

Universitätsspital Zürich

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Schmid

---

Arbeit unter Leitung von Dr. med. S. Stöckli

**Schilddrüsenoperationen an der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals-  
und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich in den Jahren  
1993 bis 2000  
- eine retrospektive Analyse -**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von

**Nicolas Peter Huber**

**von Ramsen/SH**

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Stephan Schmid

Zürich 2002

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	4
3. Patienten und Methodik	5
4. Resultate	7
4.1 Allgemeine Patienten- und Operationsdaten	
4.2 Präoperative Diagnostik	
4.3 Operationstypen und –technik	
4.4 Komplikationen	
4.5 Zytologie und Histologie	
5. Diskussion	23
5.1 Allgemeine Patienten- und Operationsdaten	
5.2 Präoperative Diagnostik	
5.3 Operationstypen und –technik	
5.4 Komplikationen	
5.5 Zytologie und Histologie	
6. Bibliographie	31
7. Verdankungen	34
8. Curriculum vitae	35

## 2. Zusammenfassung

**Hintergrund und Methodik:** Schilddrüsenerkrankungen sind in der Schweiz auch heute noch häufig, obwohl die Schweiz kein Jodmangelgebiet mehr, jedoch nach wie vor ein Struma-Endemiegebiet ist. So wurden in den Jahren 1993 bis 2000 an der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich 196 Patienten an der Schilddrüse operiert. In dieser retrospektiven Analyse der Patientendaten waren die primären Endpunkte die Prävalenz der verschiedenen zur Operation führenden Erkrankungen, die Validität der prä- und intraoperativ durchgeführten Untersuchungen und die intra- und postoperative Komplikationsrate. Als sekundäre Endpunkte wurden beim Kollektiv der Patienten mit gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen die Mortalität und Rezidivhäufigkeit untersucht.

**Resultate:** Histologisch wurden 124 (63.3%) benigne und 72 (36.7%) maligne Erkrankungen gefunden, wobei die Geschlechtsverteilung durchwegs bei 80% Frauen und 20% Männern lag. Von den benignen Erkrankungen waren 65% nodöse Strumen, 28% Adenome und 6% Autoimmunerkrankungen; von den malignen Erkrankungen waren 58% papilläre, 29% follikuläre, 8% medulläre, 1% anaplastische Karzinome, 2% Leiomyosarkome und 2% Metastasen. Es wurden insgesamt 87 (40%) totale, 17 (8%) subtotale, 98 (45%) Hemithyroidektomien, 11 (5%) Isthmektomien und 5 (2%) Knotenexzisionen durchgeführt. Bei praktisch allen (97%) Patienten wurde präoperativ neben Anamnese und klinischer Untersuchung das TSH sowie fT3 und fT4 bestimmt, wobei 27 (14%) Hyperthyreosen und 8 (4%) Hypothyreosen beobachtet wurden. Ebenso wurde bei 95% eine bildgebende Untersuchung (US, CT oder MRI), bei 32% eine Szintigraphie und bei 72% eine feinnadelzytologische Untersuchung (FNAB) durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität der FNAB bezüglich des Vorliegens einer malignen Erkrankung betrug dabei jeweils 0.89, diejenige der ebenfalls untersuchten intraoperativen Schnellschnitte 0.56 resp. 0.96. Die Rate der Recurrensparese betrug 0.34% (N=1) bei 295 nerves at risk, eine persistierende Hypocalcämie trat bei 6.6% (N=13), eine postoperative Blutung bei 1.4% (N=3) und ein Infekt bei 0% der Patienten auf. Die perioperative Mortalität betrug 0.5% (N=1). Bei den gutartigen Erkrankungen traten 2 (1.6%) Rezidive bei einer mittleren follow-up-Zeit von 32 Monaten auf, bei den differenzierten (follikulären und papillären) Schilddrüsenkarzinomen betrug das 2-Jahres-krankheitsspezifische Überleben und das 2-Jahres-rezidivfreie Überleben 100 bzw. 89.6% beim papillären und 93 bzw. 93% beim follikulären Karzinom.

**Konklusion:** Die meisten zur Operation führenden Schilddrüsenerkrankungen manifestieren sich klinisch als eine vom Patienten bemerkte Schwellung am Hals. So zeigten in unserer Studie 95% der Patienten dieses Symptom, wobei es bei praktisch der Hälfte der Patienten auch das alleinige Symptom war. Diese Symptomverteilung ist sicherlich stark beeinflusst durch die Tatsache, dass es sich in dieser Studie um ein chirurgisches Krankengut handelt. Klassische Kompressionssymptome wie Dyspnoe oder Dysphagie und Heiserkeiten durch Kompression oder Infiltration des N. recurrens sind doch eher selten. Die Untersuchung der präoperativen Diagnostik bei einer Struma nodosa zeigte, dass nur die Sonographie mit Feinnadelzytologie eine genügende Sensitivität und Spezifität bezüglich Dignität erreichte. Die Szintigraphie ist bei dieser Fragestellung nicht indiziert. Die Komplikationsrate der Schilddrüsenoperation ist äusserst gering. Insbesondere ist dank miniuzöser Operationstechnik und Monitoring des Nervus recurrens die persistierende Heiserkeit infolge Schädigung dieses Nerven eine Rarität geworden. Die Follow-up Zeiten von durchschnittlich 30 Monaten lassen keine definitiven Aussagen über die Rezidive und die Mortalität bei benignen und malignen Erkrankungen zu. Trotzdem sind die erreichten Zahlen vergleichbar mit denen grosser publizierter Serien.

