M0	TT ³	2	-/+	keine
w, 14	Morbus Basedow	TT	2	-/+	keine
w, 17	Knotenstruma	subTT	1 (kontralat: präop. Parese)	nd	keine ⁶
w, 15	PTC T4a N1b M0	TT + LAE K1-3	2	+/+	keine

-, Signalabschwächung; +, positives Signal; FTC, folliculäres Schilddrüsenkarzinom; ION, intraoperatives Neuro-monitoring; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1-2, zervikozentrale und das rechte zervikolaterale Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; kontralat, kontralateral; LAE, systematische Lymphknotendissektion; m, männlich; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; nd, nicht durchgeführt; präop., präoperative; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; Rest-T, Rest-Thyreidektomie; subTT, subtotale Thyreidektomie; TT, totale Thyreidektomie; w, weiblich

¹ Geschlecht, Alter zur Operation (in Jahren)

² nach der TNM-Klassifikation 1997

³ prophylaktische Thyreidektomie

⁴ intraoperative Anlage bei nicht sicherer Schonung des linken Nervus recurrens

⁵ postoperative Anlage bei prolongiertem Weaning wegen Minderbeweglichkeit des rechten Nervus recurrens

⁶ Minderbeweglichkeit der Stimmlippe, nicht therapiebedürftig

Es konnten die Follow-up-Daten von sechs der sieben Patienten erhoben werden. Bei allen sechs Patienten war keine Recurrensparese mehr nachweisbar. Infolge der Operationen in der Klinik für AVGC trat bei keinem nachbeobachteten Patienten eine permanente Beeinträchtigung der Stimmlippenfunktion auf, bei einem Patienten ohne Nachuntersorge ist das Ergebnis nicht bekannt.

4.3.3 Tracheostoma

Nach vier von 63 Karzinomoperationen (7%) musste ein Tracheostoma angelegt werden. Bei zwei Patienten lag, bedingt durch eine bilaterale Recurrensparese, postoperativ eine permanente bilaterale Parese vor. In zwei Fällen erfolgte eine unilaterale Entfernung des Nervus recurrens, zusätzlich zu der einseitigen permanenten Recurrensparese trat jedoch postoperativ eine transiente Parese der Gegenseite auf (Tabelle 21).

Tabelle 21 Tracheostoma

Patient ¹	Diagnose ²	Operation	NLR-Resektion	trans. NLRP	Trachea-resektion	Ösophagus-resektion	Tracheo-stoma
w, 12	PTC T4a N1b M0	TT + LAE K1	rechts	links	zirkulär	extramukös	transient ³
w, 10	MTC T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	links	rechts	zirkulär	extramukös	transient ⁴
m, 5	MTC T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	bilateral	-	zirkulär	zirkulär	permanent ⁵
m,16	'PTC T4a N1b M0	TT + LAE K1-3	bilateral	-	-	-	kA

K1, zervikozentrale Kompartimente; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; kA, keine Angaben; LAE, Lymphknotendissektion; m, männlich; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; NLR, Nervus laryngeus recurrens; NLRP, Parese des Nervus laryngeus recurrens; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; TT, totale Thyreoidektomie; w, weiblich

¹ Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation (in Jahren)

² nach der TNM-Klassifikation 1997

³ intraoperative Anlage bei nicht sicherer Schonung des linken Nervus recurrens

⁴ postoperative Anlage bei prolongiertem Weaning

⁵ bis zum Tod des Patienten

4.3.4 Wundinfektionen

Nach vier Operationen (n=4/164, 2%) kam es zu Wundinfektionen, bei einem Patienten musste eine Wundrevision durchgeführt werden. Die Wunde infizierte sich nach zwei Karzinomoperationen und jeweils einer Operation wegen einer RET-Mutation und einer immunogenen Hyperthyreose. Wundinfektionen traten nur nach totalen Thyreoidektomien auf. Eine Abhängigkeit der Infektionsrate vom Operationsausmaß konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 22).

4.3.5 Revisionsbedürftige Nachblutungen

Nach zwei Operationen (n=2/164, 1%) kam es zu revisionsbedürftigen Nachblutungen. Nachblutungen traten nur nach Operationen benigner Schilddrüsenerkrankungen und nur nach totalen Thyreoidektomien auf, die Unterschiede zu anderen Diagnosen und Operationsmethoden waren nicht signifikant (Tabelle 22).

4.3.6 Serom, Lymphfistel

Nach totalen Thyreoidektomien wegen Schilddrüsenkarzinomen entstanden in jeweils einem Fall ein punktionsbedürftiges Serom und eine Lymphfistel (bei 1% aller Operationen, n=2/164 bzw. 3% der Karzinomoperationen, n=2/63). In der univariaten Risikoanalyse wurde eine Assoziation der Komplikationsrate mit einer ausgedehnten zervikolateralen Lymphadenektomie festgestellt (Tabelle 22).

4.3.7 Passageres Horner-Syndrom

Bei zwei Patienten, die aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms total thyreoidektomiert und zervikolateral lymphadenektomiert wurden, trat postoperativ ein passageres Horner-Syndrom auf (bei 1% aller Operationen, n=2/164 bzw. 3% der Karzinomoperationen, n=2/63), die Unterschiede zu Operationen mit einem geringeren Resektionsausmaß sind signifikant (Tabelle 22).

Tabelle 22 Wundinfektionen, Nachblutungen, Serome/Lymphfisteln und passagere Hornersyndrome in Abhängigkeit vom Operationsausmaß

	subTT ¹	totale Thyreoidektomie ^a				Re-OP	p-Werte ^b
		keine LAE	LAE K1	LAE K1-3 ²	LAE K1-4		
Wundinfektion (n/N (%))	0/19	2/53 (4)	1/38 (3)	1/19 (5) ³	0/7	0/31	1,00
Nachblutung (n/N (%))	0/19	1/53 (2)	1/38 (3)	0/19	0/7	0/31	0,61
Serom/Lymphfistel (n/N (%))	0/19	0/53	0/38	1/19 (5)	1/7 (14)	0/31	0,01
pass. Hornersyndrom (n/N (%))	0/19	0/53	0/38	2/19 (11)	0/7	0/31	0,05

K1, zervikozentrale Kompartimente; K1-3 zervikozentrale und zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, systematische Lymphknotendissektion; pass., passageres; Re-OP, Reoperation; subTT, nicht-totale Schilddrüsenresektion; TT, totale Thyreoidektomie

¹ eingeschlossen sind drei subtotale Thyreoidektomien, elf Hemithyreoidektomien, vier subtotale Lobektomien und eine Knotenenukleation

² eingeschlossen sind acht Operationen mit bilateraler zervikozentraler und unilateraler zervikolateraler Lymphknotendissektion

³ die Infektion war revisionsbedürftig

^a keine oder zervikozentrale LAE vs. zervikolaterale LAE: Wundinfektion p=1,000; Nachblutung p=0,320; Serom/Lymphfistel p=0,042; passageres Horner-Syndrom p=0,048

^b bezogen auf die sechs verschiedenen Gruppen

4.3.8 Weitere Operationskomplikationen

Ein Patient, bei dem eine zirkuläre Ösophagus- und Trachearesektion durchgeführt wurde, entwickelte eine tracheoösophageale Fistel mit folgender Aspirationspneumonie. Nach zirkulärer Trachearesektion kam es in jeweils einem Fall zu einer Instabilität der Trachea mit konsekutiver Schluckstörung und zu prolongiertem Weaning. Alle drei Patienten wurden durch Anlage eines Tracheostomas therapiert. Bei einem Patienten kam es nach der Resektion des Venenwinkels zu einer Thrombose der Vena jugularis (Tabelle 23). Weiterhin wurden nach einer Operation Intubationsgranulome an den Stimmlippen festgestellt.

Tabelle 23 Andere Komplikationen

Patient ¹	Komplikation	Diagnose ²	Operation	extrathyreoidales Resektionsausmaß
m, 5	tracheoösophageale Fistel	MTC T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	Trachea ³ , Ösophagus ⁴ , Thymus Recurrens bilat., Venenwinkel
w, 12	Instabilität der Trachea	PTC T4a N1b M0	TT + LAE K1	Trachea ³ , Ösophagus ⁴ , Recurrens unilat.
w, 10	prolongiertes Weaning	MTC T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	Trachea ³ , Ösophagus ⁴ , Recurrens unilat., Vagus unilat., Thymus
m, 9	Thrombose der V. jugularis	MTC T4b N1b M1	TT + LAE K1-3	Recurrens und Venenwinkel unilat., Thymus
w, 17	Intubationsgranulome	MTC T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	Trachea ⁴ , Ösophagus ⁴ , Recurrens unilat., Thymus

bilat, bilateral; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1-2, zervikozentrale Kompartimente und das rechte zervikolaterale Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, systematische Lymphknotendissektion; m, männlich; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; TT, totale Thyreoidektomie; unilat, unilateral; V, Vena; w, weiblich

¹ Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation (in Jahren)

² nach der TNM-Klassifikation 1997

³ zirkuläre Resektion

⁴ extramuköse Resektion

4.4 Rezidiventwicklung

Insgesamt kam es bei zwei der in der Klinik für AVGC operierten Patienten zu einem lymphonodalen Rezidiv, in drei weiteren Fällen wurde zum Zeitpunkt des Follow-up ein mögliches Rezidiv abgeklärt. Lokale und systemische Rezidive traten nicht auf (Tabelle 24).

Beide Patienten, bei denen lymphonodale Rezidive festgestellt wurden, hatten ein PTC. Bei einer Patientin war eine totale Thyreoidektomie ohne Lymphadenektomie und bei der anderen Patientin eine totale Thyreoidektomie mit systematischer Lymphadenektomie in Kompartiment K1 durchgeführt worden. In beiden Fällen erfolgte eine Reoperation mit systematischer Lymphknotendissektion aller zervikalen Kompartimente. Lymphknotenmetastasen wurden nur in den während der Erstoperation nicht ausgeräumten Lymphknotenkompartimenten K1-3 bzw. K2 gefunden. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren die Patientin mit einem unilateralen lymphonodalen Rezidiv seit 23 Monaten und die Patientin mit bilateralen Lymphknotenrezidiven seit 27 Monaten tumorfrei.

Drei Patienten mit einem MTC bei MEN 2A, bei denen zunächst eine biochemische Heilung erreicht wurde, hatten zum Zeitpunkt der Befragung leicht erhöhte Kalzitoninwerte. Während bei einem Patienten sonographisch suspekte Lymphknoten auffielen, gab es bei den anderen beiden Patienten in der Bildgebung keine Hinweise auf lymphonodale Rezidive. Eine histologische Bestätigung lag bis zum Ende der Datenerfassung bei keinem Patienten vor.

Tabelle 24 Rezidiventwicklung bei Schilddrüsenkarzinomen. Berücksichtigt wurden alle Rezidive, die nach Operationen in der Klinik für AVGC auftraten. Bei MTC wurden Rezidive als Fortschreiten der Erkrankung nach biochemischer Heilung durch die Erstoperation definiert.

Patient ¹	Tumorstadium ² [Mutation]	Vor- operationen	Dauer (Mo)	Rezidiv- Lokalisation	Rezidiv- OP	Outcome ³
PTC						
w, 7	T4b N1b M0	TT + LAE K1	2	K2	LAE K2-3	rezidivfrei seit 23 Mo
w, 16	T4a N1b M0	TT	7	K1-3	LAE K1-3	rezidivfrei seit 27 Mo
MTC						
m, 10	T1a N1b M0 [C790]	TT + LAE K1-3	19			V.a. Rezidiv (lokal und/oder systemisch)
w, 5	T1a N0 M0 [C634]	TT + LAE K1	37			V.a. Rezidiv (lokal und/oder systemisch)
w, 15	T2b N0 M0 [C634]	TT ⁴ , LAE K1	56			V.a. Rezidiv (lokal und/oder systemisch)

AVGC, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; K1, zervikozentrale Kompartimente; K2, rechtes zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; LAE, systematische Lymphknotendissektion; m, männlich; Mo, Monate(n); MTC, medulläre(n) Schilddrüsenkarzinome(n); PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; TT, totale Thyreoidektomie; V.a, Verdacht auf; w, weiblich

¹ Geschlecht, Alter (in Jahren)

² nach der TNM-Klassifikation 1997

³ zum Zeitpunkt des Follow-up

⁴ Operationen, die auswärtig durchgeführt wurden

Bei acht Patienten mit systemischen MTC bei MEN 2B wurde keine biochemische Heilung erreicht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lebten vier dieser Patienten mit der Erkrankung. Drei Patienten, alle mit einem MTC im Stadium T4b pN1 pM1 starben an den Folgen ihres fortgeschrittenen Tumorleidens, eine weitere Patientin mit systemischen MTC verunglückte tödlich (Tabelle 25).

Tabelle 25 Status der Patienten mit MTC ohne biochemische Heilung. Alle Patienten hatten eine *high-risk*-Mutation [8] auf dem Codon 918.

Patient ¹	Tumorstadium ²	Operationen	Überlebens- zeit (Mo) ³	Status
w, 10	T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	36	lebt mit Tumor (systemisch)
w, 6	T1b N1b M1	TT + sLAE K1 ⁴ , sLAE K1-4 ⁴ , SLAE K1 u. K3 ⁴ , 2 Reexpl.	172	lebt mit Tumor (systemisch)
m, 15	T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	35	lebt mit Tumor (systemisch)
w, 17	T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	51	lebt mit Tumor (systemisch)
m, 9	T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	38	Tod durch Tumor (systemisch)
m, 5	T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	15	Tod durch Tumor (systemisch)
w, 12	T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	7	Tod durch Tumor (systemisch)
w, 10	T4b N1b M1	TT + LAE K1-4	29	Unfalltod mit Tumor (systemisch)

K1, zervikozentrale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; K1 u. K3, zervikozentrale und das linke zervikolaterale Kompartiment; LAE, systematische Lymphknotendissektion; m, männlich; Mo, Monate; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; OP, Operation; Reexpl., Reexplorationen; sLAE, selektive Lymphknotendissektion; TT, totale Thyreoidektomie; w, weiblich

¹ Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Primäroperation (in Jahren)

² nach der TNM-Klassifikation 1997

³ vom Zeitpunkt der Erstoperation bis zum Zeitpunkt des Follow-up bzw. bis zum Sterbedatum

⁴ auswärtige Operationen

4.5 Ergebnisse der Patientenbefragung

Mit Hilfe von Fragebögen wurden Auswirkungen der Operationen auf die Lebensqualität der Patienten untersucht. Die folgenden Darstellungen erfolgten deshalb auf Grundlage der beantworteten Patienten- und Elternfragebögen. Eine Übersicht über die Follow-up-Daten findet sich in Tabelle 26.

Tabelle 26 Rücklauf der Eltern- und Patientenfragebögen

	Schild-drüsens-karzinome ¹ (n=55)	asympt. RET-Mutationen ^{1,2} (n=66)	immunogene Hyperthyreose ² (n=16)	nicht-immun. Hyperthyreose (n=10)	benigne euthyreote Knotenstruma (n=12)
gesamt (n/N)	39/55	50/66	15/16	9/10	12/12
männlich (n/N)	7/13	30/39	3/3	2/3	3/3
weiblich (n/N)	32/42	20/27	12/13	7/7	9/9
Dauer des FU ± SA (Mo) ³	34,2 ± 20,6	51,0 ± 30,2	45,7 ± 24,3	39,1 ± 36,7	40,0 ± 24,5
Altersgruppe (n/N)					
1-6 Jahre	2/4	16/23	1/1	2/2	1/1
7-12 Jahre	9/16	27/34	4/4	3/4	2/2
13-18 Jahre	28/35	7/9	10/11	4/4	9/9
Operationen (n/N)					
totale Thyreoidektomie	36/52	50/66	15/15	2/2	6/6
subtotale Operationen	3/3	-	0/1	7/8	6/6
LK-Dissektion (n/N)					
keine LAE	3/3	25/34	15/16	6/7	10/10
LAE K1	7/12	23/30	-	2/2	2/2
LAE K1 und K2/K3	11/13	0	-	1/1	-
LAE K1-3 bzw. K2-3	13/17	2/2	-	-	-
LAE K1-4	5/10	-	-	-	-
Anzahl der Operationen (n/N)					
eine Operation	22/30	50/65	15/16	9/10	11/11
mehrere Operationen	17/25	0	-	-	1/1

asympt., asymptatisch; AVGC, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; FU, Follow-up; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1 und K2/K3, zervikozentrale Kompartimente und ein zervikolaterales Kompartiment; K2-3, nur beide zervikolateralen Kompartimente; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, Lymphknotendissektion; LK: Lymphknoten; m, männlich; M., Morbus; Mo, Monate; nicht-immun., nicht-immunogene; OPs, Operationen; RET, rearranged during transfection; SA, Standardabweichung; TT, totale Thyreoidektomie; w, weiblich

¹ bei folgenden Patienten wurde nur der Kinderfragebogen, nicht aber der Elternfragebogen ausgefüllt:
- w, PTC, OP-Alter 18 Jahre, FU-Alter 19 Jahre, FU-Dauer 16 Monate, TT + K1-3, 2 OPs

- m, RET-Mutation, OP-Alter 16 Jahre, FU-Alter 21 Jahre, FU-Dauer 53 Monate, TT + K1, eine OP

² bei folgenden Patienten wurden nur die Elternfragebögen, nicht aber die Kinderfragebögen ausgefüllt:

- w, RET-Mutation, OP-Alter und FU-Alter 1 Jahr, FU-Dauer 11 Monate, TT + K1, eine OP

- m, RET-Mutation, OP-Alter 12 Jahre, FU-Alter 16 Jahre, FU-Dauer 53 Monate, TT + K1, eine OP

- w, M. Basedow, OP-Alter 14 Jahre, FU-Alter 18 Jahre, FU-Dauer 70 Monate, TT, eine OP

- w, M. Basedow, OP-Alter 12 Jahre, FU-Alter 20 Jahre, FU-Dauer 70 Monate, TT, eine OP

- m, M. Basedow, OP-Alter 3 Jahre, FU-Alter 6 Jahre, FU-Dauer 36 Monate, TT, eine OP

³ seit der ersten Operation in der Klinik für AVGC

4.5.1 Schmerzen im Narbenbereich

Von 120 Patienten, deren Follow-up erfasst werden konnte, klagten 30 (25%) über Schmerzen im Narbenbereich. Schmerzen wurden vor allem von weiblichen Patienten angegeben, zudem waren Patienten mit Schmerzen zum Zeitpunkt der Operation signifikant älter als Patienten ohne Schmerzen (Tabelle 27).