### 3. Einleitung

Schilddrüsenerkrankungen sind in der Schweiz auch heute noch häufig, obwohl die Schweiz kein Jodmangelgebiet mehr [1], jedoch nach wie vor ein Struma-Endemiegebiet ist [2]. So beschrieben Fleischmann und Hardmeier 1999 eine Strumainzidenz in 420 Autopsien in Bern von 20 – 30% bei 40- bis 80-jährigen, wobei nur 25% der Schilddrüsen normal waren [3]. Auch in der Wickham-Studie (England, 1995) fand sich eine okkulte Strumahäufigkeit von 2 – 5% bei Männern und 10 bis 23% bei Frauen im Rahmen einer Ultraschalldiagnostik [4].

Schilddrüsenerkrankungen manifestieren sich meist durch eine Schwellung verursacht entweder durch knotige Veränderungen innerhalb der Schilddrüse (Struma nodosa) oder durch eine diffuse Vergrößerung der gesamten Schilddrüse (Struma diffusa). Kompressionssymptome wie Schluckbeschwerden oder Atemnot sind eher selten. Die knotigen Schilddrüsenveränderungen, von denen je die Hälfte solitär (Struma uninodosa) [5] und multipel (Struma multinodosa) sind, werden ca. 10 mal häufiger durch eine Autopsie [3], Operation oder Ultraschall [6] als durch Palpation alleine entdeckt. Diese Strumen sind in der Mehrzahl der Fälle euthyreot. Weniger häufig sind Hypo- bzw. Hyperthyreosen, deren Prävalenz und Inzidenz in der Literatur mit Werten um 2- 20/1000 (pro Jahr) angegeben wird [4, 7]. Bei nicht euthyreoter Stoffwechsellage können Symptome, die durch eine Über- oder Unterproduktion der Schilddrüsenhormone zu Stande kommen, auftreten.

Somit ist nur ein kleiner Teil der Patienten mit einer Schilddrüsenveränderung symptomatisch und wiederum nur ein Teil dieser Patienten wird einer Schilddrüsenoperation zugeführt. Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasst nur Patienten die wegen einer Schilddrüsenveränderung operiert wurden, was bezüglich der Resultate bereits eine Selektion bedeutet.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, in einer retrospektiven Analyse alle Patienten zu evaluieren, bei welchen zwischen 1993 und 2000 an der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich eine Operation an der Schilddrüse durchgeführt wurde. Primäre Endpunkte sind hierbei die Prävalenz der verschiedenen zur Operation führenden Erkrankungen, die Validität der prä- und intraoperativ durchgeführten Untersuchungen und die intra- und postoperative Komplikationsrate. Als sekundäre Endpunkte wurden beim Kollektiv der Patienten mit gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen die Mortalität und Rezidivhäufigkeit untersucht.

# 1. Patienten und Methodik

## Patienten

In dieser retrospektiven Analyse wurden anhand der Krankengeschichten Daten aller Patienten, die zwischen Januar 1993 und Dezember 2000 an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich wegen einer Schilddrüsenerkrankung erstmalig an der Schilddrüse operiert wurden, untersucht.

Im Folgenden werden kurz diejenigen Erkrankungen erläutert, bei welchen eine operative Behandlung indiziert ist oder sein kann:

### Benigne Erkrankungen [8]

Struma diffusa:

Weltweit meist durch Iodmangel (Endemische Struma bei Prävalenz von >10% der Bevölkerung) verursachte Follikelzellhypertrophie und -plasie. In der Schweiz seit der Iodination des Speisesalzes abnehmend, jedoch noch endemisch, da die meisten der heute operierten Strumen noch Folge einer ioddefizienten Ernährung vor der Iodination des Salzes sind. Sporadische (nicht durch Jodmangel bedingte) Strumen sind weltweit 10 mal weniger häufig [9] und werden vor allem bei Frauen gefunden, wobei die Ursache meist unbekannt ist. Meist ist die Stoffwechsellage euthyreot oder es liegt eine milde Hypothyreose vor.

Struma nodosa (einzelner Knoten: Struma uninodosa / mehrere Knoten: Struma multinodosa):

Knotige Umwandlung der Schilddrüse mit sehr unterschiedlicher Zellarchitektur (Areale mit Hyperplasie neben kolloidgefüllten Follikeln). Prävalenz 2 –12%, mit zunehmendem Alter häufiger, ebenfalls ungefähr 4 mal häufiger bei Frauen auftretend. Euthyreose und Hyperthyreose, die durch ein oder mehrere autonome Areale mit von TSH unabhängiger Hormonproduktion zu Stande kommt, sind etwa gleich häufig [9].

Morbus Basedow:

Durch auf TSH-Rezeptoren einwirkende Autoantikörper (TSI = Thyroid-stimulating-immunoglobulines) bedingte Hyperthyreose. Häufigste Ursache (60 –80%) einer Hyperthyreose, viel häufiger bei Frauen, von welchen etwa 2% während ihres Lebens an einem M. Basedow erkranken. Histologisch hyperplastische Follikelzellen mit wenig Kolloid.

Follikuläres Adenom:

Benigner epithelialer Tumor, der aus follikulären Zellen hervorgeht und von einer Kapsel umgeben ist. Die Prävalenz beträgt ca. 1 – 3 %, zunehmend im Alter und häufiger bei Frauen. Können sowohl als autonomes Adenom entweder bei euthyreoter oder hyperthyreoter (toxisches Adenom) Stoffwechsellage als auch als nicht autonome Adenome vorkommen.

### Maligne Erkrankungen [8]

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des endokrinen Systems. Schilddrüsenkarzinome machen in der Schweiz mit einer Inzidenz von 1.6-2.8/100000 bei Männern und 3-3.5/100000 bei Frauen ca. 1% der neuauftretenden Krebserkrankungen aus [10].

Die Inzidenz steigt von 1/100000 im Alter von 14 Jahren auf 11/100000 ab dem 50. Altersjahr. Die Mortalität von invasiven Karzinomen nimmt ab dem 60. Altersjahr stark zu.

Follikuläres Karzinom

Maligner epithelialer Schilddrüsentumor mit follikulärer Zelldifferenzierung ohne diagnostische Kennzeichen eines papillären Karzinoms. Ca. 10-30% der Schilddrüsenkarzinome sind follikulär,

wobei die Häufigkeit in Jodmangelgebieten höher ist. Metastasiert vor allem hämatogen in Knochen, Lunge und ZNS.

Unterschieden werden müssen das minimalinvasive Karzinom, das solitär ist und von einer Kapsel umgeben wird, zytologisch nicht von Adenomen zu unterscheiden, praktisch normale Lebenserwartung; sowie das makroinvasive Karzinom mit deutlicher vaskulärer Infiltration, oft fehlende Kapsel.

#### Papilläres Karzinom

Maligner epithelialer Tumor mit follikulärer Zelldifferenzierung und papillärer sowie follikulärer Anordnung mit typischen Zellkernveränderungen. Häufigstes Schilddrüsenkarzinom (60 - 80%), zählt zusammen mit dem follikulären Karzinom zu den gut differenzierten Karzinomen mit deutlich besserer Prognose.

#### Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Maligner Tumor, der eine C-Zelldifferenzierung (Parathormonproduzierende Zellen) zeigt. Macht etwa 5 – 10% der Schilddrüsenkarzinome aus. Tritt sporadisch oder familiär auf, wobei dann meist im Rahmen einer MEN-2A oder –2B.

#### Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Hoch maligner Tumor teilweise oder gänzlich aus undifferenzierten Zellen bestehend. 1 – 3% der Schilddrüsenkarzinome mit Auftreten in höherem Lebensalter und sehr schlechter Prognose.

#### Seltene maligne Schilddrüsentumore

Muzinöse Karzinome, Plattenepithel- und Mucoepidermoidkarzinom. Nicht epitheliale Karzinome wie Sarkome, malignes Hämangioendotheliom. Maligne Lymphome.

## Methodik

Als Datenquellen dienten die Krankengeschichte der Patienten, die Operationsbücher und die klinikinterne Datenbank.

Die diagnostische Einteilung der Schilddrüsenerkrankungen wurde in allen Fällen durch die histologische Untersuchung, welche als Goldstandard betrachtet wird, anhand der von der WHO herausgegebenen histologischen Typisierung der Schilddrüsentumore durchgeführt [8].

Die Operationstypen wurden wie folgt eingeteilt:

- Knotenexzision: Exzision eines lokalisierten Knotens und Belassen des Rests der Schilddrüse
- Isthmusresektion: Exzision des Schilddrüsenisthmus und Belassen des Rests der Schilddrüse
- Hemithyroidektomie: Totales Exzidieren eines Schilddrüsenlappens inkl. Schilddrüsenisthmus
- Ein- oder beidseitig subtotale Thyroidektomie: Exzidieren eines oder beider Schilddrüsenlappen unter jeweiligem Belassen eines Geweberests, inkl. Exzision des Schilddrüsenisthmus
- Totale Thyroidektomie: Vollständiges Exzidieren beider Schilddrüsenlappen und des Schilddrüsenisthmus

Bei allen Operationen, bei welchen ein Kontakt zum N. laryngeus recurrens erwartet wurde, wurde ein Monitoring durchgeführt. Dabei wurde beim bereits anästhesierten Patienten endoskopisch Nadelelektroden parachordal in die intrinsische Kehlkopfmuskulatur eingebracht. So konnte das Elektromyogramm des M. vocalis akustisch und visuell monitorisiert werden, wobei es möglich war, durch Stimulation des Nervs dessen Intaktheit zu überprüfen als auch den Nerven zu lokalisieren.