Tabelle 27 Schmerzen im Narbenbereich. Berücksichtigt wurden die Angaben in den beantworteten Kinderfragebögen (n=120). Die nicht-immunogenen und immunogenen Hyperthyreosen wurden mit der euthyreoten Knotenstruma zur Gruppe der benignen Erkrankungen zusammengefasst.

	total (n=120)	Schilddrüsen- karzinome (n=39)	asympt. RET- Mutationen (n=48)	benigne Erkrankungen (n=33)	p- Werte ^a
gesamt (n/N (%))	30/120 (25)	17/39 (44)	4/48 (8)	9/33 (27)	<0,01
männlich (n/N (%))	4/43 (9) ^b	1/7 (14) ^b	3/29 (10)	0/7 ^b	1,00
weiblich (n/N (%))	26/77 (34) ^b	16/32 (50) ^b	1/19 (5)	9/26 (35) ^b	<0,01
Alter zur 1. OP \pm SA (J) ²					
Patienten mit Schmerzen	13,0 \pm 3,6 ^c	14,0 \pm 3,3 ^c	7,5 \pm 1,9 ^c	14,0 \pm 1,8	<0,01
Patienten ohne Schmerzen	11,0 \pm 4,2 ^c	13,3 \pm 2,6 ^c	8,8 \pm 3,9 ^c	12,8 \pm 3,9	<0,01
Dauer des FU \pm SA (Mo) ³					
Patienten mit Schmerzen	29,4 \pm 19,2 ^d	31,0 \pm 16,5	15,0 \pm 4,9 ^d	32,7 \pm 25,8	0,29
Patienten ohne Schmerzen	48,8 \pm 31,3 ^d	41,6 \pm 36,9	55,1 \pm 29,3 ^d	43,6 \pm 28,1	0,07
Operation (n/N (%))					
totale Thyreoidektomie	24/104 (23) ^e	15/36 (42) ^e	4/48 (8)	5/20 (25)	<0,01
subtotale Operationen	6/16 (38) ^e	2/3 (67) ^e	-	4/13 (31)	0,52
LK-Dissektion (n/N (%))					
keine LAE	12/56 (21) ^f	1/3 (33)	2/25 (8)	9/28 (32)	0,05
LAE K1 ¹	5/33 (15) ^f	4/8 (50)	1/21 (5)	0/4	0,02
LAE K1 u. K2/K3	4/12 (33) ^f	4/11 (36)	-	0/1	1,00
LAE K1-3 bzw. K2-K3	7/14 (50) ^f	6/12 (50)	1/2 (50)	-	1,00
LAE K1-4	2/5 (40) ^f	2/5 (40)	-	-	-
OP-Anzahl (n/N (%))					
eine Operation	22/102 (22) ^g	9/22 (41)	4/48 (8)	9/32 (28)	<0,01
mindestens zwei OPs	8/18 (44) ^g	8/17 (47)	-	0/1	1,00

asympt., asymptomatische; AVGC, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; FU, Follow-up; J, Jahre; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1+K2/K3, zervikozentrale Kompartimente und/oder ein zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K2-3, nur beide zervikolateralen Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, Lymphknotendissektion; LK, Lymphknoten; Mo, Monate; OP(s), Operation(en); RET, rearranged during transfection; SA, Standardabweichung; TT, totale Thyreoidektomie

¹ eingeschlossen sind zwei Patienten mit unilateraler zervikozentraler Lymphadenektomie

² mittleres Alter der Patienten mit bzw. ohne Schmerzen zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Klinik für AVGC

³ mittlere Follow-up-Dauer der Patienten mit bzw. ohne Schmerzen

^a bezogen auf die drei Diagnosegruppen

^b männlich vs. weiblich: p=0,004 (total); in den Diagnosegruppen: n.s.

^c Schmerzen vs. keine Schmerzen: p=0,001 (total), p= 0,003 (RET-Mutationen); in den anderen Diagnosegruppen: n.s.

^d Schmerzen vs. keine Schmerzen: p=0,006 (total); in den Diagnosegruppen: n.s.

^e TT vs. subtotale Operationen: n.s.

^f keine und zentrale LAE vs. zervikolaterale LAE: p=0,015 (total), p=0,155 (RET-Mutationen)

^g eine OP vs. mindestens zwei OPs: p=0,043 (total); in den Diagnosegruppen: n.s.

In der univariaten Analyse konnten zervikolaterale Lymphadenektomien, wiederholte Schilddrüsenoperationen und Karzinomoperationen als Risikofaktoren für Schmerzen im Narbenbereich identifiziert werden. Zudem korrelierte die Angabe von Schmerzen mit einer kurzen Nachbeobachtungszeit (Tabelle 27).

Innerhalb der Diagnosegruppen traten Schmerzen unabhängig von Patientencharakteristika und Operationsausmaß auf (Tabelle 27).

4.5.2 Narbenverhältnisse

Von 123 befragten Eltern gaben 39 (32%) an, dass sich bei ihren Kindern eine „überschießende Narbenbildung“ entwickelt habe. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Patienten, bei denen nach Angaben der Eltern postoperativ eine vermehrte Narbenbildung auftrat, waren zum Zeitpunkt der ersten Operation und der Nachuntersuchung durchschnittlich älter als die Patienten ohne diese Probleme (Tabelle 28).

In der Risikoanalyse zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der überschießenden Narbenbildung von der Radikalität und der Anzahl der Operationen. Eine Assoziation der Beschwerden mit der Follow-up-Dauer konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 28).

Besonders häufig trat eine „überschießende Narbenbildung“ nach Karzinomoperationen auf. In dieser Subgruppe waren vor allem totale Thyreoidektomien und Operationen mit systematischer Lymphadenektomie mit einer „überschießenden Narbenbildung“ assoziiert. In der Gruppe der RET-Mutationsträger kam es vor allem bei älteren Patienten und nach systematischen Lymphknotendissektionen zu einer „überschießenden Narbenbildung“, während für benigne Schilddrüsenoperationen keine Risikofaktoren identifiziert werden konnten (Tabelle 28).

Von 120 nachbeobachteten Patienten beschrieben 54 Patienten (45%, n=54/120), unabhängig vom Geschlecht, selber ihre Narbe als auffällig. Wie bei der „hypertrophen Narbenbildung“ konnte in der univariaten Analyse ein erhöhtes Risiko bei älteren Patienten, systematischer Lymphknotendissektion und Karzinomoperationen festgestellt werden.

Tabelle 28 „Überschießende Narbenbildung“. Berücksichtigt wurden die Angaben in den Elternfragebögen (n=123).

	total	Schild-drüs-en-karzinome (n=38)	asympt. RET-Mutationen (n=49)	immunogene Hyper-thyreose (n=15)	nicht-immun. Hyper-thyreose (n=9)	benigne euthyreote Knotenstruma (n=12)	p-Werte ^a
gesamt (n/N (%))	39/123 (32)	21/38 (55)	7/49 (14)	4/15 (27)	0/9	7/12 (58)	<0,01
männlich (n/N (%))	11/44 (25) ^b	5/7 (71) ^b	5/29 (17)	0/3 ^b	0/2	1/3 (33) ^b	0,04
weiblich (n/N (%))	28/79 (35) ^b	16/31 (52) ^b	2/20 (10)	4/12 (33)	0/7	6/9 (67) ^b	0,01
Alter zur 1.OP ± SA (J) ¹							
über. Narbenbildung	13,8 ± 2,7 ^c	14,4 ± 2,0 ^c	11,3 ± 3,3 ^c	14,8 ± 1,0 ^c	-	13,7 ± 3,8	0,09
keine über. Narbenbildung	10,2 ± 4,3 ^c	12,6 ± 3,4 ^c	8,0 ± 3,6 ^c	12,6 ± 3,5 ^c	-	13,2 ± 2,7	<0,01
Operation (n/N (%))							
totale Thyreidektomie	36/107 (34) ^d	21/35 (60)	7/49 (14)	4/15 (27)	0/2	4/6 (67)	<0,01
subtotale Operationen	3/16 (19) ^d	0/3	-	-	0/9	3/6 (50)	0,07
LK-Dissektion (n/N (%))							
keine LAE	11/59 (19) ^e	0/3 ^e	1/25 (4) ^e	4/15 (27)	0/6	6/10 (60)	<0,01
LAE K1 ³	11/34 (32) ^e	5/8 (63) ^e	5/22 (23) ^e	-	0/2	1/2 (50)	0,15
LAE K1 + K2/K3	7/12 (58) ^e	7/11 (64) ^e	-	-	0/1	-	0,42
LAE K1-3 bzw. K2-3	6/13 (46) ^e	5/11 (46) ^e	1/2 (50) ^e	-	-	-	1,00
LAE K1-4	4/5 (80) ^e	4/5 (80) ^e	-	-	-	-	-
OP-Anzahl (n/N (%))							
eine Operation	28/106 (26) ^f	11/22 (50)	7/49 (14)	4/15 (27)	0/9	6/11 (55)	<0,01
mehrere Operationen	11/17 (65) ^f	10/16 (63)	-	-	-	1/1 (100)	1,00

asympt, asymptatisch; AVGC, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; FU, Follow-up; J, Jahre; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1 + K2/K3, zervikozentrale Kompartimente und ein zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K2-3, nur beide zervikolateralen Kompartimente; K1-4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, Lymphknotendissektion; LK, Lymphknoten; nicht-immun, nicht-immunogene; OP, Operation(s); Pat, Patienten; SA, Standardabweichung; über., überschießende

¹ mittleres Alter der Patienten mit bzw. ohne überschießende Narbenbildung zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Klinik für AVGC

² mittleres Alter der Patienten mit bzw. ohne überschießende Narbenbildung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

³ eingeschlossen sind zwei Patienten mit unilateraler zervikozentraler Lymphadenektomie

^a bezogen auf die fünf Diagnosegruppen

^b männlich vs. weiblich: p=0,312 (total), in den jeweiligen Diagnosegruppen n.s.

^c überschießende Narbenbildung vs. keine überschießende Narbenbildung: p<0,001 (total); p=0,034 (RET-Mutationen); Karzinome und Knotenstruma n.s.

^d TT vs. subtotale Operationen: p=0,081 (Karzinome); total und Knotenstruma n.s.

^e ohne LAE vs. LAE: p=0,004 (total); p=0,081 (Karzinome); p=0,049 (RET-Mutationen); Knotenstruma n.s.

^f eine Operation vs. mehrere Operationen: p=0,003 (total); in den Diagnosegruppen n.s.

4.5.3 Sonstige Beschwerden

Zum Zeitpunkt des Follow-up hatten 70 der 125 nachbeobachteten Patienten (56%) Beschwerden. Es traten vor allem Gereiztheit, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Leistungsknick und Gewichtszunahmen auf (Abbildung 7).

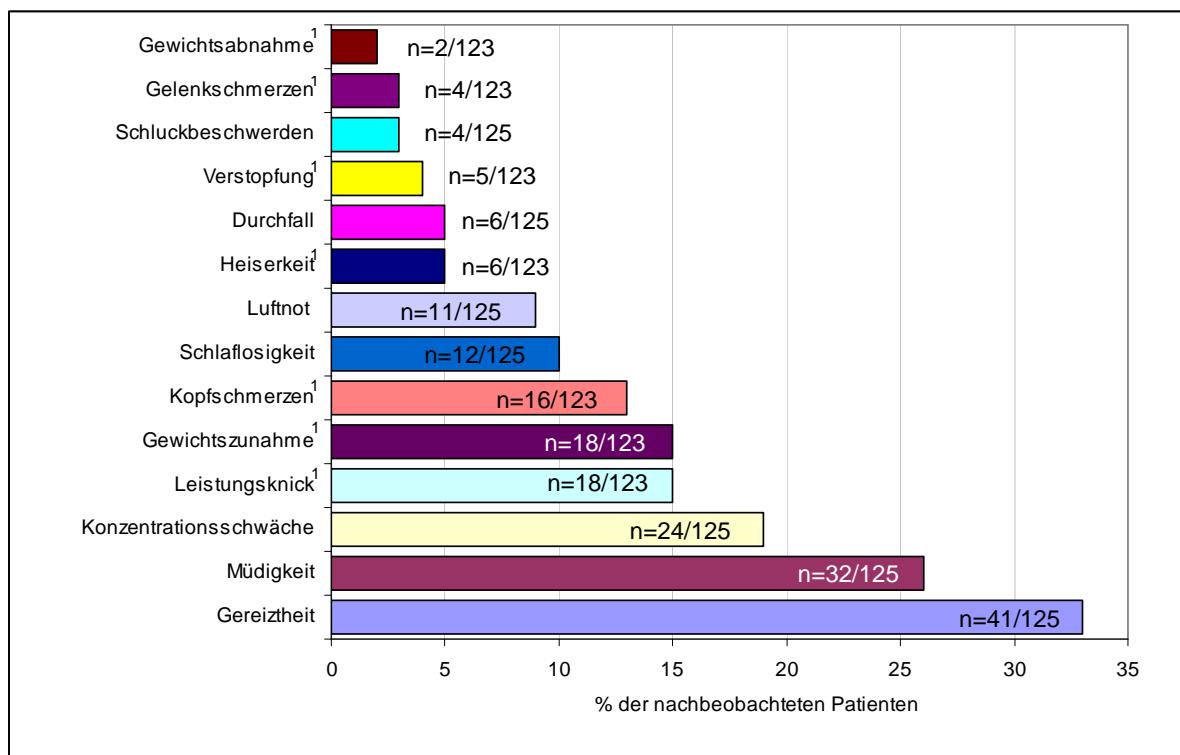


Abbildung 7 Häufige postoperative Beschwerden der Patienten. Berücksichtigt wurden die Angaben in den Kinder- und Elternfragebögen (n=125 bzw. n=123). Dabei wurden alle Beschwerden aufgeführt, die von den Patienten und/oder ihren Eltern angegeben wurden.

¹ diese Beschwerden wurden ausschließlich in den Elternfragebögen erfragt (n=123)

Weibliche Patienten hatten signifikant häufiger Beschwerden als männliche Patienten. zudem waren Patienten mit Beschwerden zum Zeitpunkt der Operation älter als die Patienten ohne Beschwerden (Tabelle 29).

In der univariaten Analyse zeigte sich eine Korrelation der Beschwerden mit Operationsausmaß und -anzahl (Tabelle 29). So traten bei Patienten mit zervikolateralen Lymphadenektomien signifikant häufiger Beschwerden auf als bei Patienten mit weniger ausgedehnter oder keiner Lymphknotendissektion. Patienten, die nur einmal operiert worden waren, gaben seltener Beschwerden an als mehrfach operierte Patienten. Das Auftreten von Beschwerden korrelierte zudem mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit (Tabelle 29).

Am häufigsten waren Beschwerden bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen. Während in den jeweiligen Diagnosegruppen ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von Beschwerden bei weiblichen Patienten feststellbar war, hatten Alter, Operationsausmaß und Anzahl der Operationen keinen wesentlichen Einfluss (Tabelle 29).