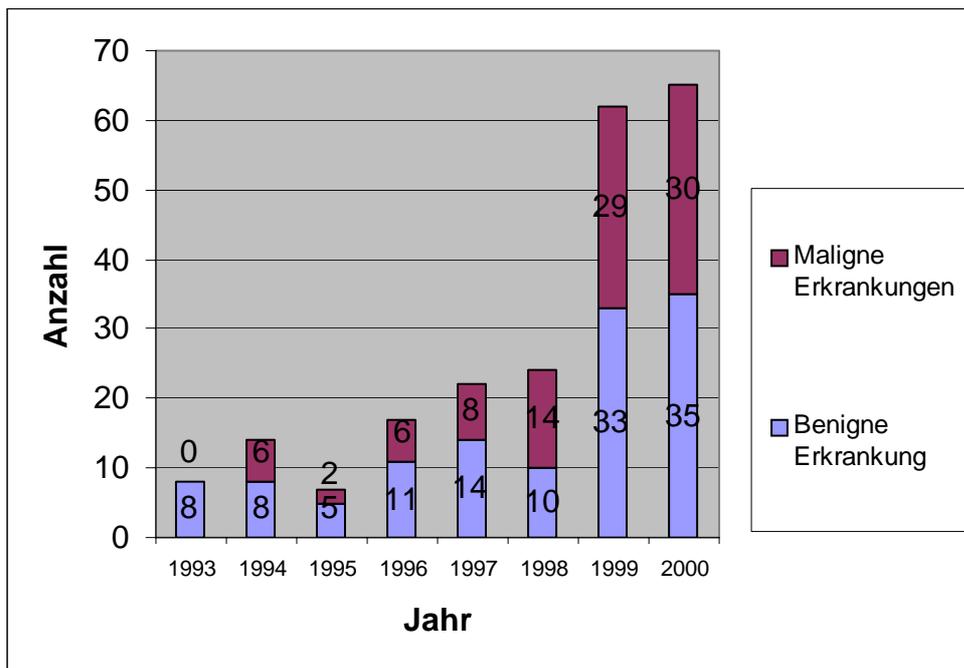
## 4. Resultate

### 4.1. Allgemeine Patienten- und Operationsdaten

Im Zeitraum vom 1.1.1993 bis zum 31.12.2000 wurden an der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich 196 Patienten einmal (173 / 88.3%) oder zweimal (23 / 11.7%) an der Schilddrüse operiert. 154 (78.6%) davon waren Frauen, 42 (21.4%) davon waren Männer. Das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre.

Aus der *Abbildung 1* werden die Operationszahlen aufgeschlüsselt in die histologisch gesicherte Dignität der untersuchten Jahre ersichtlich.

*Abbildung 1:* Operationszahlen der Jahre 1993 bis 2000



### Gutartige Erkrankungen

124 (63.3%) der Patienten wurden wegen einer gutartigen Erkrankung an der Schilddrüse operiert. 97 (78.2%) davon waren Frauen, 27 (21.8%) davon Männer, was ebenfalls der Geschlechtsverteilung aller operierten Patienten entspricht. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre (49 Jahre bei Frauen und 51 Jahren bei Männern).

Die Häufigkeiten der verschiedenen benignen Diagnosen werden in der *Tabelle 1* dargestellt, wobei zu bemerken ist, dass im Vergleich von Frauen und Männern immer ein Verhältnis von ca. 2.5–3.5 : 1 bestand. Insgesamt wurden 12 Autonomien (7 in Strumen und 5 in autonomen Adenomen) gefunden und 4 Mal wegen eines M. Basedow operiert.

*Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der benignen Erkrankungen*

	Anzahl	Durchschnitts- alter
<b>Strumen/Zysten</b>	<b>80 (64.5%)</b>	<b>52</b>
S. multinodosa	50	
S.m. mit Autonomie	4	
S. uninodosa	16	
S.u. mit Autonomie	3	
Zyste	7	
<b>Adenome</b>	<b>35 (28.2%)</b>	<b>43</b>
Follikuläres Adenom	18	
- mit Zyste	3	
- mit Autonomie	5	
Oxyphiles Adenom	7	
Trabekuläres Adenom	2	
<b>Autoimmunerkr.</b>	<b>7 (5.7%)</b>	<b>46</b>
Hashimoto-Thyroid.	3	
M. Basedow	4	
<b>Uebrige</b>	<b>2 (1.6%)</b>	<b>55</b>
Thorotrastom	1	
Normale Thyroidea	1	

### Bösartige Erkrankungen

Bei 72 (36.7%) der operierten Patienten wurde eine bösartige Erkrankung diagnostiziert. 57 (79.2%) davon waren Frauen, 15 (20.8%) davon Männer, was ebenfalls ungefähr der Geschlechtsverteilung aller operierten Patienten entspricht. Das Durchschnittsalter betrug 45 Jahre. Wiederum ist die Häufigkeit der gefundenen Karzinome aus der *Tabelle 2* ersichtlich. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern ist beim papillären und follikulären Karzinom 4:1 und beim medullären Karzinom 1:1.

*Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der malignen Erkrankungen*

Karzinomtyp	Anzahl	Durchschnittsalter (Jahre)
papillär	41 (56.9%)	42
follikulär	20 (27.8%)	45
- davon mikro- invasiv	14 (19.4%)	
medullär	6 (8.3%)	33
anaplastisch	1 (1.4%)	94
Leiomyosarkom	2 (2.8%)	79
Metastase eines Femdtumors	2 (2.8%)	70

## 4.2 Präoperative Diagnostik

### 4.2.1 Palpation

Palpatorisch wurde unterschieden zwischen Struma uninodosa (118 / 60.2%), wobei im klinischen Befund nur ein vergrößerter Knoten beschrieben wurde, einer Struma multinodosa (32 / 16.3%), die aus mehreren beschriebenen Knoten bestand, einer als gesamtes vergrösserten Struma diffusa (32 / 16.3%) und dem Normalbefund (10 / 5.1%). In 4 Fällen (2%) wurden als einziger Befund Lymphome beschrieben. In der *Tabelle 3* werden die Palpationsbefunde mit den histologisch gesicherten Diagnosen verglichen; die jeweils häufigste Diagnose ist fett gedruckt.

*Tabelle 3:* Palpationsbefund im Vergleich mit der histol. Diagnose

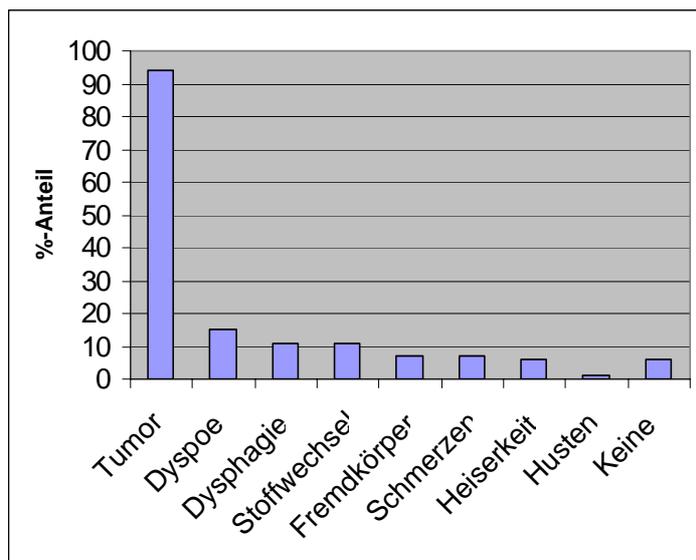
Palpationsbefund	Histologische Diagnose						Total
	Karzinom	Struma	Adenom	Zyste	M. Bas./AIT	Uebrige	
Normalbef.	<b>5 (50%)</b>	2(20%)	2(20%)			1(10%)	10
Struma diffusa	9(28%)	<b>18(57%)</b>	1(3%)		4(12%)		32
Struma multinodosa	8(25%)	<b>21(66%)</b>	2(6%)			1(3%)	32
Struma uninodosa	<b>46(39%)</b>	32(27%)	30(25%)	7(6%)	2(2%)	1(1%)	118
Lymphome	<b>4(100%)</b>						4

M.Bas.: Morbus Basedow  
AIT: Autoimmunthyroiditis

#### 4.2.2 Symptome

Folgende Symptome wurden präoperativ erfasst: 1) Schwellung, die durch den Patienten wahrgenommen wird; 2) subjektive Dyspnoe; 3) Schluckbeschwerden; 4) Symptome, die einer Hypo- oder Hyperthyreose entsprechen; 5) Fremdkörpergefühl; 6) Schmerzen; 7) Heiserkeit; 8) Husten; 9) Keine Symptome. Es war möglich, dass beim selben Patienten mehrere Symptome gleichzeitig vorhanden waren. Die *Abbildung 2* stellt die prozentuale Häufigkeit aller präoperativ angegebenen Symptome dar.

*Abbildung 2:* Prozentuale Häufigkeit von Schilddrüsensymptomen



Von den 72 Karzinompatienten bemerkten 39 (54%) nur eine oder mehrere Schwellungen, 6 (8%) hatten gar keine Symptome.

Von den 9 Patienten mit einer Autonomie hatten 8 und von den 6 Patienten, die wegen eines M. Basedow operiert wurden, alle Symptome einer Hyperthyreose.

Die verbleibenden 98 Patienten mit einer benignen Veränderung der Schilddrüsen bemerkten in 56 Fällen (57%) nur eine Schwellung.

#### 4.2.3 Stoffwechsellage bezüglich der Schilddrüsenhormone (fT3, fT4, TSH)

Bei 190 (97%) der operierten Patienten wurden präoperativ die Schilddrüsenhormone bestimmt. Bei 155 (82%) davon war ohne vorhergehende Behandlung eine euthyreote Stoffwechsellage vorhanden. 19 (10%) waren ohne Behandlung hyperthyreot, 4 (2%) waren hypothyreot oder latent hypothyreot.

8 Patienten (4%) wurden thyreostatisch behandelt, wobei 6 davon euthyreot und 2 hyperthyreot waren. 4 Patienten wurden bereits präoperativ mit Thyroxin substituiert.

Dabei ist interessant, dass von den 27 Fällen mithyperthyreoter Stoffwechsellage bei 8 Patienten und von den 14 Fällen mit hypothyreoter oder latent hypothyreoter Stoffwechsellage bei 6 Patienten ein Karzinom gefunden wurde. Dies bedeutet, dass von den 72 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom 11% eine hyperthyreote und 8% eine hypothyreote Stoffwechsellage hatten. Auf der andern Seite wiesen von den Patienten, die wegen einer benignen Erkrankung operiert wurden 16% eine Hyperthyreose und nur 1.6% eine Hypothyreose auf.

#### 4.2.4 Radiologische Diagnostik

Eine oder mehrere radiologische Untersuchungen wurden bei 187 (95%) der Patienten vorgängig durchgeführt. Bei 7 der 9 Patienten ohne radiologische Untersuchung wurde entweder eine

Szintigraphie (5 Patienten) oder eine feinnadelbiopsische Diagnostik durchgeführt (2 Patienten). Von den 2 Operierten, bei denen präoperativ keine apparative oder biopsische Diagnostik gemacht wurde, musste einer wegen akuter Dyspnoe aufgrund der Schilddrüsenerkrankung notfallmässig operiert werden, der andere litt an einer MEN (multiplen endokrinen Neoplasie) Typ 2b, wobei die Thyroidektomie allein wegen des Grundmorbus indiziert war.