Tabelle 29 Beschwerden. Berücksichtigt wurden die Angaben in den Kinder- und/oder Elternfragebögen (n=125).

	total (n=125)	Schild- drüsens- karzinome (n=39)	asympt. RET- Mutationen (n=50)	immun. Hyper- thyreose (n=15)	nicht- immun. Hyper- thyreose (n=9)	benigne euthyreote Knoten- struma (n=12)	p- Werte ^a
gesamt (n/N (%))	70/125 (56)	34/39 (87)	16/50 (32)	9/15 (60)	4/9 (44)	7/12 (58)	<0,01
männlich (n/N (%))	16/45 (36) ^b	4/7 (57) ^b	11/30 (37) ^b	1/3 (33) ^b	0/2 ^b	0/3 ^b	0,49
weiblich (n/N (%))	54/80 (68) ^b	30/32 (94) ^b	5/20 (25) ^b	8/12 (67) ^b	4/7 (57) ^b	7/9 (78) ^b	<0,01
LK-Dissektion (n/N (%))							
keine LAE	29/59 (49) ^c	2/3 (67) ^c	9/25 (36) ^c	9/15 (60)	3/6 (50)	6/10 (60)	0,54
LAE K1 ¹	15/35 (43) ^c	8/8 (100) ^c	6/23 (26) ^c	-	0/2	1/2 (50)	<0,01
LAE K1+K2/K3	9/12 (75) ^c	8/11 (73) ^c	-	-	1/1 (100)	-	1,00
LAE K1-K3 bzw. K2-3	12/14 (86) ^c	11/12 (92) ^c	1/2 (50,0) ^c	-	-	-	0,28
LAE K1-K4	5/5 (100) ^c	5/5 (100) ^c	-	-	-	-	--
OP-Anzahl (n/N (%))							
eine Operation	55/107 (51) ^d	19/22 (86)	16/50 (32)	9/15 (60)	4/9 (44)	7/11 (64)	<0,01
mehrere Operationen	15/18 (83) ^d	15/17 (88)	-	-	-	0/1	0,17
Alter zur 1.OP ± SA (J) ²							
Pat. mit Beschwerden	12,4 ± 4,1 ^e	14,3 ± 2,7 ^e	8,1 ± 4,5	14,0 ± 1,7 ^e	9,5 ± 5,6 ^e	14,4 ± 1,5 ^e	<0,01
Pat. ohne Beschwerden	10,9 ± 4,1 ^e	11,6 ± 3,4 ^e	8,9 ± 3,6	11,8 ± 4,4 ^e	12,8 ± 4,8 ^e	12,2 ± 4,7 ^e	0,06
Dauer des FU ± SA (Mo) ³							
Pat. mit Beschwerden	38,5 ± 29,7 ^f	33,2 ± 17,9	51,5 ± 31,5	45,7 ± 26,8	25,8 ± 20,8 ^f	32,1 ± 26,5 ^f	0,20
Pat. ohne Beschwerden	49,2 ± 29,7 ^f	40,8 ± 36,4	50,8 ± 30,0	45,7 ± 22,4	49,8 ± 45,3 ^f	51,0 ± 18,4 ^f	0,94

asympt., asymptomatisch; AVGC, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; FU, Follow-up seit Erstoperation; immun, immunogene; J, Jahre; K1, zervikozentrale Kompartimente; K1+K2/K3, zervikozentrale Kompartimente und/oder ein zervikolaterales Kompartiment; K1-K3, zervikozentrale und beide zervikolaterale Kompartimente; K2-3, nur beide zervikolateralen Kompartimente; K1-K4, zervikozentrale, zervikolaterale und mediastinale Kompartimente; LAE, Lymphknotendissektion; LK, Lymphknoten; Mo, Monate; nicht-immun., nicht-immunogene; OP, Operation(s); Pat., Patienten; RET, rearranged during transfection

¹ eingeschlossen sind zwei Patienten mit unilateraler zervikozentraler Lymphadenektomie

² mittleres Alter der Patienten mit bzw. ohne Beschwerden zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Klinik für AVGC

³ mittlere Dauer des Follow-up bei Patienten mit bzw. ohne Beschwerden

^a bezogen auf die fünf Diagnosegruppen

^b männlich vs. weiblich: p<0,001 (total), p=0,032 (Karinome), p=0,045 (Knotenstruma), p=0,005 (benigne Schilddrüsenerkrankungen); RET-Mutationen n.s.

^c keine LAE vs. LAE: n.s.; keine und zervikozentrale LAE vs. zervikolaterale LAE: p<0,001 (total); in den jeweiligen Diagnosegruppen n.s.

^d eine Operation vs. mehrere Operationen: p=0,019 (total); in den jeweiligen Diagnosegruppen n.s.

^e Pat. mit Beschwerden vs. Pat. ohne Beschwerden: p=0,001 (total), p=0,098 (Karinompatienten); RET-Mutationen und benigne Erkrankungen n.s.

^f Pat. mit Beschwerden vs. Pat. ohne Beschwerden: p=0,045 (total); in den jeweiligen Diagnosegruppen n.s.

4.5.4 Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit

Viele der 123 nachbeobachteten Patienten erreichten postoperativ in weniger als einem Monat ihre volle Leistungsfähigkeit (48%, n=59/123), allerdings waren 41 Patienten (33%) ein bis sechs Monate und 23 Patienten (19%) länger als sechs Monate beeinträchtigt (Tabelle 30).

Tabelle 30 Zeit bis zum Erreichen der normalen Leistungsfähigkeit. Berücksichtigt wurden die Angaben in allen beantworteten Elternfragebögen (n=123).

	<1 Monat (% ¹)	1-6 Monate (% ¹)	>6 Monate (% ¹)
Operationen bei Schilddrüsenkarzinomen^a			
gesamt (n=38)	4 (11)	16 (42)	18 (47)
männlich (n=7) ^b	2 (28)	2 (29)	3 (43)
weiblich (n=31) ^b	2 (7)	14 (45)	15 (48)
mittl. Alter zur 1.OP ± SA (J) ^c	11,8 ± 4,0	13,9 ± 2,9	13,7 ± 2,5
asymptomatische RET-Mutationen^a			
gesamt (n=49)	32 (65,3)	16 (32,7)	1 (2,0)
männlich (n=29) ^b	17 (58,6)	12 (41,4)	0 (0,0)
weiblich (n=20) ^b	15 (75,0)	4 (20,0)	1 (5,0)
mittl. Alter zur 1.OP ± SA (J) ^c	8,7 ± 4,1	8,1 ± 3,1	7,0 ± 0
immunogene Hyperthyreose^a			
gesamt (n=15)	7 (46,7)	7 (46,7)	1 (6,7)
männlich (n=3) ^b	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
weiblich (n=12) ^b	4 (33,3)	7 (58,3)	1 (8,3)
mittl. Alter zur 1.OP ± SA (J) ^c	11,8 ± 4,4	13,4 ± 1,5	16,0 ± 0
nicht-immunogene Hyperthyreose^a			
gesamt (n=9) ³	9 (100)	0	0
männlich (n=2)	2 (100)	0	0
weiblich (n=12)	7 (100,0)	0	0
mittl. Alter zur 1.OP ± SA (J)	11,3 ± 5,1	-	-
euthyreote benigne Knotenstruma^a			
gesamt (n=12)	7 (58)	2 (17)	3 (25)
männlich (n=3) ^b	3 (100)	0	0
weiblich (n=9) ^b	4 (44)	2 (22)	3 (33)
mittl. Alter zur 1.OP ± SA (J) ^c	12,7 ± 3,8	12,5 ± 0,7	16,0 ± 1,0

mittl, mittleres; OP, Operation; SA, Standardabweichung; J, Jahre

¹ bezogen auf die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Kategorien

^a Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen: p<0,001

^b männlich vs. weiblich: p=0,017 (total); in den jeweiligen Diagnosegruppen n.s.

^c Erreichen der Leistungsfähigkeit vs. mittl. OP-Alter: p=0,001 (total); p=0,017 (alle benignen Erkrankungen); in den anderen Diagnosegruppen n.s.

Während fast zwei Drittel der Patienten mit gutartigen Erkrankungen und RET-Mutationen innerhalb von einem Monat wieder leistungsbereit waren, benötigten über 50% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen länger als sechs Monate, um ihre normale Leistungsfähigkeit zu erlangen. Bei den Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen und bei den asymptomatischen RET-Mutationsträgern korrelierte das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation nicht mit dem Erreichen der Leistungsfähigkeit, wohingegen die Altersunterschiede bei den Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen signifikant war.

4.5.5 Häufigkeit von Arztbesuchen

Von den nachbeobachteten Patienten suchten insgesamt 30 Patienten (24%, n=30/123) einmal im Jahr einen Arzt auf, bei 68 Kindern (55%, n=86/123) erfolgten zwei bis fünf Arztbesuche pro Jahr und bei 25 Kindern (20%, n=25/123) sogar über fünf Arztbesuche im Jahr. Ein Kind, bei dem eine Thymuszyste entfernt wurde, ist nicht mehr in ärztlicher Betreuung.

Während sich die Patienten mit Karzinomoperationen hauptsächlich zwei- bis über fünfmal im Jahr einem Arzt vorstellten, gingen Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen und RET-Mutationsträger mehrheitlich nur bis zu fünfmal im Jahr zu einer Kontrolluntersuchung ($p=0,001$). Bei Patienten mit einem Follow-up über drei Jahren nahm die Häufigkeit der Arztbesuche ab. Diese Änderungen waren jedoch nur bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen signifikant (Abbildung 8).

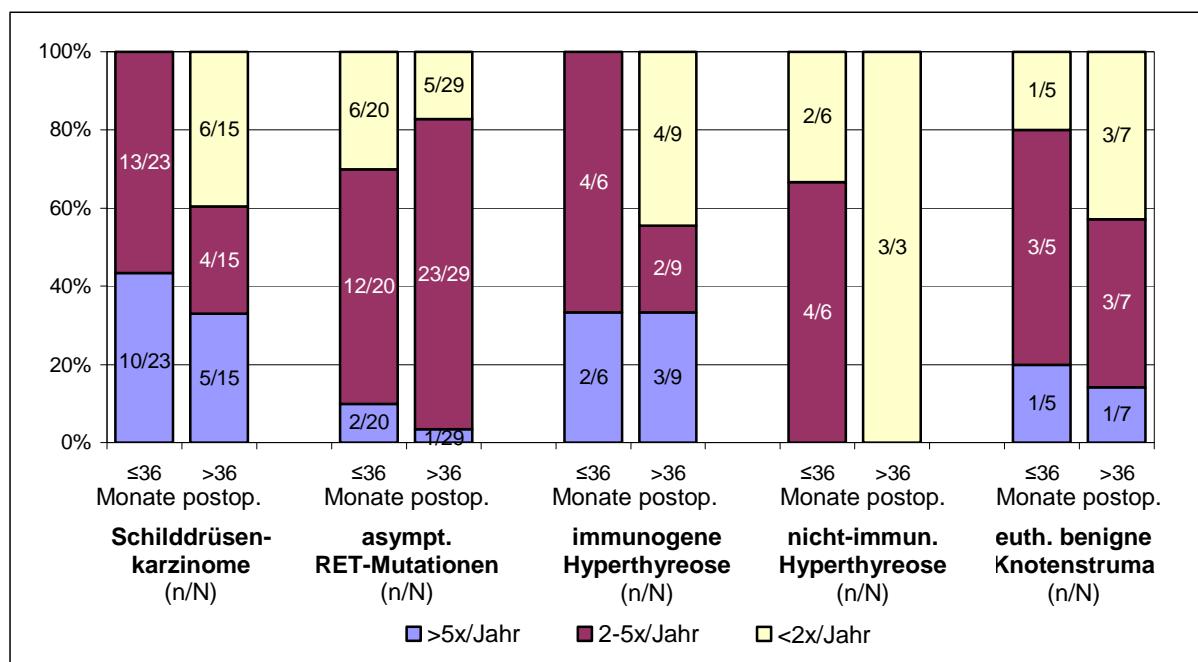


Abbildung 8 Häufigkeit von Arztbesuchen. Verglichen wurden die Angaben der Patienten mit einem Follow-up von unter und ab 36 Monaten ^{a,b}. Berücksichtigt wurden die Angaben in den beantworteten Elternfragebögen (n=123) ^{1,2}.

asympt., asymptomatische; euth, euthyreote; nicht-immun., nicht-immunogene; postop., postoperativ; RET, rearranged during transfection

¹ Daten über die Häufigkeit von Arztbesuchen 36 und weniger Monate postoperativ lagen von insgesamt 60 Patienten vor (23 Karzinome, 20 asympt. RET-Mutationen, sechs immunogene Hyperthyreosen, sechs Knotenstrumen, fünf nicht-immun. Hyperthyreosen)

² Daten über die Häufigkeit von Arztbesuchen nach mehr als 36 Monaten postoperativ lagen von 63 Patienten vor (15 Karzinome, 29 asympt. RET-Mutationen, neun immunogene Hyperthyreosen, sieben Knotenstrumen, drei nicht-immun. Hyperthyreosen)

^a Unterschiede in der Häufigkeit der Arztbesuche zwischen den Diagnosegruppen: $p=0,002$ (total), $p=0,020$ (≤ 36 Monate), $p=0,001$ (>36 Monate)

^b ≤ 36 Monate vs. >36 Monate: $p=0,051$ (total), $p=0,004$ (Karzinome), $p=0,041$ (benigne Erkrankungen); andere Diagnosegruppen: n.s.

5 Diskussion

Schilddrüsenerkrankungen gehören zu den häufigsten Endokrinopathien im Kindes- und Jugendalter. Da die meisten Erkrankungen gut auf eine konservative Behandlung ansprechen, ist nur selten eine operative Therapie erforderlich. Zu den Operationsindikationen im Kindesalter gehören vor allem maligne Schilddrüsentumore, malignomverdächtige Knotenstrumen, therapierefraktäre Hyperthyreosen und die prophylaktische Schilddrüsenentfernung bei RET-Mutationsträgern. Aufgrund der Seltenheit von Schilddrüsenoperationen in dieser Altersgruppe gibt es kontroverse Diskussionen über das Therapieregime vor allem bei der Therapie von Schilddrüsenkarzinomen und beim Morbus Basedow. Eine überaus wichtige Rolle spielen dabei die operativen Ergebnisse sowie die perioperative Morbidität.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse der chirurgischen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter an einem spezialisierten Zentrum zu erfassen.

5.1 Aktueller Stand der Publikationen zur chirurgischen Qualität

Über Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter gibt es vergleichsweise wenige Publikationen. Während kaum Studien zur operativen Therapie benigner Erkrankungen durchgeführt wurden, beschäftigten sich mehrere große, zum Teil auch multizentrische Arbeiten speziell mit Operationen von Schilddrüsenkarzinomen. Auch einige Studien zu prophylaktischen Operationen wurden veröffentlicht.

Die meisten Publikationen evaluierten die Schilddrüsenoperationen vor allem in Hinblick auf die therapeutischen Ergebnisse. Obwohl in den meisten Arbeiten eine Darstellung der Operationskomplikationen erfolgte, wurde selten eine systematische Analyse der Morbidität und postoperativen Lebensqualität durchgeführt (Tabelle 31). Die vorliegende Studie ist die bislang größte unizentrische Arbeit, die sich systematisch mit den Ergebnissen von Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter auseinandersetzt.

Tabelle 31 Publikationen zu Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter mit den dargestellten Aspekten. Berücksichtigt wurden nur Studien > 50 Patienten der letzten zehn Jahre (1996-2006).