Bei 141 Patienten wurde nur eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde 7 mal der Verdacht auf ein Karzinom geäussert, wobei 6 mal auch eines nachgewiesen wurde (5 T1 oder T2, 1 T4-Stadium, 3 Karzinome mit regionären Lymphknotenmetastasen, die sonographisch beschrieben wurden, 3 ohne Lymphknotenmetastasen).

Bei 46 Patienten wurde entweder zusätzlich oder alternativ ein CT, MRI oder beides gemacht. Dies in den meisten Fällen, weil klinisch oder biopsisch der Verdacht auf ein Karzinom bestand und die Frage nach Tumorausdehnung und Lymphknotenmetastasen bestand. In den 46 mit CT/MRI untersuchten Fällen wurde bei 18 Fällen ein Karzinom diagnostiziert, wobei 17 davon histologisch bestätigt wurden. Jedoch waren 15 davon bereits ein Stadium T3 oder T4 und ebenfalls waren bei 15 Patienten bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden.

#### 4.2.5 Szintigraphie

Eine szintigraphische Untersuchung der Schilddrüse wurde bei 62 der 196 Patienten (32%) durchgeführt. Eine Angabe für die Indikation respektive der Fragestellung einer derartigen Untersuchung war retrospektiv nicht möglich, da viele Patienten von der Nuklearmedizin direkt zugewiesen wurden und somit das Szintigramm bereits bei Zuweisung durchgeführt war. Bei den 62 Untersuchungen wurden die 7 in der untenstehenden Tabelle aufgeführten nuklearmedizinischen Diagnosen gefunden, wobei einzig ein kalter Knoten als karzinomverdächtig angesehen wurde. Die den szintigraphischen Diagnosen entsprechenden histologischen Diagnosen werden in *Tabelle 4* miteinander verglichen.

Von den 33 Befunden mit kaltem Knoten waren 17 ein Karzinom; in den restlichen 29 Befunden waren zusätzlich 7 Karzinome enthalten, was eine Sensitivität von 71% ergibt. Die Spezifität der Szintigraphie bezüglich Karzinom betrug 58%.

*Tabelle 4:* Vergleich Szintigraphie mit histologischer Diagnose

Szintig. Diagnose	Anzahl	Definitive Diagnose				
		Karzinom	Fokale Autonomie	Struma ohne Autonomie	Adenom ohne Autonomie	Autoimmun-Thyroiditis
Diffus vermin. Aufnahme	3	2		1		
Diffus gesteig. Aufnahme	1	1				
heisser Knoten	14	3	8	1	1	1
<b>kalter Knoten</b>	<b>33</b>	<b>17</b>		<b>12</b>	<b>4</b>	
Struma multinod. mit Autonomie	1	1				
Struma multinod. ohne Autonomie	3			3		
Normale Aufnahme	7			6	1	

### 4.3 Operationen

Von allen durchgeführten Operationen (N=224) machen die Hemithyroidektomie (118/52.7%), die totale Thyroidektomie (67/29.9%) und die subtotale Thyroidektomie (17/7.6%) zusammen 90.2% aller Eingriffe aus. Dies kommt in der *Tabelle 5* zur Darstellung.

Von 72 Patienten mit einem Karzinom wurden wegen der erst postoperativ gestellten Diagnose 23 Patienten einer 2. Schilddrüsenoperation unterzogen und 8 Patienten wurden nicht radikal thyroidektomiert. Als 2. Operation wurde bei 2 Patienten zusätzlich je eine Neck dissection und eine Lymphknotenexzision bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen durchgeführt.

Bei den 124 Patienten, die wegen einer benignen Erkrankung operiert wurden, wurde 73 mal (58.9%) eine Hemithyroidektomie, 24 mal (19.5%) eine totale Thyroidektomie, 16 mal (12.8%) eine einseitig oder beidseitig subtotale Thyroidektomie und 11 mal (8.8%) eine Isthmus- oder eine Knotenresektion durchgeführt.

*Tabelle 5:* Häufigkeit der durchgeführten Schilddrüsenoperationen

	Anzahl 1.Operation	Anzahl 2.Operation
Hemithyroidektomie	98 (45%)	20 (9%)
totale Thyroidektomie	64 (29%)	3 (1.5%)
subtot. Thyroidektomie	14 (7%)	
beids. subt. Thyroidekt.	3 (1.5%)	
SD-Isthmusresektion	11 (5%)	
Knotenexzision	5 (2%)	

#### 4.3.1 Nervus recurrens intraoperativ

In den 218 Operationen an der Schilddrüse (295 nerves at risk) wurde in 205 Operationen (94.0%) ein Monitoring des Nervus recurrens mittels Elektroden, welche präoperativ in die intrinsische Kehlkopfmuskulatur eingebracht wurden, eingesetzt. In 11 der übrigen Fällen handelte es sich um Knoten- oder Isthmusresektionen, bei welchen kein Monitoring benutzt wurde. In der untenstehenden *Tabelle 6* zeigt sich, dass bei praktisch allen totalen, subtotalen und Hemithyroidektomien der Nervus recurrens entweder unter Zuhilfenahme des Monitorings dargestellt oder zumindest lokalisiert wurde.

*Tabelle 6:* Häufigkeit der intraoperativen Darstellung des Nervus laryngeus recurrens

Operation	Nervus recurrens		
	mittels Monitoring dargestellt	mittels Monitoring lokalisiert	Weder darge. noch lok.
Totale Thyroidektomie	42	24	1*
Hemithyroidektomie	51	66	1*
subtot. Thyroidektomie	6	8	0
beids. subt. Thyroidekt.	1	2	0
SD-Isthmusresektion	1	2	8
Knotenexzision	1	1	3
Summe	102	103	13

\*nicht funktionierendes Monitoring

Am Ende der Operationen war der N. recurrens in 74 Fällen beidseits stimulierbar, wobei 1 vorbestehende Parese nicht bemerkt wurde. In 8 Fällen war er mindestens einseitig nicht stimulierbar, davon waren 7 tatsächlich Paresen und in einem Fall lag keine Parese vor. Dies ergibt eine Sensitivität diese Tests von 87.5% und eine Spezifität von 98.6% bezüglich des Vorliegens einer Recurrensparese.

#### 4.3.2 Nebenschilddrüsen intraoperativ

Anhand der Operationsberichte wurden die erwähnten und geschonten Polkörperchen gezählt. Es wird unterschieden zwischen einer Hemithyroidektomie, einer zweizeitigen und einer einzeitigen totalen bzw. subtotalen Hemithyroidektomie.

In der *Tabelle 7* werden die Anzahl dargestellter Epithelkörperchen in Beziehung zum Operationstyp gesetzt. Dabei ist erwähnenswert, dass in den 13 Fällen, welche nach totaler bzw. subtotaler Thyroidektomie eine persistierende Hypocalzämie zeigten, durchschnittlich nur 1.38 Polkörperchen, bei den anderen 69 Patienten ohne Hypocalzämie durchschnittlich aber 2.75 Polkörperchen dargestellt wurden.

*Tabelle 7:* Durchschnittlich dargestellte Epithelkörperchen aufgeteilt nach den Operationstypen

	Anzahl	Durchschnittl. gesehene Polkörperchen
Hemithyroidektomie	78	1.35
2malige Hemithyroidektomie	20	3.1
Sub-/Totale Thyroidekt./ Hemi-Hemithyroidekt.	104	2.64
davon mit Hypocalc.	13	1.57
davon ohne Hypocal.	90	2.80

## **4.4 Komplikationen**

### **4.4.1 Allgemeine Komplikationen**

Bei 3 Operationen im Schilddrüsenbereich trat postoperativ eine Blutung im Operationsgebiet auf, welche eine Revision nötig machten (1.4 %). Alle 3 Blutungen wurden nach einer totalen Thyroidektomie beobachtet.

Eine Patientin welche an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt war, verstarb 12 Tage postoperativ, wobei die Todesursache letztlich nicht geklärt werden konnte.

Andere allgemeine Komplikationen wie Wundinfekte oder Anästhesie-bedingte Komplikationen konnten nicht beobachtet werden.

### **4.3.2 Recurrensparesen**

Präoperativ wurden 10 einseitige und eine beidseitige Recurrensparese festgestellt. Davon war lediglich eine einseitig vorhandene durch ein Karzinom bedingt, alle übrigen durch eine gutartige Läsion.

In den postoperativen Nachkontrollen wurden 10 einseitige und 2 beidseitige Recurrensparesen registriert: Wegen Verlaufs durch den Tumor wurde in 3 Fällen eines Karzinoms im lokalen Stadium T4 der Recurrens mitreseziert oder konnte im Tumorgebiet nicht mehr dargestellt werden, weshalb in diesen Fällen eine neue, einseitige Stimmbandparese auftrat. Bei 2 von insgesamt 10 vorbestehenden einseitigen Paresen, die durch Kompression des Nervs durch Tumorwachstum bedingt sein dürften, war die Parese postoperativ nicht mehr nachweisbar. 7 der übrigen 8 und die beidseitige Parese wurden von der Operation nicht beeinflusst.

Bei einer einzigen einseitigen Parese trat postoperativ eine beidseitige Parese auf. Somit beträgt die Komplikationsrate bezüglich einer Operation in unmittelbarer Umgebung eines N. recurrens 0.34% bei 295 nerves at risk.

### 4.3.3 Hypoparathyroidismus

Zur Beobachtung und allfälligen Therapie wurde nach einer Schilddrüsenoperation am 1. und am 2. bzw. 3 postoperativen Tag das ionisierte (freie) Serumcalcium bestimmt. In 167 (85.2%) der Fälle konnte weder am 1. noch am 2/3. Tag oder nur am 1. Tag eine Hypocalcämie nachgewiesen werden. Eine länger als 3 Tage dauernde Hypocalcämie wurde bei 29 Patienten (14.8%) beobachtet.

Von diesen 29 Patienten mit einer Hypocalcämie erholten sich 16 in einem Zeitraum von 5 Tagen bis zu einem Jahr postoperativ, durchschnittlich in 36 Tagen.

13 (6.6%) Patienten nahmen auch nach Abschluss der Beobachtungsperiode noch Medikamente zur Behandlung der Hypocalcämie ein, wobei der Beobachtungszeitraum nach Operation ausser bei einer Patientin mindestens 6 Monate betrug (bei zwei Pat. dieser Gruppe war das Calcium an Tag 3 normal). Diese Gruppe machte den Anteil der Hypoparathyroidismus-Komplikationen aus. In den *Tabellen 8 und 9* werden diese 13 Patienten zusammen mit der entsprechenden histologischen Diagnose und der durchgeführten Operation aufgelistet.