Autor, Jahr	Pat. (n)	Studien-design	mittl. Alter ¹ (Jahre)	Anteil SD-Karzinome (%)	Anteil proph. TT (%)	Komplikationen	FU	LQ
Dottorini, 1996	85	u, r	15 (5-18)	100	0	+	+	-
Söreide, 1996	82	u, r	14 ² (3-18)	0	0	+	+	-
Vassilopoulou, 1997	112	u, r	15 (4-19)	100	0	-	+	-
Welch Dinauer, 1997	170	m, r	≤21	100	0	-	+	-
Dralle, 1998	78	m, r	11 (3-20)	0	100	+	+	-
Farahati, 1998	114	m, r	13 (3-18)	100	0	-	+	-
Niccoli-Sire, 1999	71	m, r	13 (1-20)	0	100	+	+	-
Alessandri, 2000	56	u, r	13 (4-16)	100	0	-	+	-
Jarzab, 2000	109	m, r	14 (6-17)	100	0	+	+	-
La Quaglia, 2000	326	m, r	<21	100	0	+	-	-
Wu, 2000	70	u, r	16 (9-19)	100	0	+	+	-
Brauckhoff, 2002	97	u, r	11 (3-16)	77	kA	+	(+)	-
Grigsby, 2002	56	u, r	16 (4-20)	100	0	+	+	-
Szinnai, 2003	260	Lit.	11 (0-20)	0	100	-	+	-
Astl, 2004	114	u, r	15 (1-18)	28	0	+	-	-
Borson-Chazot, 2004	74	u, r	17 (2-20)	100	0	+	+	-
Chow, 2004	60	u, r	17 (8-20)	100	0	-	+	-
Spinelli, 2004	56	u, r	12 (4-16)	100	0	+	+	-
van Santen, 2004	22 ³	u, r	kA	100	0	+	+	(+)
Skinner, 2005	50	u, r	10 (3-19)	0	100	+	+	-

+, Aspekt wurde berücksichtigt/untersucht; (+) Aspekt wurde in Ansätzen berücksichtigt; -, Aspekt wurde nicht berücksichtigt/untersucht; FU, Follow-up; kA, keine Angabe; Lit., Literaturstudie; LQ, Lebensqualität; m, multizentrisch; proph. TT, prophylaktische Thyreoidektomie bei RET-Mutationsträgern; r, retrospektiv; SD, Schilddrüsen; u, unizentrisch

¹ in Klammern: Spannweite

² Median

³ diese Studie beschäftigte sich als einzige Arbeit mit Teilaspekten der Lebensqualität („Narbenprobleme“ und „Müdigkeit“) und wurde deswegen trotz kleiner Fallzahl in die Übersicht aufgenommen

5.2 Postoperative Komplikationen

Grundlage für kontroverse Diskussionen in der Schilddrüsenchirurgie ist zumeist die Suche nach der optimalen Therapie, die größtmögliche Heilungsraten bei niedrigen Komplikationsraten verspricht. Viele chirurgische Techniken, wie die Präparation mit der Lupenbrille, die Darstellung und Autotransplantation der Nebenschilddrüsen und das intraoperative Neuromonitoring sind entwickelt worden, um die postoperative Morbidität zu vermindern [9, 20, 26, 38, 89, 97, 98, 99]. Dennoch sind die klassischen Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie, der permanente Hypoparathyreoidismus und die Recurrensparese, auch noch heute von großer Bedeutung [38, 98, 99].

Schwierigkeiten in der kritischen Auseinandersetzung mit Publikationen zu den Operationskomplikationen ergeben sich aus unklaren Definitionen und unvollständigen Angaben. Nur selten wurde die transiente von der permanenten, über sechs Monate andauernden Recurrensparese abgegrenzt. Ebenso sind frühpostoperativer und permanenter Hypoparathyreoidismus nicht einheitlich definiert.

Während zahlreiche Arbeitsgruppen Operationskomplikationen bei Erwachsenen in Hinblick auf Risikofaktoren untersuchten, gibt es bislang keine systematische Analyse für das Kindes- und Jugendalter.

5.2.1 Frühpostoperativer und permanenter Hypoparathyreoidismus

Die postoperative Hypokalzämie ist eine häufige Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie. Meistens handelt es sich um eine transiente Störung des Kalziumstoffwechsels, die nach einigen Tagen reversibel ist. Bei starken Traumata, Devaskularisierung oder Entfernung der Nebenschilddrüsen kann jedoch auch ein permanenter Hypoparathyreoidismus entstehen, der zu schweren Komplikationen wie Basalganglienverkalkung, Katarakt und Tetanie führen kann [22, 82].

In mehreren Studien wurde bei Erwachsenen eine Abhängigkeit der Hypoparathyreoidismusrate von Operationsindikation und Diagnose festgestellt [97, 98]. Vor allem Karzinomoperationen, aber auch Operationen wegen immunogener Hyperthyreose sind mit einer hohen Rate an Kalziumstoffwechselstörungen assoziiert [97]. *Thomusch et al.* zeigten in einer multivariaten Analyse von 5846 erwachsenen Patienten, dass das Operationsausmaß einen größeren Effekt auf das Auftreten des transienten und permanenten Hypoparathyreoidismus hat als die zugrunde liegende Pathologie [97]. Während Kalziumstoffwechselstörungen bei unilateralen Schilddrüsenoperationen sehr selten sind, steigt die Komplikationsrate mit zunehmender Radikalität der Resektion [97, 98]. Als weiterer Risikofaktor wurde die Reoperation identifiziert [98]. Die Angaben aus der Erwachsenenchirurgie konnten bisher jedoch für Kinder und Jugendliche nicht eindeutig bestätigt werden.

In der vorliegenden Studie war die Prävalenz von Kalziumstoffwechselstörungen nach Operationen wegen Schilddrüsenkarzinomen und immunogener Hyperthyreose signifikant höher als bei anderen Operationsindikationen. Zudem konnte auch eine Korrelation der Kalziumstoffwechselstörungen mit dem Operationsausmaß festgestellt werden. Sowohl frühpostoperativer als auch permanenter Hypoparathyreoidismus traten ausschließlich nach Operationen mit kompletter Resektion der Schilddrüse auf. Besonders hoch war das Komplikationsrisiko bei Rest-Thyreoidektomien, allerdings waren die Unterschiede zu primären totalen Thyreoidektomien aufgrund der geringen Fallzahl (n=7) nicht signifikant. Rest-Thyreoidektomien wurden zudem nur im Rahmen von Karzinomoperationen

durchgeführt, die generell ein höheres Risiko aufwiesen. Wurden nur Karzinomoperationen in die Analyse einbezogen, konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen primärer und komplettierender totalen Thyreoidektomie festgestellt werden.

Den größten Einfluss auf Kalziumstoffwechselstörungen hatte das Ausmaß der systematischen Lymphknotendissektion. Sowohl frühpostoperativer als auch permanenter Hypoparathyreoidismus traten nach Lymphknotendissektionen häufiger auf als nach Operationen ohne Lymphadenektomie.

Der frühpostoperative Hypoparathyreoidismus trat in der Gruppe der RET-Mutationsträger vor allem nach Lymphknotendissektionen auf. Bei Karzinomoperationen hingegen konnte keine Abhängigkeit der Prävalenz von Tumorstadium oder Lymphknotendissektion festgestellt werden. Deshalb kann angenommen werden, dass Karzinomoperationen an sich einen wesentlichen Risikofaktor für den frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus darstellen, während bei prophylaktischen Operationen das Risiko hauptsächlich durch das Operationsausmaß bestimmt wird.

Neben Operationsindikation und -ausmaß konnte bei Erwachsenen auch eine Abhängigkeit der Hypoparathyreoidismusrate von der Operationsmethode festgestellt werden. So geht eine periphere Ligatur der Arteria thyreoidea inferior mit einem geringeren Komplikationsrisiko einher als eine zentrale Ligatur [97]. Durch die intraoperative Darstellung von mindestens zwei Nebenschilddrüsen kann eine weitere Risikoreduktion erfolgen.

Einige Autoren berichteten, dass der permanente Hypoparathyreoidismus durch eine intraoperative Darstellung der Epithelkörperchen in Verbindung mit heterotoper Autotransplantation auch bei Kindern fast immer vermieden werden kann [20, 89].

In der Klinik für AVGC wurden grundsätzlich alle Nebenschilddrüsen dargestellt und bei Bedarf autotransplantiert. Die NSD-Autotransplantation hatte bei den Patienten der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Komplikationsrate. Mit zunehmender Anzahl der intraoperativ dargestellten Nebenschilddrüsen hingegen zeigte sich eine Tendenz zur Risikoreduktion. Eine Verminderung der permanenten Hypoparathyreoidismusrate durch intraoperative NSD-Darstellung ist somit auch für das Kindes- und Jugendalter anzunehmen. Allerdings kam es nach intraoperativer NSD-Darstellung besonders häufig zu frühpostoperativen Kalziumstoffwechselstörungen. Als Ursache hierfür ist vor allem eine erhöhte Vulnerabilität der NSD-Durchblutung anzusehen.

5.2.2 Recurrensparese

Die Recurrensparese stellt eine typische Komplikation der Schilddrüsenchirurgie dar. Konsequenzen einer Recurrensparese sind neben Stimmbildungsstörungen auch Dyspnoen, die im Kindesalter Entwicklungsverzögerungen bewirken können.

Die Pathogenese einer Recurrensparese im Rahmen von Schilddrüsenoperationen ist vielfältig. So kann es nicht nur im Rahmen einer Transsektion zur Nervenschädigung kommen, sondern auch durch Zug- und Druckbelastungen sowie durch thermische und elektrische Einflüsse.

In vielen Publikationen korrelierte die Recurrensparesenrate mit dem Operationsausmaß und der zugrunde liegenden Erkrankung. In einer multizentrischen Studie von *Dralle et al.* mit fast 30.000 *nerves at risk* wurden Rezidivoperationen wegen benigner und maligner Struma als Risikofaktoren identifiziert [26]. Weiterhin waren Karzinomoperationen und Lobektomien (im Vergleich zu subtotalen Operationen) mit einem erhöhten Risiko für eine Recurrensparese assoziiert.

Bei den Patienten der vorliegenden Studie traten nur unilaterale transiente Recurrensparesen auf. Wie in der Literatur beschrieben, kam es vor allem nach Karzinomoperationen, Operationen wegen immunogener Hyperthyreose sowie Reoperationen zu (transienten) Recurrensparesen. Auch eine Abhängigkeit des Komplikationsrisikos vom Ausmaß der Operationen war erkennbar. So traten transiente Recurrensparesen nur nach totalen Thyreoidektomien und Operationen von Rezidivstrumen auf, aufgrund der geringen Fallzahlen erreichten die Unterschiede jedoch keine statistische Signifikanz. Keinen Einfluss auf die Pareserate hatte hingegen das Ausmaß der Lymphadenektomie.

In mehreren Studien konnte die Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Erfahrung des Chirurgen und vom Krankenhausaufkommen, sowie auch von der Operationsmethode, gezeigt werden [26, 99]. Während die Darstellung des Nervus recurrens als Goldstandard zur Komplikationsvermeidung akzeptiert wird [26], ist die Bedeutung des intraoperativen Neuromonitoring unklar. In einer Studie von *Thomusch et al.* mit über 7500 Patienten kam es zu einer signifikanten Verminderung der Komplikationsrate [99], während bei *Dralle et al.* ein positiver Effekt nur bei unerfahrenen Chirurgen gezeigt werden konnte [26]. Hinweise auf eine Risikoreduktion gab es auch in einer ersten Arbeit zur Neurostimulation bei Kindern und Jugendlichen [9].

In der Klinik für AVGC, einem tertiären Referenzzentrum für Schilddrüsenchirurgie, wurden alle Operationen von erfahrenen Chirurgen durchgeführt. Die im Vergleich mit der Literatur geringen Pareseraten [4, 6, 11, 24, 49, 50, 91, 102] bestätigten die Qualität der chirurgischen Therapie.

Aufgrund der geringen Komplikationsraten wäre jedoch eine große prospektive, randomisierte Studie zur Evaluierung der Risikofaktoren der Recurrensparese auch in Bezug auf das ION notwendig.

5.2.3 Andere Komplikationen

Andere Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie wie Wundinfektionen und Nachblutungen sind in der Literatur selten beschrieben worden. Auch in der Klinik für AVGC kam es nur vereinzelt zu diesen Komplikationen. Während Wundinfektionen und Nachblutungen unabhängig von Operationsindikation und -ausmaß auftraten, waren Lymphabflusstörungen mit Tumoroperationen und einer ausgedehnten Lymphadenektomie assoziiert. Zu schweren Komplikationen kam es nur nach ausgedehnten zervikoviszeralen Resektionen bei fortgeschrittenen Tumorleiden.

5.3 Funktionelle Selbstbeurteilung

Ziel der vorliegenden Studie war es auch, Langzeitergebnisse von Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter zu evaluieren. In der Literatur gibt es kaum Untersuchungen zu den Auswirkungen von Schilddrüsenoperationen auf Patienten dieser Altersgruppe. Lediglich die psychische Belastung bei Vorliegen einer multiplen endokrinen Neoplasie wurde in Studien untersucht [35, 37].

Die meisten Patienten der vorliegenden Studie gaben einen sehr guten bis guten Gesundheitszustand an. Dennoch beschrieben viele Patienten unspezifische Beschwerden wie Gereiztheit (33%), Müdigkeit (26%), Konzentrationsschwäche (19%), Gewichtszunahme (15%) und Leistungsknick (15%). Alle genannten Symptome könnten Anzeichen einer hyper- oder hypothyreoten Stoffwechsellage wegen unzureichender Hormonsubstitution, Non-Compliance oder Überdosierung, teilweise aber auch Folge eines Hypoparathyreoidismus oder einer Recurrensparese sein. Da die thyreoidale Stoffwechsellage der nachbeobachteten Patienten nicht bekannt ist, können diese Ergebnisse nicht abschließend interpretiert werden. Beschwerden traten unabhängig voneinander vor allem bei Karzinompatienten und bei Patienten im Pubertätsalter (13-17 Jahre) auf. Bei Patienten mit einem permanenten Hypoparathyreoidismus traten signifikant häufiger Beschwerden auf als bei Patienten ohne diese Komplikation, wobei diese Unterschiede durch den hohen Anteil an Karzinomoperationen unter den Patienten mit permanenten Kalziumstoffwechselstörungen erklärt werden könnten. Prinzipiell sind die Beschwerden vermutlich nicht direkt auf die Operation oder die Hormonsubstitutionstherapie zurückzuführen, sondern ergeben sich wahrscheinlich vielmehr aus den Lebensumständen der Patienten. Auch in einer Studie von *van Santen et al.* kam es nach der operativen Therapie von Schilddrüsenkarzinomen im Kindesalter unabhängig von Hypothyreose und Hypokalzämie häufig zu Abgeschlagenheit (bei 20% der Patienten) [102].

In der vorliegenden Studie wurden Schmerzen im Narbenbereich vor allem von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen angegeben. Während bei den anderen Patientengruppen mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation seltener Schmerzen auftraten, konnte für

die Malignompatienten keine Korrelation der Schmerzen mit der Zeit seit der letzten Operation festgestellt werden. Beschwerden durch Verwachsungen, die nach ausgedehnten Operationen mutmaßlich häufiger und ausgeprägter sind, stellen einen weiteren möglichen Erklärungsansatz für die ungleichen Schmerzangaben dar.

Für eine Beurteilung der chirurgischen Behandlung in Hinblick auf alternative Therapiestrategien ist das kosmetische Ergebnis von großer Bedeutung. Halsoperationen im Kindesalter sind in einem starken Ausmaß gefährdet, eine hypertrophe Narbe zu bilden. Insgesamt gab ein Drittel der Patienten an, von einer überschießenden Narbenbildung betroffen zu sein. Narbenprobleme traten vor allem bei weiblichen Patienten in der Pubertät in den Vordergrund. Obwohl die Operationsindikation das kosmetische Ergebnis maßgeblich beeinflusste, konnte in der univariaten Risikoanalyse besonders bei RET-Mutationsträgern eine Korrelation von „Narbenproblemen“ mit dem Ausmaß der Lymphknotendissektion festgestellt werden. Deshalb sollte die Indikation zur Lymphadenektomie nicht unkritisch gestellt werden. Weil Reoperationen in besonderem Maße gefährdet sind, ein kosmetisch unbefriedigendes Ergebnis zu erzielen, ist das Abwägen einer sicheren, aber dennoch ausreichenden Operationsmethode somit auch für das kosmetische Ergebnis von großer Bedeutung.

Die meisten Patienten erholten sich schnell von der Operation. Patienten mit symptomatischen Schilddrüsenmalignomen brauchten allerdings deutlich länger als die anderen Patienten, um wieder ihren normalen Leistungsstand zu erreichen. Eine Ursache ist vor allem bei den strapaziösen, ausgedehnten Tumoroperationen zu suchen, allerdings könnten auch psychische Probleme durch die einschneidende Diagnose, eventuell in Verbindung mit einem sekundären Krankheitsgewinn, zu einer lang andauernden Rekonvaleszenzphase beitragen.

Die Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonsubstitution bei radikalem Therapieregime verursacht viele Bedenken. Während über 95% der nachbeobachteten Patienten keine Schwierigkeiten mit der Medikamenteneinnahme angaben, war eine objektive Überprüfung der Compliance aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Unspezifische Beschwerden der Hyper- und Hypothyreose wurden häufiger von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen angegeben und müssen wahrscheinlich eher auf die maligne Grunderkrankung zurückgeführt werden als auf eine problematische Medikamenteneinstellung.

Da die Patientenbefragung mit einem nicht-standardisierten Fragebogen durchgeführt wurde und der Vergleich mit einer Kontrollgruppe fehlt, können die dargestellten Ergebnisse jedoch nur Hinweise auf Langzeitfolgen von Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter geben. Für eine aussagekräftige Evaluierung der postoperativen Lebensqualität sollte eine Studie mit randomisierten Lebensqualitätsfragebögen erfolgen.

Ein besonderer Fall in der Schilddrüsenchirurgie ist die prophylaktische Thyreoidektomie, bei der Patienten frühzeitig operiert werden. Dieses Vorgehen kann nur durch optimale Ergebnisse gerechtfertigt werden. In der vorliegenden Studie hatten sehr jungen Patienten (<7 Jahre) kein erhöhtes Risiko für Narbenprobleme und postoperative Beschwerden. Zudem konnte eine kürzere Rekonvaleszenzphase beobachtet werden. Auch wenn eine Interpretation der Daten aufgrund der geringen Fallzahlen und der Fremderhebung durch die Eltern schwierig ist, geben die Ergebnisse Hinweise darauf, dass eine frühzeitige Schilddrüsenoperation von den kleinen Patienten gut vertragen wird. Aufgrund fehlender objektivierbarer Daten kann keine Aussage über die Compliance bezüglich der Schilddrüsenhormonsubstitution getroffen werden. *Frank-Raue et al.* zeigten in einer großen Studie zu Langzeitergebnissen von prophylaktischen Thyreoidektomien jedoch, dass bei vielen Patienten die Hormonzufuhr aufgrund schlechter Compliance unzureichend ist [33]. Eine ausführliche Aufklärung von Eltern und Patienten über die Notwendigkeit der täglichen Hormonzufuhr ist deshalb von großer Bedeutung. Da durch eine unzureichende Hormonzufuhr die Entwicklung der Kinder gefährdet ist [77], sollten prophylaktische Operationen so früh wie nötig, aber auch so spät wie möglich erfolgen. Eine Festlegung des optimalen Operationszeitpunktes allein durch den Genotyp ist aufgrund der großen Variationsbreite des Phänotyps nicht zufriedenstellend. In der Klinik für AVGC erfolgt die Operationsentscheidung deswegen auch in Abhängigkeit vom Pentagastrintest. Die niedrige Prävalenz von MTC und die hohe Rate an CCH bestätigt eine optimale Festlegung des Operationszeitpunktes durch diese Strategie.

5.4 Spezielle pädiatrische Schilddrüsenerkrankungen

5.4.1 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Tumorbiologische Merkmale

Das DTC stellt mit über 80% den größten Anteil der malignen Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter [4, 13]. Mit zirka 80-95% überwiegen PTC gegenüber FTC [7, 15, 18, 23, 41, 44, 56, 59, 85, 102, 103, 109]. Vor allem eine Strahlenexposition [58] korreliert mit der Inzidenz von DTC und gilt als wichtiger ätiologischer Faktor. Neben anderen molekulargenetischen Besonderheiten finden sich in PTC Veränderungen der RET-kodierten Tyrosinkinaserezeptoren, die vermutlich direkt durch Strahlenexposition induziert werden [16, 57]. Besonders häufig können in strahleninduzierten Karzinomen RET/PTC3-Rekombinationen nachgewiesen werden. Im Kindesalter konnte auch bei sporadischen Karzinomen eine hohe Prävalenz von RET/PTC-Mutationen, überwiegend jedoch RET/PTC1-Mutationen, festgestellt werden [16, 29, 32]. Neben molekulargenetischen Ursachen gibt es gestützt durch die im Pubertätsalter erhöhte Prävalenz bei weiblichen Patienten auch Hinweise auf zusätzliche pathogenetische Prozesse durch Hormone [46].

Unklar hingegen ist die Bedeutung der alimentären Jodzufuhr für die Karzinomentstehung. Die Jodversorgung der Bevölkerung hat keinen Einfluss auf die Inzidenz, allerdings findet sich in Jodmangelgebieten ein erhöhter Anteil an FTC und bei jodreicher Ernährung an PTC [83].

In Bezug auf Altersdurchschnitt, Geschlechterverteilung und Tumorstadien sind die publizierten Studien relativ inhomogen. Bei den Patienten der vorliegenden Studie fällt im Vergleich mit der Literatur ein sehr hoher Anteil an T4-Karzinomen (55%) und Lymphknotenmetastasen (69%) auf (Tabelle 32).

Tabelle 32 Tumorbiologische Merkmale bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

Autor	Fach-gebiet ¹	Studien-design	Studien-zeitraum	Pat. (n)	PTC (%)	T4 ² (%)	N1 (%)	M1 (%)	multifokal (%)
Dottorini, 1996	NM	u	1958-1995	65	85	31	60	19	kA
Welch Dinauer, 1997	PÄD	m	1953-1996	170	81	kA	34	5	28
Farahati, 1998	NM	m	1980-1993	114	78	26	48	25	kA
Jarzab, 2000	NM	m	1972-1995	109	71	kA	59	5	kA
La Quaglia, 2000	CH	m	1946-1991	326	90	32	74	25	kA
Landau, 2000	KA	u	1917- kA	30	83	20	57	10	23
Wu, 2000	CH	u	1963-1996	70	84	kA	80	4	kA
Grigsby, 2002	NM	u	1970-2000	56	95	36	60	13	57
Haveman, 2003	CH	u	1974-1999	21	81	38	52	14	29
Borson-Chazot, 2004	NM	u	1985-2001	74	95	22	31	5	35
Chow, 2004	NM	u	1960-1997	60	82	23	45	15	26
Spinelli, 2004	CH	u	1988-2001	56	100	kA	24	0	23
van Santen, 2004	PÄD	u	1962-2002	22	82	32	59	14	kA
Chaukar, 2005	CH	u	1964-2000	83	83	kA	58	19	kA
Shapiro, 2005	CH	m	1988-2000	566	91	26	37	KA	kA
Eigene Ergebnisse	CH	u	1995-2003	42	88	55	69	12	40

CH, Chirurgie; NM, Nuklearmedizin; kA, keine Angaben; u, unizentrische Studie; m, multizentrische Studie; M1, Fernmetastasen; N1, Lymphknotenmetastasen; PÄD, Pädiatrie; Pat, Patienten; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; T4, Invasion in das parathyreoidale Weichgewebe

¹ Fachgebiet des Erstautors

² extrathyreoidale Karzinome (TNM-Klassifikation 1997)

Resektionsausmaß

Ein Diskussionspunkt bei DTC im Kindes- und Jugendalter betrifft das Ausmaß der operativen Therapie. In den von der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie erarbeiteten Leitlinien zur Therapie maligner Schilddrüsentumoren wird bei Erwachsenen die totale Thyreoidektomie als Regeleingriff empfohlen [28]. Lediglich bei differenzierten

Mikrokarzinomen ($\leq 10\text{mm}$, unifokal) gilt aufgrund der geringen Rezidivraten eine subtotale Resektion im Gesunden als adäquat [28].

Da DTC im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu Erwachsenen durch aggressives Wachstum mit hohen Rezidivraten (Tabelle 33), aber niedriger Letalität (<3%) charakterisiert sind [50], ist das Ausmaß der Primäroperation in dieser Altersgruppe umstritten. Schwierigkeiten in der Beurteilung des optimalen Therapieregimes ergeben sich vor allem aus divergierenden Daten über die Prognosefaktoren des kindlichen DTC. Während in einige Studien tumorbiologische Faktoren und das Ausmaß der Erstoperation einen signifikanten Einfluss auf ein rezidivfreies Überleben hatten, war in anderen Arbeiten keine Korrelation feststellbar. In fast allen Publikationen hingegen war die Rezidivrate bei jungen Patienten im Vergleich zu älteren Patienten erhöht (Tabelle 34).

Tabelle 33 Rezidivraten bei DTC. Literaturvergleich.

	Pat. (n)	Radiojod- Therapie (%)	lokale Rezidive ¹ (%)	system. Rezidive (%)	Zeit bis Rezidiv (Mo)	FU (Mo)
Welch Dinauer, 1997	170	58	14,1	4,7	5-168	79
Newman, 1998	329	43	25,5	6,7	kA	136
Alessandri, 2000	38	32	36,8	13,2	kA	222
Jarzab, 2000	109	71	9,8	5,9	kA	60
Landau, 2000	30	43	50,0	16,7	24-528	270
Lee, 2001	34	53	26,5	5,9	2-287	182
Haveman, 2003	21	15	4,8	4,8	24-180	132
Borson-Chazot, 2004	74	34	13,5	8,1	<12-102	61
Chow, 2004	60	60	20,0	8,3	kA	168
van Santen, 2004	22	55	18,2	13,6	6-84	170
Palmer, 2005	36	53	47,2	0	1-43	65
Eigene Ergebnisse	36	94	5,6	0	2-7	39 ²

FU, Follow-up; Mo, Monate; Pat., Patienten; system., systemische

¹ Schilddrüsenrest, Schilddrüsenbett und lokoregionale Lymphknoten

² Median

Tabelle 34 Prognostische Faktoren für rezidivfreies Überleben bei DTC im Kindes- und Jugendalter. Literaturvergleich.

	n	Alter	Tumorgröße	Fokalität	N1	TT	LAE	R0	Radiojodtherapie
Newman, 1998	329	+	-	nu	-	-	-	+	-
Welch Dinauer, 1997	170	+	(+)	+	nu	-	nu	nu	-
Welch Dinauer, 1999 ¹	37	(+)	-	-	nu	+	nu	nu	(+)
Landau, 1999 ²	30	(+)	-	-	-	-	(+)	nu	[+]
Alessandri, 2000	38	+	-	nu	-	-	-	nu	-
Jarzab, 2000	109	(+)	nu	nu	-	+	nu	nu	+
Lee, 2001	35	-	-	nu	+	-	nu	nu	-
Grigsby, 2002	56	nu	+	nu	nu	nu	nu	+	nu
Borson-Chazot, 2004	74	+	nu	nu	+	-	nu	nu	nu
Palmer, 2005	38	-	nu	nu	(+)	-	nu	nu	nu

+, prognostischer Faktor bei multivariater Analyse; (+), prognostischer Faktor bei univariater Analyse; [+] Unterschiede deutlich, aber bei sehr kleinen Fallzahlen nicht signifikant; -, kein prognostischer Faktor; LAE, Lymphknotendissektion; N1, Lymphknotenmetastasen; nu, nicht untersucht; R0, R0-Resektion des Karzinoms; TT, totale Thyreoidektomie

¹ nur Karzinome Klasse 1

² der größte Einflussfaktor war die postoperative TSH-Suppression

Daten, die ein radikales Vorgehen in Abhängigkeit vom T-Stadium begründen, sind: (1) Hinweise auf verbesserte rezidivfreie Überlebensraten [50, 104], (2) Identifizierung und Resektion von multifokale Karzinomen [7, 11, 15, 41, 91, 105], (3) eine erhöhte Effizienz der Radiojodtherapie [91, 96], (4) eine verbesserte Sensitivität von biochemischer und radiochemischer Nachsorge [91, 96] und (5) eine erhöhte Komplikationsrate bei Reoperationen im Vergleich zu Primäroperationen [26, 97, 98]. Als Gegenargumente werden vor allem die exzellente Langzeitprognose und das erhöhte Komplikationsrisiko bei totaler Thyreoidektomie angegeben [72, 109].

Auch für das Ausmaß der Lymphknotendissektion gibt es keine eindeutigen Empfehlungen. Während einige Autoren eine ausgedehnte Lymphadenektomie ablehnen [18, 41, 44], fordern andere aufgrund der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen (bei 24-80% der Patienten) eine systematische Lymphknotendissektion [7, 50]. In einer polnische Studie von Jarzab *et al.* mit 109 Patienten konnte mit Hilfe der totalen Thyreoidektomie und einer systematischen kompartimentenorientierten Mikrodissektion als chirurgisches Standardverfahren in Kombination mit einer Radiojodtherapie eine relativ niedrige Lokal- und Lymphknotenrezidivrate von 9% (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 66 Monate) erreicht werden [50].

In der Klinik für AVGC wurde generell eine totale Thyreoidektomie mit einer systematischen Lymphadenektomie mindestens in den zervikozentralen Kompartimenten durchgeführt. Bei zwei nachbeobachteten Patienten mit einem DTC (6%, n=2/36) traten nach zwei bzw. sieben

Monaten Lokalrezidive in zuvor nicht systematisch ausgeräumten Lymphknotenkompartimenten auf. Die geringen Rezidivraten an der Klinik für AVGC können mit der radikalen Operationstechnik begründet werden. Ein begrenzender Faktor in der Beurteilung der Rezidivrate in dieser Studie ist jedoch die relativ kurze Nachbeobachtungszeit (Median 53 Monate). Zwar kommt es innerhalb der ersten Jahre nach der Primäroperation besonders häufig zu Rezidiven [7, 11, 18, 74], allerdings können DTC auch nach wesentlich längeren Zeitabständen (zum Teil nach über 20 Jahren) rezidivieren [41, 44, 59, 103]. Im Literaturvergleich finden sich folglich mit Zunahme der Follow-up Dauer in der Regel höhere Rezidivraten (Tabelle 33). Viele Studien mit langen Nachbeobachtungszeiten sind jedoch in Bezug auf diagnostische Mittel und Operationsmethoden kaum mit heutigen Standards vergleichbar.

Neben der Unsicherheit des therapeutischen Nutzens wird als weiteres Argument gegen ein radikales Vorgehen häufig das erhöhte Komplikationsrisiko genannt. Die häufigste Komplikation nach Karzinomoperationen (inklusive Operationen wegen symptomatischer MTC) an der Klinik für AVGC waren transiente (20%) und permanente Störungen (16%) des Kalziumstoffwechsels. Seltener kam es zu transienten (6%) Recurrensparesen, eine permanente Störung des Nervus recurrens konnte nicht beobachtet werden.

Tabelle 35 Komplikationen bei Karzinomoperationen. Literaturvergleich. Berücksichtigt wurden nur Studien mit über 30 Patienten

Autor, Jahr	Pat. (n)	TT (%)	Re-OP (%)	LAE (%)	T4 (%)	N1 (%)	perm. HP (%)	perm. RP ¹ (%)
Welch Dinauer, 1999	44 ²	52	16	kA	kA	kA	6	0
Jarzab, 2000	109	79	kA	kA	kA	59	6	10
La Quaglia, 2000	326	54	0	80	32	74	12	2
Wu, 2001	70	29	0	100	kA	80	6	0
Grigsby, 2002	56	86	0	70	36	60	7	5
Spinelli, 2004	56	100	34	61	kA	24	7	5
Borson, 2004	71	63	0	37	22	35	1	4
Palmer, 2005	36	38	46	89	kA	69	4	3
eigene Daten	63 ²	63	47	87	60	74	16	0

kA, keine Angaben; LAE, Lymphknotendissektion; Pat., Patienten; perm. HP, permanenter Hypoparathyreoidismus; perm. RP, permanente Recurrensparese; N1, Lymphknotenmetastasen; Re-OP, Reoperationen; trans. HP, transienter Hypoparathyreoidismus; trans. RP, transiente Recurrensparese; TT, totale Thyroidektomie

¹ bezogen auf die Anzahl der Operationen

² Anzahl der Operationen

In der vorliegenden Studie konnte vor allem ein fortgeschrittenes Tumorstadium (N1) als Risikofaktor für einen permanenten Hypoparathyreoidismus identifiziert werden, zudem

waren totale Thyreoidektomien und Rest-Thyreoidektomien häufiger mit einer permanenten Kalziumstoffwechselstörung assoziiert als subtotale Operationen und komplettierende Lymphadenektomien. Die im Vergleich mit der internationalen Literatur relativ hohe Rate des permanenten Hypoparathyreoidismus kann durch den hohen Anteil an extrathyreoidalen Karzinomen, Lymphknotenmetastasen und Reoperationen erklärt werden (Tabelle 35). Zudem führte das vollständige Follow-up der Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Operationskomplikationen zu einer besonders hohen Dokumentationsrate, was in den wenigsten Publikationen nachvollziehbar ist.

5.4.2 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Tumorphiologische Merkmale

Das MTC ist mit einer Häufigkeit von 5-10% aller Schilddrüsenmalignome im Kindesalter selten [12]. Es tritt in der Regel im Rahmen des MEN 2-Syndroms auf. Die Ätiologie des sporadisch auftretenden MTC ist immer noch weitgehend unbekannt. Für die Entstehung des familiären MTC sind heterozygote Keimbahnmutationen innerhalb des RET-Protoonkogens verantwortlich. Dieses Protoonkogen ist auf Chromosom 10 lokalisiert und kodiert für einen membranständigen Rezeptor mit zytoplasmatischer Thyrosinkinasedomäne, der in die Wachstumskontrolle von Zellen der Neuralleiste involviert ist [95]. Aufgrund der in allen Zellen vorhandenen Mutationen kann jede einzelne C-Zelle maligne entarten. Die Dauer bis zur Entartung und die Aggressivität des Karzinoms korrelieren mit dem Genotyp [8, 62, 66], wobei vor allem die Mutation auf dem Codon 918 mit der frühzeitigen Entstehung eines sehr aggressiven MTC assoziiert ist. Pathologisch ist das hereditäre MTC durch den Befall beider Schilddrüsenlappen und durch eine frühzeitige hämatogene und lymphatische Metastasierung charakterisiert [27, 52, 84].

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren lymphonodale Metastasen bei inzidentellen Karzinomen selten (6%). Dagegen kam es bei symptomatischen MTC häufig zu Lymphknoten- und Fernmetastasen (82% und 73%). Diese Ergebnisse bestätigen Angaben, nach denen symptomatische MTC im Kindes- und Jugendalter eine höhere Aggressivität aufweisen als im Erwachsenenalter [10].

Resektionsausmaß

Aufgrund der hohen Prävalenz von bilateralen Lymphknotenmetastasen wird von den meisten Autoren als Regeloperation eine totale Thyreoidektomie mit systematischer Lymphadenektomie in den Kompartimenten K1-K3 [8, 27, 28, 84] durchgeführt. Kontroverse Diskussionen gibt es über den Nutzen einer mediastinalen Lymphknotendissektion. Einige Autoren sind unter Berufung auf eine erhöhte Morbidität und eine geringe Heilungsrate zurückhaltend gegenüber einer transsternalen Lymphknotendissektion [8], während andere

eine mediastinale Lymphknotendissektion bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen favorisieren [27, 67].

In einigen Studien wurden vor allem Lymphknoten- und Fernmetastasen als prognosebestimmende Faktoren des MTC identifiziert [53, 63]. Indikator für eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit ist die biochemische Heilung, die mit 10-Jahres-Überlebensraten von über 97% einhergeht (im Vergleich zu 70% bei Patienten ohne biochemische Heilung) [71].

An der Klinik für AVGC wurden bis 2000 regelhaft Lymphadenektomien im Kompartiment K4 durchgeführt. Seitdem *Machens et al.* zeigen konnten, dass Lymphknotenmetastasen in über zwei Kompartimenten die Möglichkeit einer biochemischen Heilung auch bei transsternaler Lymphadenektomie nahezu ausschließen [63], erfolgt eine mediastinale Lymphknotenresektion jedoch nur noch bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen im CT bzw. MRT [63]. Nach *Dralle et al.* sind locoregionale Lymphknotenmetastasen „Schrittmacher“ der Erkrankung und sollten deswegen insbesondere unter Berücksichtigung der hohen Lebenserwartung auch ohne kurativen Therapieansatz entfernt werden [27].

Bei den Patienten der vorliegenden Studie war die Heilungsrate abhängig vom Ausmaß der Metastasierung. Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (n=2/11) oder mit unilateralem Lymphknotenbefall (n=2/11) konnten biochemisch geheilt werden. Bilaterale Lymphknotenmetastasen hingegen waren ein Prädiktor für Fernmetastasen, eine kurative Therapie war nicht möglich.

Wichtig für die Beurteilung einer nicht-kurativen Therapie ist vor allem ihre Eigenmorbidität. In der vorliegenden Studie war das Ausmaß der Lymphadenektomie bei Karzinomoperationen weder mit dem Auftreten von transienten und permanenten Kalziumstoffwechselstörungen noch mit einer Recurrensparese assoziiert. Die Ausbildung einer tracheoösophagealen Fistel bei einem Patienten mit transsternaler Operation und tumorbedingter Trachea- und Ösophagusteilresektion ist eher auf die ausgedehnten Weichteilresektionen als auf die mediastinale Lymphadenektomie zurückzuführen. Es kann auch davon ausgegangen werden, dass die Ausweitung der Lymphadenektomie auf das mediastinale Kompartiment die Komplikationsrate nicht wesentlich erhöht. Für eine abschließende Beurteilung dieses Therapieansatzes sind jedoch weitere Langzeitstudien mit einer ausreichenden Patientenzahl notwendig.

Die tumorassoziierte Mortalität der Patienten mit symptomatischen MTC lag bei 30%. Bei allen verstorbenen Patienten wurde die zugrunde liegende Mutation auf dem Codon 918 erst mit Auftreten eines fortgeschrittenen MTC diagnostiziert. Diese Ergebnisse spiegeln die Schwierigkeiten einer frühzeitigen Diagnose des MEN 2B-Syndroms wider. Da die meisten Mutationen *de novo* entstehen, werden sie in der Regel nicht im Rahmen eines Familienscreenings entdeckt. Von überaus großer Bedeutung ist deshalb die Früherkennung

der klinischen Zeichen des MEN 2B-Syndroms (marfanoider Habitus und Schleimhautneurinome) mit konsekutiver Genanalyse. *Brauckhoff et al.* zeigten jedoch eine Altersabhängigkeit der extrathyreoidalen Symptome, die die Möglichkeiten einer Früherkennung einschränkt [10].

5.4.3 Asymptomatische RET-Keimbahnmutationen

Codon-orientierte prophylaktische Thyreoidektomie

Klinisch unterschieden werden können MEN 2A (MTC, Phäochromozytome und primärer HPT) und MEN 2B (zusätzlich marfanoider Habitus, Schleimhautneurinome, kein HPT). Prognosebestimmende Faktoren sind die regelhaft bilateral bzw. multizentrisch auftretenden MTC [52], die sich mit hoher Penetranz oft schon frühzeitig manifestieren [24, 47, 87, 106]. Seitdem verschiedene krankheitsauslösende Genloci im RET-Protoonkogen bekannt sind, können Genträger bereits vor Entstehung des familiären MTC identifiziert und prophylaktisch thyreoidektomiert werden [106]. Die Identifizierung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen [30, 34] und der Nachweis einer altersabhängigen und codonspezifischen Progression des MTC durch die EUROMEN-Studie [66] ermöglichen neuerdings eine codon-orientierte Entscheidung zum optimalen Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie [8, 62, 66]. In Therapieleitlinien, die 1999 im Rahmen des 7. Internationalen MEN-Workshops erarbeitet wurden, wird bei einer *high-risk*-Mutation (MEN 2B/Codon 918) aufgrund der frühzeitigen Entstehung eines aggressiven MTC eine prophylaktische Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie in den ersten sechs Lebensmonaten empfohlen. Bei *intermediate-risk*-Mutationen wird ein Operationsalter von unter fünf Jahren favorisiert [8], da die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung der C-Zellen in diesem Alter gering erscheint. Uneinigkeiten gibt es hingegen über das Vorgehen bei Patienten mit *low-risk*-Mutationen. In den meisten Arbeiten wurden keine Schilddrüsenkarzinome vor dem zehnten Lebensjahr diagnostiziert [40, 62, 66], auch in der vorliegenden Studie war keiner der Patienten mit *low-risk*-Mutationen und einem MTC jünger als zehn Jahre. Wegen der relativ späten Karzinommanifestation empfehlen viele Autoren eine prophylaktische Thyreoidektomie zwischen dem fünften und dem zehnten Lebensjahr [8, 62, 66].

Trotz dieser Korrelationen bleibt die Vorhersage des Phänotyps für den individuellen Patienten unzuverlässig. So kann in Einzelfällen auch bei Patienten mit *intermediate-risk*-Mutationen, vor allem jedoch mit einer Mutation auf dem Codon 634, deutlich vor dem fünften Lebensjahr ein MTC diagnostiziert werden [65, 66, 81, 94]. Auch in der vorliegenden Studie trat bei zwei dreijährigen Patienten mit einer Mutation auf dem Codon 634 und einem einjährigen Patienten mit einer Mutation auf dem Codon 618 ein MTC auf. Vereinzelte Berichte über Patienten mit frühzeitigen aggressiven Karzinomen in einem frühen Alter gibt es auch bei *low-risk*-Mutationen, vor allem bei Codon-804-Mutationen [36]. Das variable

biologische Verhalten der Karzinome kann auf weitere genetische Einflüsse, wie Genpolymorphismen oder nicht-diagnostizierte Komutationen, hinweisen.

Deshalb scheint in Ausnahmefällen auch bei *intermediate-* und *low-risk*-Mutationen ein frühzeitiges Vorgehen vor dem fünften Lebensjahr erforderlich, ein Argument für die weiterhin zu empfehlende Pentagastrinuntersuchung auch im Zeitalter der genetischen Syndromdiagnose.

Das Ausmaß einer Lymphknotendissektion im Rahmen der prophylaktischen Therapie bei MEN 2A wird kontrovers diskutiert. Da sich Lymphknotenmetastasen selten vor dem zehnten Lebensjahr entwickeln [8, 24, 62, 66], wird von einigen Autoren eine systematische Lymphadenektomie erst ab einem Alter von zehn Jahren empfohlen [24, 62, 66]. In der Literatur werden jedoch einzelne Fälle mit einer frühzeitigen Metastasierung beschrieben [36, 65]. Unverzichtbar für die Entdeckung von MTC und Lymphknotenmetastasen ist deswegen eine regelmäßige Untersuchung mit dem Pentagastrintest [24, 73, 94].

Kalzitonin-Screening

Der prognostische Vorhersagewert der basalen und stimulierten Kalzitoninwerte bleibt mangels prospektiver Studien unklar. Bei Patienten der EUROMEN-Studie korrelierten basale und stimulierte Kalzitoninlevel mit dem Vorkommen von MTC. Obwohl der Vorhersagewert dieser Korrelationen gering war (in 22% der Fälle wurde trotz normaler biochemischer Parameter ein MTC diagnostiziert), verbesserte der Pentagastrintest die Sensitivität (von 59% auf 94%) [67]. Hilfreich können basale und stimulierte Kalzitoninwerte zudem in der Entscheidung über das Ausmaß einer Lymphknotendissektion sein, da die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei normalen Pentagastrintest gering ist [67, 101]. Aufgrund der hohen klinischen Variabilität der Mutationen empfehlen einige Autoren einen jährlichen Pentagastrintest [24, 73]. Bei einem pathologischen stimulierten Kalzitoninwert wird eine sofortige genotyp-unabhängige Operation mit zervikozentraler Lymphknotendissektion empfohlen.

Auch an der Klinik für AVGC wurden die mutations- und altersabhängigen Therapieempfehlungen durch regelmäßige Pentagastrintests ergänzt. Bei den Patienten dieser Studie wurde histopathologisch in 25% der Fälle ein MTC festgestellt, in 62% lag eine CCH vor. Das im Vergleich mit der Literatur seltene Vorkommen von MTC kann als ein Indikator für die optimale Festsetzung des Operationszeitpunktes angesehen werden (Tabelle 36).

Tabelle 36 Ergebnisse der prophylaktischen Thyreoidektomie bei MEN 2. Literaturvergleich.
Berücksichtigt wurden nur Studien mit über 20 Patienten.

Autor, Jahr	Fach- gebiet ²	Studien- design	Pat. (n)	mittl. Alter ³ (Jahre)	keine path. Veränd. (%)	CCH (%)	MTC (%)	MTC-N1 (%)	PRD (%)
Dralle, 1998	CH	m	75	10,8 (3-20)	0	39	62	4	4 ⁵
Iller, 1999 ¹	kA	u	22	10,4 (5-19)	0	23	77	9	18
Machens, 2003	CH	m	207	kA (1-20)	5	32	63	3	2 ⁵
Szinnai, 2003 ¹	CH	Lit.	260	11,0 (0-20)	4	23	73	12	28
Skinner, 2005 ¹	CH	u	50	10,0 (3-19)	34 ⁴		66	6	12
Frank-Raue, 2006	EN	m	46	11,5 (4-21)	4	39	57	kA	11
eigene Ergebnisse	CH	u	65	8,4 (1-17)	12	62	26	2	0 ⁶

CCH, C-Zell-Hyperplasie; CH, Chirurgie; EN, Endokrinologie; kA, keine Angaben; Lit, Zusammenfassung der Literatur; m, multizentrische Studie; MEN, multiple endokrine Neoplasie; mittl, mittleres; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; MTC-N1, MTC mit Lymphknotenmetastasen; Pat., Patienten; path., pathologischen; PRD, persistierendes oder rezidivierendes MTC; u, unizentrisch; Veränd., Veränderungen

¹ eingeschlossen sind nur MEN 2A-Patienten

² Fachgebiet des Erstautors

³ in Klammern: Spannweite

⁴ Anteil der Patienten ohne MTC

⁵ nur Patienten mit postoperativ persistierenden Calzitoninwerten (es erfolgte kein Follow-up)

⁶ bei drei Patienten (5%) zum Zeitpunkt der Untersuchung Verdacht auf Rezidiv

Komplikationen

Ähnlich wie in der internationalen Literatur kam es auch an der Klinik für AVGC häufig (bei 23% der Patienten) zu einer frühpostoperativen Hypokalzämie (Tabelle 37). Permanente Komplikationen traten nicht auf. Diese im Vergleich mit der Literatur sehr guten Ergebnisse bestätigen die hohe Qualität der Therapie an der Klinik für AVGC.

Während viele Autoren eine Zunahme der Morbidität mit sinkenden Operationsalter befürchten, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die Komplikationsrate vom Alter unabhängig ist. Hingegen konnte die systematische Lymphknotendissektion, die vor allem bei älteren Patienten erfolgte, als Risikofaktor für eine frühpostoperative Kalziumstoffwechselstörung identifiziert werden. Eine frühzeitige prophylaktische Thyreoidektomie (< 7 Jahre) kann von erfahrenen Chirurgen sicher durchgeführt werden. Da bei vielen Patienten Schwierigkeiten mit der Hormonsubstitution auftreten, sollte die Operation jedoch nicht früher als notwendig durchgeführt werden. Vor allem das regelmäßige Kalzitonin-Screening kann zur optimalen Festlegung des Operationsalters herangezogen werden.

Tabelle 37 Operationskomplikationen bei prophylaktischen Thyreoidektomien. Literaturvergleich. Berücksichtigt wurden nur Studien mit über 20 Patienten.

Autor, Jahr	Pat. (n)	LAE (%)	frühpost. HP (%)	permanenter HP (%)	transiente ¹ (%)	RP	permanente RP ¹ (%)
Skinner, 1996	38	100	kA	0	kA	0	0
Dralle, 1998	75	76	27	7	5	1	
Iller, 1999	22	0	kA	18	0	0	
Skinner, 2005	50	100	kA	6	kA	kA	
Frank-Raue, 2006	46	74	kA	2	kA	0	
eigene Daten	66	49	23	0	1	0	

frühpost., frühpostoperativer; HP, Hypoparathyreoidismus; kA, keine Angaben; LAE, Lymphknotendissektion; Pat., Patienten; postop., postoperative; RP, Recurrensparese

¹ bezogen auf die Anzahl der Operationen

5.4.4 Immunogene Hyperthyreose

Die immunogene Hyperthyreose ist mit 10-15% aller Schilddrüsenerkrankungen die häufigste Schilddrüsenerkrankung im Kindesalter. Ätiologisch liegt ein HLA-assozierter Immundefekt vor, der durch exogene und psychosoziale Stressfaktoren beeinflusst werden kann. Da bei präpubertären Patienten kaum ein Geschlechtsunterschied auftritt, die Prävalenz bei Mädchen im Pubertätsalter jedoch deutlich ansteigt [6, 54], wird auch ein Einfluss von Östrogenen auf die Pathogenese vermutet [19].

Trotz vieler Studien über die Therapie der immunogenen Hyperthyreose im Erwachsenenalter gibt es kaum Publikationen, die sich mit der Behandlung dieser Erkrankung im Kindes- und Jugendalter auseinandersetzen. Aufgrund dieser schlechten Datenlage gibt es auch keine einheitlichen Therapieempfehlungen, wie eine Befragung von Kinderendokrinologen im Jahr 2004 eindrucksvoll zeigen konnte [55]. Als Therapie der ersten Wahl wird in der Regel eine konservative Therapie mit thyreostatischen Medikamenten versucht. Als definitive Therapien bei Versagen der medikamentösen Behandlung stehen die Radiojodtherapie und die chirurgische Therapie mit subtotaler oder totaler Thyreoidektomie zur Verfügung [6, 42, 55, 90]. Vor allem in den USA, aber auch in den Niederlanden und Großbritannien, gewinnt die Radiojodtherapie zunehmend an Bedeutung [54, 79]. Als Argumente werden vor allem das Vermeiden der typischen Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie und das bessere kosmetische Ergebnis genannt [14, 79]. Daten zu Langzeitergebnissen der Radiojodbehandlung im Kindesalter, insbesondere in Hinblick auf das Risiko, strahleninduzierte Malignome zu entwickeln, liegen bisher allerdings nicht vor [14, 79]. Von den meisten europäischen Kinderendokrinologen wird die chirurgische Therapie favorisiert [55, 78]. Argumente für dieses Vorgehen sind (1) die rasche Beseitigung der Hyperthyreose, (2) die Möglichkeit einer histologischen Untersuchung des Gewebes und (3) das Vermeiden einer

Strahlenexposition. Ob eine operative Behandlung der Radiojodtherapie auch in Hinblick auf die Orbitopathie überlegen ist, ist unklar [68].

Kontroverse Diskussionen gibt es über das Ausmaß der chirurgischen Therapie. Während einige Autoren eine *near-total* Thyreoidektomie empfehlen [6, 108], scheint sich in letzter Zeit jedoch die totale Thyreoidektomie als Standardtherapie durchzusetzen [70, 79, 90]. Vorteile dieser Therapie sind der sichere Rezidivausschluss und infolge dessen die Vermeidung von komplikationsreichen Reoperationen sowie die Risikominimierung für ein späteres Schilddrüsenkarzinom [14, 42].

Auch in der Klinik für AVGC wird die totale Thyreoidektomie als Standardtherapie der immunogenen Hyperthyreose durchgeführt. Die therapeutischen Ergebnisse sind optimal, im Beobachtungszeitraum kam es zu keinem Hyperthyreoserezidiv. Trotz sicherer Darstellung der Nebenschilddrüsen und selektiver Autotransplantation scheint die totale Thyreoidektomie jedoch mit einer höheren Rate an postoperativen Hypoparathyreoidismus assoziiert zu sein als subtotale Operationen, ein in diesem Ausmaß nicht ganz erwartetes Ergebnis. Dennoch ist die subtotale Thyreoidektomie keine echte Alternative. Vielmehr sollte angesichts dieser Ergebnisse auch in Deutschland der Stellenwert der Radiojodtherapie neu evaluiert werden. Aufgrund der geringen Fallzahl und der kurzen Nachbeobachtungszeit bleibt die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich des Komplikationsrisikos und der Rezidivrate begrenzt. Zur Evaluierung der optimalen Therapiemethode sollten große Langzeitstudien erfolgen, in denen Rezidiv- und Komplikationsraten gegeneinander abgewogen werden.

Neben chirurgischen Komplikationen sind auch die Narbenverhältnisse für die Patienten von großer Bedeutung. Bei jedem dritten Patienten mit immunogener Hyperthyreose gaben die Eltern eine überschießende Narbenbildung an, während 58% der Patienten selber eine „auffällige“ Narbe beschrieben. Weiterhin hatten viele Patienten (60%) unspezifische Beschwerden wie Gereiztheit, Müdigkeit und Schlaflosigkeit. In der Risikoanalyse konnte eine Altersabhängigkeit von Beschwerden und Narbenproblemen festgestellt werden, vor allem waren Patienten im Pubertätsalter (ca. 17 Jahre zum Zeitpunkt des Follow-up) betroffen. Deshalb ist anzunehmen, dass sowohl bei Beschwerden als auch bei Narbenproblemen weniger die Operationen an sich, sondern vielmehr die altersbedingten Lebensumstände der Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up zugrunde liegen. Auch die starke Diskrepanz zwischen den Angaben von Eltern und Patienten könnte durch die individuelle Lebenssituation der Patienten (Pubertät) bedingt sein.

Tabelle 38 Komplikationen bei der chirurgischen Therapie von immunogenen Hyperthyreosen. Literaturvergleich.

Autor, Jahr	Pat. (n)	TT (%)	frühpo.- HP (%)	perm. HP (%)	trans. RP (%)	perm. RP (%)	Hämatom/ Nachblut. (%)	Wund- infekt. (%)
Bergman, 2001	10	0	50	0	20	0	0	kA
Witte, 1997	21	5	14	5	10	5	kA	kA
Söreide, 1996	82	6	5	0	4	0	1	0
Rudberg, 1996	24	17	kA	4	kA	0	kA	kA
Eigene Ergebnisse	16	94	19	13	6	0	6	6

frühpo. HP, frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus; Nachblut., Nachblutung; Pat., Patienten; perm. HP, permanenter Hypoparathyreoidismus; perm. RP, permanente Recurrensparese; trans. RP, transiente Recurrensparese; TT, totale Thyreoidektomie; Wundinfekt., Wundinfektion

5.4.5 Nicht-immunogene Hyperthyreose

Bei der nicht-immunogenen Hyperthyreose kommt es zu Arealen mit TSH- unabhängiger Schilddrüsenhormonproduktion. In den Gensequenzen der TSH-Rezeptoren dieser Gebiete konnten unterschiedliche somatische Punktmutationen, selten auch Keimbahnmutationen gefunden werden [45]. Welche Faktoren für eine Adenomentstehung verantwortlich sind, ist bisher noch nicht endgültig geklärt. Assoziationen gibt es jedoch zum alimentären Jodmangel [45].

Die Indikationsstellung für die operative Therapie erfolgt ähnlich der immunogenen Hyperthyreose. Dabei wird von den meisten Autoren eine Enukleation als Therapie der Wahl bei gut demarkierten Prozessen akzeptiert und ansonsten eine subtotale Resektion unter gleichzeitiger Erhaltung von möglichst viel normalem Schilddrüsengewebe gefordert [4, 60]. In der vorliegenden Studie war das Spektrum der Operationen aufgrund des morphologie- und funktionsbezogenen Vorgehens inhomogen. Alle Operationen verliefen komplikationslos, auch im Langzeitverlauf gab es kaum Beeinträchtigungen durch die Eingriffe. Die chirurgische Therapie der nicht-immunogenen Hyperthyreose an der Klinik für AVGC war sicher und effektiv. Da sich in der Literatur keine Angaben zu Komplikationsraten bei Operationen wegen nicht-immunogener Hyperthyreosen finden, kann eine vergleichende Diskussion nicht erfolgen.

5.4.6 Benigne euthyreote Knotenstruma

Die benigne euthyreote Knotenstruma ist durch eine regressive, noduläre Veränderung der Schilddrüse gekennzeichnet. Wie bei Erwachsenen gelten auch bei Kindern und Jugendlichen ein alimentärer Jodmangel, autoimmune Erkrankungen sowie externe

Bestrahlung als wichtige ätiologische Faktoren. Zudem wurden in der Literatur hereditäre Komponenten beschrieben [2, 3].

Es gibt keine einheitlichen Empfehlungen für die Therapie der kindlichen und juvenilen Knotenstruma. Da insbesondere im Kindes- und Jugendalter der Anteil an Schilddrüsenmalignomen in Schilddrüsenknoten mit ungefähr 20% sehr hoch ist [17, 48] und die diagnostischen Methoden einschließlich der Feinnadelaspirationszytologie als unsicher gelten, favorisieren die meisten Autoren eine chirurgische Therapie [2, 3, 17]. Dabei sollte mindestens eine Lobektomie durchgeführt werden, um bei inzidenteller Karzinomdiagnose eine risikoreiche ipsilaterale Reoperation zu vermeiden [43].

Die in der Klinik für AVGC behandelten Patienten wurden befundorientiert operiert. Trotz eines hohen Anteils an totalen Thyreoidektomien kam es zu keiner postoperativen Hypokalzämie, allerdings traten bei jeweils einem Patienten eine transiente Recurrensparese und eine revisionsbedürftige Nachblutung auf. Die therapeutischen Ergebnisse waren gut, innerhalb der Nachbeobachtungszeit kam es zu keinem Rezidiv. Allerdings gaben viele, vor allem weibliche Patienten, starke Beeinträchtigungen durch die Operation an. Die Gründe für das gehäufte Auftreten von Beschwerden bei Patientinnen mit einer Knotenstruma bleiben unbekannt. Eine vergleichende Diskussion ist aufgrund fehlender Daten in der Literatur nicht möglich.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter an einem großen, spezialisierten Zentrum mit geringen Komplikationsraten durchführbar sind. Ein erhöhtes Risikoprofil wiesen Operationen bei Schilddrüsenkarzinomen und Eingriffe mit ausgedehnten Lymphknotendissektionen auf ($p<0,001$).

Als Risikofaktoren für einen frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus konnten totale Thyreoidektomie ($p=0,004$), systematische Lymphadenektomie ($p=0,002$) und eine maligne Grunderkrankung ($p=0,027$) identifiziert werden. Haupt-Risikofaktor für einen permanenten Hypoparathyreoidismus waren die systematische zervikolaterale Lymphadenektomie ($p=0,002$) sowie Schilddrüsenkarzinome und Operationen wegen immunogener Hyperthyreose ($p=0,005$). Während die intraoperative Darstellung und Autotransplantation zu einer erhöhten Rate von frühpostoperativen Kalziumstoffwechselstörungen führte, war kein signifikanter Einfluss auf den permanenten Hypoparathyreoidismus feststellbar. Transiente Recurrensparesen traten häufiger nach Reoperationen als nach Primäroperationen auf. Das intraoperative Neuromonitoring führte zu keiner signifikanten Änderung der Komplikationsrate. In der Interpretation sind jedoch die kleinen Fallzahlen im untersuchten Patientenkollektiv zu berücksichtigen.

Vor allem Patienten mit maligner Grunderkrankung und weibliche Patienten gaben in der Patientenbefragung Beeinträchtigungen durch die Operation an. Unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit und Schlaflosigkeit standen in keinem Zusammenhang mit Operationsausmaß und Hormonsubstitutionstherapie. Narbenprobleme traten vor allem bei Kindern im Pubertätsalter in den Vordergrund, es konnte keine Geschlechtsabhängigkeit festgestellt werden werden. Als Risikofaktor für eine überschießenden Narbenbildung wurde die systematische Lymphadenektomie identifiziert ($p=0,004$). Im Allgemeinen erholten sich die Patienten rasch von dem Eingriff, während bei ausgedehnten Schilddrüsenmalignomen die postoperative Rekonvaleszenzphase verlängert war ($p<0,001$).

Bei Schilddrüsenkarzinomoperationen wurden mit Hilfe der systematischen Lymphknotendissektion niedrige Rezidivraten erzielt. Diese Ergebnisse rechtfertigen ein radikales Vorgehen. Da ausgedehnte Operationen jedoch mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert waren, kommt der frühzeitigen Diagnosestellung eine entscheidende Bedeutung zu.

Bei asymptomatischen RET-Mutationsträgern erfolgt eine optimale Festlegung des Operationsalters durch ein genotyp- und altersabhängiges Vorgehen in Kombination mit einem regelmäßigen Kalzitonin-Screening (Pentagastrin-Test). Komplikationen und Beeinträchtigungen waren vor allem durch die systematische Lymphadenektomie bedingt.

Durch frühzeitige Operationen ohne Lymphknotendissektion können aus onkologischer Sicht gute Ergebnisse ohne relevante Komplikationen erzielt werden.

Während Operationen von benignen euthyreoten Knotenstrumen und von nicht-immunogenen Hyperthyreosen ein geringes Komplikationsrisiko aufwiesen, war die Komplikationsrate bei Patienten mit einer immunogenen Hyperthyreose deutlich erhöht.

7 Literaturverzeichnis

1. Alessandri AJ, Goddard KJ, Blair GK, Fryer CJH, Schultz KR: Age Is the Major Determinant of Recurrence in Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 35 (2000) 41-46
2. Al-Fifi S, Rodd C: Multinodular Goiter in Children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14 (2001) 749-756
3. Angerpointner TA, Britsch E, Knorr D, Hecker WC: Surgery for Benign and Malignant Diseases of the Thyroid Gland in Childhood. *Prog Pediatr Surg* 26 (1991) 21-27
4. Astl J, Dvořáková M, Vlček P, Veselý D, Matucha P, Betka J : Thyroid surgery in children and adolescents. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 68 (2004) 1273-1278
5. Baran DT: The Skeletal System in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Hrsg): Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. 7. Aufl. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, S. 853-857
6. Bergman P, Auldist AW, Cameron F: Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 37 (2001) 176-182
7. Borson-Chazot F, Causeret S: Predictive Factors for Recurrence from a Series of 74 Children and Adolescents with Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg* 28 (2004) 1088-1092
8. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJM, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Marx SJ: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 5658-5671
9. Brauckhoff M, Gimm O, Nguyen Thanh P, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H: First Experiences in Intraoperative Neurostimulation of the Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroid Surgery of Children and Adolescents. *J Pediatr Surg* 37 (2002) 1414-1418
10. Brauckhoff M, Gimm O, Weiss CL, Ukkat J, Sekulla C, Brauckhoff K, Thanh PN, Dralle H: Multiple Endocrine Neoplasia 2B Syndrome due to Codon 918 Mutation: Clinical Manifestation and Course in Early and Late Onset Disease. *World J Surg* 28 (2004) 1305-1311
11. Brink JS, Heerden JA, McIver B, Salomao DR, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Zimmerman D, Hay ID: Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: Long-term prognosis. *Surgery* 128 (2000) 881-887

12. Bucsky P, Parlowsky T: Epidemiology and therapy of thyroid cancer in childhood and adolescence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 Suppl 4 (1997) 70-73
13. Chaukar DA, Rangarajan V, Nair N, Dcruz AK, Nadkarni MS, Pai PS, Mistry RC: Pediatric Thyroid Cancer. *J Surg Oncol* 92 (2005) 130-133
14. Cheetham TH, Wraight P, Hughes IA, Barnes ND: Radioiodine Treatment of Graves' Disease in Young People. *Horm Res* 49 (1998) 258-262
15. Chow SM, Law SCK, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Mang O, Lau WH: Differentiated Thyroid Carcinoma in Childhood and Adolescence—Clinical Course and Role of Radioiodine. *Pediatr Blood Cancer* 42 (2004) 176–183
16. Collins BJ, Chiapetta G, Schneider AB, Santoro M, Pentimalli F, Fogelfeld L, Gierlowski T, Shore-Freedman E, Jaffe G, Fusco A: RET Expression in Papillary Thyroid Cancer from Patients Irradiated in Childhood for Benign Conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 87(2002) 3941-3946
17. Corrias A, Einaudi S, Chiorbolo E, Weber G, Crinò A, Andreo M, Cesaretti G, de Sanctis L, Messina MF, Segni M, Cicchetti M, Vigone M, Pasquino AM, Spera S, de Luca F, Mussa GC, Bona G: Accuracy of Fine Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules in Detecting Malignancy in Childhood: Comparison with Conventional Clinical, Laboratory, and Imaging Approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 4644-4648
18. Danese D, Gardini A, Farsetti A, Sciacchitano S, Andreoli M, Pontecorvi A: Thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 156 (1997) 190-194
19. Davies, TF: The Pathogenesis of Graves' Disease. In: Braverman LE, Utiger RD (Hrsg): Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. 7. Aufl. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, S. 525-536
20. Decker RA, Geiger JD, Cox CE, Mackovjak M, Sarkar M, Peacock: Prophylactic surgery for multiple endocrine neoplasia type IIA after genetic diagnosis; is parathyroid transplantation indicated? *World J Surg* 20 (1996) 814-821
21. DeLong GR: The Neuromuscular System and Brain in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Hrsg): Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. 7. Aufl. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, S. 826-835
22. Dembinski TC, Yatscoff RW, Blandford DE: Thyrotoxicosis and hungry bone syndrome - a cause of posttreatment hypocalcemia. *Clin Biochem* 27 (1994) Feb 69-74
23. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L: Differentiated Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents: A 37-Year Experience in 85 Patients. *J Nucl Med* 38 (1997) 669-675

24. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Görtz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Höppner W: Prophylactic Thyroidectomy in 75 Children and Adolescents with Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma: German and Austrian Experience. *World J Surg* 22 (1998) 744-751
25. Dralle H, Gimm O: Lymphadenektomie beim Schilddrüsencarcinom. *Chirurg* 67 (1996) 788-806
26. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Neumann HJ, Kruse E, Richter SC, Voß J, Thomusch O, Brauckhoff M, Gimm O: Risk factors of paralysis outcome after recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 136 (2004) 1310-1322
27. Dralle H: Lymph node dissection and medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 89 (2002) 1073-1075
28. Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002
29. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, Basolo F, Demidchik EP, Miccoli P, Pinchera A, Pacini F: RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 3211-3216
30. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjold M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM: The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 276 (1996) 1575-1579
31. Farahati J, Parlowsky T, Mäder U, Reiners C, Bucsky P: Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Langenbeck's Arch Surg* 383 (1998) 235-239
32. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinauer CA, Francis GL, Tuttle RM: The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 1170-1175
33. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, Klar E, Senninger N, Weber T, Rondot S, Höppner W, Raue F: Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol* 155 (2006) 229-236
34. Frank-Raue K, Höppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Haase R, Mann K, Seif F, Kirchner R, Rendl J, Deckart HF, Ritter MM, Hampel R, Klempa J, Scholz GH, Raue F: Mutations of the ret protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. *German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 1780-1783

35. Freyer G, Ligneau B, Schlumberger M, Blandy C, Contedevolx B, Trillet-Lenoir V, Lenoir GM, Chau N, Dazord A: Quality of life in patients at risk of medullary thyroid carcinoma and followed by a comprehensive medical network: trends for future evaluations. *Ann Oncol* 12 (2001) 1461-1465
36. Frohnauer MK, Decker RA: Update on the MEN 2A c804 RET mutation: Is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery* 128 (2000) 1052-1058
37. Giarelli E: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a (MEN2a): a Call for Psycho-Social Research. *Psychooncology* 11 (2002) 59-73
38. Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Sekulla C, Dralle H: An update on thyroid surgery. *European J Nucl Med* 29 (2002) 448-452
39. Gimm O, Sutter T, Dralle H: Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 127 (2001) 156-165
40. Gimm O, Ukkat J, Niederle BE, Weber T, Thanh PN, Brauckhoff M., Niederle B, Dralle H: Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations not affecting codon 634. *World J Surg* 28 (2004) 1312-1316
41. Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM, Doherty GM: Childhood and Adolescent Thyroid Carcinoma. *Cancer* 95 (2002) 724-728
42. Grütters A: Treatment of Graves' Disease in Children and Adolescents. *Horm Res* 49 (1998) 255-257
43. Harness JK, Sahar DE: Childhood Thyroid Carcinoma. In: Clark I, Duh QY, Kebebew E (Hrsg.): *Textbook of endocrine surgery*. 2. Aufl. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, S. 93-101
44. Haveman JW, van Tol KM, Rouwé CW, Piers DA, Plukker JTM: Surgical Experience in Children With Differentiated Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 10 (2003) 15-20
45. Hay ID, Morris JC: Toxic Adenoma and Toxic Multinodular Goiter. In: Braverman LE, Utiger RD (Hrsg): *Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text*. 7. Aufl. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, S. 566-572
46. Hemminki K, Eng C, Chen B: Familial Risks for Nonmedullary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005) 5747-5753
47. Hinze R, Holzhausen HJ, Gimm O, Dralle H, Rath FW: Primary hereditary medullary thyroid carcinoma – C-cell morphology and correlation with preoperative calcitonin levels. *Virchows Arch* 433 (1998) 203–208
48. Hung W, Sarlis NJ: Current Controversies in the Management of Pediatric Patients with Well-Differentiated Nonmedullary Thyroid Cancer: A Review. *Thyroid* 12 (2002) 683-702

49. Iller MA, King DR, Ginn-Pease ME, O'Dorisio TM, Sotos JF: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A: A 25-Year Review. *J Pediatr Surg* 34 (1999) 92-97
50. Jarzab B, Handkiewicz DJ, Włoch J, Kalemba B, Roskosz J, Kukulska A, Puch Z: Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 27 (2000) 833-841
51. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Włoch J: Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocrine-Related Cancer* 12 (2005) 773-803
52. Kahraman T, de Groot JWB, Rouwe C, Hofstra RMW, Links TP, Sijmons RH, Plukker JTM: Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2a. *Eur J Surg Oncol* 29 (2003) 331-335
53. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH: Medullary Thyroid Carcinoma. Clinical Characteristics, Treatment, Prognostic Factors, and a Comparison of Staging Systems. *Cancer* 88 (2000) 1139-1148
54. Kraiem Z, Newfield RS: Graves' Disease in Childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14 (2001) 229-243
55. Krassas GE, Laron Z: A questionnaire survey concerning the most favourable treatment for Graves' disease in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 151 (2004) 155-156
56. La Quaglia MP, Black T, Holcomb III GW, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, Newman KD: Differentiated Thyroid Cancer: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcome in Patients Under 21 Years of Age Who Present With Distant Metastases. A Report From the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 35 (2000) 955-960
57. Lam KY, Lo CY, Leung PS: High prevalence of RET proto-oncogene activation (RET/PTC) in papillary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrin* 147 (2002) 741-745
58. Leboulleux S, Baudin E, Hartl DW, Travagli JP, Schlumberger M: Follicular-cell derived thyroid cancer in children. *Eur J Cancer* 40 (2004) 1655-1659
59. Lee YM, Lo CY, Lam KY, Wan KY, Tam PKH: Well-differentiated thyroid carcinoma in Hong Kong Chinese patients under 21 years of age: a 35-years experience. *J Am Coll Surg* 194 (2002) 711-716
60. Linke F, Würfel A, Clausner A: Operationsindikationen bei Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 145 (1997) 928-931
61. Lips C, Landsvater R, Hoppener JWM, Geerdink RA, Blijham G, Jansen-Schillhorn van Veen JM, van Gils APG, de Wit MJ, Zewald RA, Berends MJH, Beemer FA, Brouwers-Smalbraak J, Jansen RPM, Ploos van Amstel HK, van Vroonhoven TJM; Vroom TM:

- Clinical Screening As Compared With DNA Analysis In Families With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *N Engl J Med* 331 (1994) 828-835
- 62. Machens A, Dralle H: DNA-based window of opportunity for curative pre-emptive therapy of hereditary medullary thyroid cancer. *Surgery* 139 (2006) 279-782
 - 63. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H: Improved Prediction of Calcitonin Normalization in Medullary Thyroid Carcinoma Patients by Quantitative Lymph Node Analysis. *Cancer* 88 (2000) 1909-1915
 - 64. Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, Thomusch O, Dralle H: Prophylactic Completion Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Prediction of Extrathyroidal Soft Tissue Infiltrates. *Thyroid* 11 (2001) 381-384
 - 65. Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN, Dralle H: Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery* 134 (2003) 425-431
 - 66. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roher HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H for the European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group: Early Malignant Progression of Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 349 (2003) 1517-1525
 - 67. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H: Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Int Medicine* 257 (2005) 50-59
 - 68. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L: The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol* 51 (1999) 503-508
 - 69. Mazzaferri EL: Management of a Solitary Thyroid Nodule. *N Eng J Med* 328 (1993) 553-559
 - 70. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, Fiore E, Valeriano R, Chiavato L, Rocchi R, Pinchera A: Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 120 (1996) 1020-1025
 - 71. Modigliani E, Cohen R, Campus JM, Conte-Devolx D, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I and the GETC Study Group: Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol* 48 (1998) 265-273
 - 72. Newman K, Black T, Heller G, Azizkhan R, Holcomb GW, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia M: Differentiated Thyroid Cancer: Determinants of Disease Progression in Patients <21 Years of Age at Diagnosis: A Report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 227 (1998) 533-541

73. Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, Henry JF, Proye C, Bigorgne JC, Bstandig B, Modigliani E, Morange S, Schlumberger M, Conte-Devolx B and The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC): Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 141 (1999) 468-474
74. Palmer BA, Zarroug AE, Poley RN, Kollars JP, Moir CR: Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence. *J Pediatr Surg* 40 (2005) 1284-1288
75. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsmma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL: Low maternal fT4 concentrations during early pregnancy associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 50 (1999) 149-155
76. Raue F and the German MTC/MEN Study Group: German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. *Langenbecks Arch Surg* 383 (1998) 334-336
77. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD: Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 318 (1988) 599-602
78. Rivkees SA, Cornelius EA: Influence of Iodine-131 Dose on the Outcome of Hyperthyroidism in Children. *Pediatrics* 111 (2003) 745-749
79. Rivkees SA, Sklar S, Freemark M: Clinical Review 99: The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 83 (1998) 3767-3775
80. Rudberg C, Johansson H, Akerstrom G, Tuvemo T, Karlsson FA: Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. *Eur J Endocrinol* 134 (1996) 710-715
81. Sanso GE, Domene HE, Garcia Rudaz MC, Pusiol E, de Mondino AK, Roque M, Ring A, Perinetti H, Elsner B, Iorcansky S, Barontini M: Very Early Detection of RET Proto-Oncogene Mutation Is Crucial for Preventive Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Children. *Cancer* 94 (2002) 323-330
82. Schäfer M, Ferbert A: Stammganglienverkalkung und Hypoparathyreoidismus. *Nervenarzt* 69 (1998) 873 – 878
83. Schneider AB, Ron E: Pathogenesis. In: Braverman LE, Utiger RD (Hrsg): Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. 7. Aufl. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, S. 902-909

84. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M: Rationale for Central and Bilateral Lymph Node Dissection in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 2070–2075
85. Shapiro NL, Bhattacharyya N: Population-Based Outcomes for Pediatric Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope* 115 (2005) 337-340
86. Simon S, Pavel M, Hensen J, Berg J, Hümmer HP, Carbon R: Multiple Endocrine Neoplasia 2A Syndrome: Surgical Management. *J Pediatr Surg* 37 (2002) 897-900
87. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, DeBenedetti MK, Wells SA: Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *N Engl J Med* 353 (2005) 1105-1113
88. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA: Medullary Thyroid Carcinoma in Children With Multiple Endocrine Neoplasia Types 2A and 2B. *J Pediatr Surg* 31 (1996) 177-182
89. Skinner MA, Norton JA, Moley JF, DeBenedetti MK, Wells SA: Heterotopic Autotransplantation of Parathyroid Tissue in Children Undergoing Total Thyroidectomy. *J Pediatr Surg* 2 (1997) 510-513
90. Söreide JA, Heerden JA, Lo CY, Grand CM, Zimmermann D, Ilstrup DM: Surgical Treatment of Graves' Disease in Patients Younger than 18 Years. *World J Surg* 20 (1996) 794-800
91. Spinelli C, Bertocchin A, Antonelli A, Miccoli P: Surgical Therapy of the Thyroid Papillary Carcinoma in Children: Experience With 56 Patients <16 Years Old. *J Pediatr Surg* 39 (2004) 1500-1505
92. Spinelli C, Bertocchini A, Lima M, Miccoli P: Graves-Basedow's disease in children and adolescents: total vs subtotal thyroidectomy. *Pediatr Med Chir* 24 (2002) 383-886
93. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, Ivarsson SA: Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 91 (2006) 1729-1734
94. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW: Review of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A in Children: Therapeutic Results of Early Thyroidectomy and Prognostic Value of Codon Analysis. *Pediatrics* 111 (2003) 132-139
95. Takahashi M, Cooper GM: RET Transforming Gene Encodes a Fusion Protein Homologous to Tyrosine Kinases. *Mol Cell Biol* 7 (1987) 1378-1385
96. Thompson GB, Hay ID: Current Strategies for Surgical Management and Adjuvant Treatment of Childhood Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 28 (2004) 1187–1198

97. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H: The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 133 (2003) 180-185
98. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H: Multivariate Analysis of Risk Factors for Postoperative Complications in Benign Goiter Surgery: Prospective Multicenter Study in Germany. *World J Surg* 24 (2000) 1335-1341
99. Thomusch O, Sekulla C, Walls G, Machens A, Dralle H: Intraoperative neuromonitoring of surgery for benign goiter. *Am J Surg* 183 (2002) 673-678
100. U.S. Cancer Statistics Working Group: United States Cancer Statistics: 1999–2002 Incidence and Mortality Web-based Report. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute, Atlanta, 2005, erhältlich unter www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs
101. Ukkat J, Gimm O, Brauckhoff M, Bilkenroth U, Dralle H: Single Center Experience in Primary Surgery for Medullary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 28 (2004) 1271-1274
102. van Santen HM, Aronson DC, Vulsmma T, Tummers RFHM, Greenen MM, de Vijlder JJM, van den Bos C: Frequent adverse events after treatment for childhood-onset differentiated thyroid carcinoma: a single institution experience. *Eur J Cancer* 40 (2004) 1743-1751
103. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, Cangir A, Haynie TP: Pulmonary Metastases in Children and Young Adults with Differentiated Thyroid Cancer. *Cancer* 71 (1993) 1348-1352
104. Welch Dinauer CA, Tuttle M, Robie DK, McClellan DR, Francis GL: Extensive Surgery Improves Recurrence-Free Survival for Children and Young Patients With Class I Papillary Thyroid Carcinoma. *J Pediatr Surg* 34 (1999) 1799-1804
105. Welch Dinauer CA, Tuttle M, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, Francis GL: Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol* 49 (1997) 619-628
106. Wells SA, Chi DD, Toshima K, Dehner LP, Coffin CM, Dowton SB, Ivanovich JL, DeBenedetti MK, Dilley WG, Moley JF, Norton JA, Donis-Keller H: Predictive DNA Testing and Prophylactic Thyroidectomy in Patients at Risk for Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *Ann Surg* 220 (1994) 237-250
107. Willital GH, Lehmann RR: Chirurgie im Kindesalter. Spitta, Balingen, 2000, S. 14-25
108. Witte J, Goretzki PE, Röher HD: Surgery for Graves disease in childhood and adolescence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 Suppl 4 (1997) 58-60
109. Wu Y: Le cancer différencié de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent. *Ann Chir* 126 (2001) 977-980

8 Thesen

1. Risikofaktoren für das Auftreten eines frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus sind bilaterale Operationen ($p=0,008$), totale Thyreidektomien ($p=0,004$) und systematische Lymphadenektomien ($p=0,002$).
2. Die systematische zervikolaterale Lymphadenektomie erhöht das Risiko eines postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus signifikant ($p=0,002$).
3. Patienten mit Karzinomoperationen und Operationen wegen einer immunogenen Hyperthyreose sind besonders gefährdet, einen permanenten Hypoparathyreoidismus zu entwickeln.
4. Recurrensparesen sind nach Schilddrüsenoperationen im Kindes- und Jugendalter selten (<2% der *nerves at risk*).
5. Die systematische Lymphknotendissektion und Reoperationen erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer hypertrophen Narbenbildung signifikant ($p=0,004$).
6. Narbenprobleme treten vor allem bei Kindern im Pubertätsalter in den Vordergrund, es gibt keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.
7. Patienten, die wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung oder wegen einer RET-Mutation operiert werden, erholen sich rascher von einem Eingriff als Kinder mit einem Schilddrüsenkarzinom ($p<0,001$).
8. Während Operationskomplikationen unabhängig vom Geschlecht auftreten, haben weibliche Patienten eine längere Rekonvaleszenzzeit und häufiger spätpostoperative Beschwerden als männliche Patienten.
9. Früh- und spätpostoperative Komplikationen treten häufiger bei Kindern mit Schilddrüsenkarzinomen auf als bei Kindern mit anderen Operationsindikationen ($p<0,001$).
10. Bei Operationen von Schilddrüsenkarzinomen im Kindesalter kommt der Lymphknotendissektion beim PTC und MTC eine entscheidende Rolle als Rezidivprophylaxe zu.
11. Bei RET-Mutationsträgern trägt die Modifikation der genotyp- und altersabhängigen Empfehlungen in Abhängigkeit vom Pentagastrin-Test entscheidend zu einer optimalen Festsetzung des Operationsalters bei.
12. In spezialisierten Zentren kann die frühzeitige prophylaktische Thyreidektomie sicher und zuverlässig durchgeführt werden.

Lebenslauf

Judit Sara Gruber

geboren am: 16.10.1978 in Georgsmarienhütte
wohnhaft: Alsenstraße 21, 44789 Bochum

Ausbildung

1991 - 1998 Bischöfliches Gymnasium Ursulaschule, Osnabrück
1998 Abitur, Note 1,8
1999 - 2005 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg
2001 Ärztliche Vorprüfung, Gesamtnote 2,0
2002 - 2005 Stipendium der bischöflichen Studienstiftung Cusanuswerk
2005 Ärztliche Prüfung, Gesamtnote 1,7
2005 Approbation als Ärztin

Praktische Erfahrungen

2001 - 2002 Tutor im Kurs der makroskopischen Anatomie - MLU Halle-Wittenberg

Famulaturen

2002 Pädiatrie - Marienhospital Osnabrück
2003 Chirurgie - Handeni District Hospital, Handeni, Tansania
2003 Gynäkologie/Geburtshilfe - Hospital Universitario, Monterrey, Mexiko
2004 HNO - Praxis Dr. Matschiner, Halle

Praktisches Jahr

2004 - 2005 Pädiatrie - Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2005 Innere Medizin - Medical College of Virginia in Richmond (VA), USA
2005 Chirurgie - Hôpital Saint Eloi, Universität Montpellier, Frankreich

Jetzige Tätigkeit

seit 10/2006 Assistenzärztin - Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im St. Josef -
Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Bochum, den 15.02.2007

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, 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.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ich danke Herrn Prof. Dralle für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Arbeit sowie für seinen fachlichen Rat. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Brauckhoff für die Überlassung des Themas und die umfassende Betreuung. Seine wissenschaftliche Unterstützung und ständige Diskussionsbereitschaft trugen wesentlich zur Realisierung dieser Arbeit bei. Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Leiberich und Frau Dockhorn für ihre unermüdliche Hilfe. Tiefer Dank gilt zudem meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und Bestärkung meiner Vorhaben.