*Tabelle 8:* Diagnose der Patienten mit persistierender Hypocalcämie

Diagnose	Anzahl Hypocalcämien
Karzinom	10
Struma multinodosa	2
M. Basedow	1

*Tabelle 9:* Operationstyp der Patienten mit persistierender Hypocalcämie

Operation	Anzahl Hypocalcämien	Anzahl Operationen	Hypoparath.-Rate
totale Thyroidektomie	12	87	13.8%
subtot. Thyroidekt.	1	17	5.9%
Hemithyroidektomie	0	78	0.0%
Gesamt	13	196	6.6%

Symptome der Hypocalcämie aller 29 o.g. Patienten hatten deren 10, wobei sich die Hypocalcämie bei vieren wieder erholte, bei 6 nicht. Von diesen 6 Patienten hatten 5 ein Karzinom (3 davon wurden einer Neck dissection unterzogen) und einer einen M. Basedow. Somit waren 6 der 14 Patienten mit einem persistierenden Hypoparathyroidismus symptomatisch.

Bei total 22 Patienten wurde eine medikamentöse Therapie des Hypoparathyroidismus durchgeführt, worunter es bei allen Patienten zum Verschwinden der Hypocalcämiesymptome kam. Die medikamentöse Therapie teilt sich wie in der *Tabelle 10* angeführt auf:

*Tabelle 10:* Medikation bei postoperativer Hypocalcämie

Therapie	Alle Patienten	Anzahl mit erhohitem Ca	Anzahl mit persist. Hypo-Ca
Nur Calcium	7	4	3
Calcium und Vit. D	4	2	2
Nur Vit. D	11	2	9

#### 4.3.4 Hypothyreose

Eine behandlungsbedürftige Hypothyreose entstand bei 120 der 196 Patienten (61.2%). Dies bei allen totalen und zweizeitig totalen Thyroidektomien und vereinzelt der übrigen Operationen. Die *Tabelle 11* stellt die prozentuale Hypothyreosehäufigkeit abhängig vom Operationstypus dar.

*Tabelle 11:* Hypothyreosehäufigkeit, nach Operationstypus aufgeteilt

	Anzahl Thyroxinbe- handelter Pat.	Totale Anzahl durchgef. Op.	Hypothyreose- rate
totale Thyroidektomie	67	67	100%
2mal. Hemithyroidektomie	20	20	100%
Hemithyroidektomie	16	78	20.5%
subt. Thyroidektomie	11	14	78.6%
beids.subt.Thyroidektomie	3	3	100%
Knotenexzision	2	5	40%
Isthmusresektion	1	11	9.1%

## 4.5 Zytologie und Histologie

### 4.5.1 Feinnadelaspirationsbiopsie

Von den 196 operierten Patienten wurde präoperativ bei 142 ( 72.4%) eine ein- oder mehrmalige Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) durchgeführt. Die zytologische Diagnostik erfolgte durch verschiedene Institutionen. Die Morphologie der aspirierten Zellen wurde in allen Fällen derart beschrieben, dass eine Einteilung in die Gruppen „benigne oder maligne Läsion“ sowie „bezüglich Dignität unklar“ vorgenommen werden konnte, auch wenn in der Beurteilung des zytologischen Befundes nicht in jedem Fall eine explizite Aussage bezüglich der Dignität gemacht wurde oder die Zuteilung in einzelnen Fällen der in dieser Arbeit benutzen Einteilung angepasst wurde.

In den untenstehenden *Tabellen 12 bis 14* werden die zytologisch als benigne, maligne und bezüglich Dignität nicht beurteilbaren Befunde mit der definitiven Dignität verglichen.

*Tabelle 12:* Als benigne beurteilte Zytologie im Vergleich zur definitiven Dignität

Morphologie	Anzahl	davon benigne Histologie	davon maligne Histologie
normale Thyreocyten	21	19	2
regressiv veränderte Zellen	20	18	2
total	41	37	4

*Tabelle 13:* Als bezüglich Dignität unklar beurteilte Zytologie im Vergleich zur definitiven Dignität

Morphologie	Anzahl	davon benigne Histologie	davon maligne Histologie
Erythrocyten	17	15	2
follikuläre Neoplasie	20	7	13
oxyphile Zellen	23	14	9
polymorphkernige Zellen	4	2	2
total	64	38	26

*Tabelle 14:* Als maligne beurteilte Zytologie im Vergleich zur definitiven Dignität

Morphologie	Anzahl	davon maligne Histologie	davon benigne Histologie
C. folliculare	3	2	1
C. papillare	27	24	3
C. medullare	3	3	0
C. anaplast.	2	1	1
Metastasen	2	2	0
Total	37	32	5

Betrachtet man nun die benignen und malignen Befunde, lässt sich bezüglich Malignität eine Sensitivität von 0.89 (richtig pos.: N=32, falsch neg.: N=4) und eine Spezifität von 0.89 (richtig neg.: N=37, falsch pos.: N=5) errechnen.

Ebenso bezüglich dem Vorliegen einer benignen Erkrankung findet sich eine Sensitivität von 0.89 (richtig pos.: N=37, falsch neg.: N= 5) und eine Spezifität von 0.89 (richtig neg.: N=32, falsch pos.: N= 4).

Bei den bezüglich Dignität nicht beurteilbaren zytologischen Resultaten ist das Risiko für das Vorliegen eines Karzinoms bei alleinigem Nachweis von Erythrozyten im Punktat 0.12; beim Nachweis einer follikulären Neoplasie, polymorphkernigen oder oxyphile Zellen jedoch 0.65, 0.5 bzw. 0.39.

#### 4.5.2 Intraoperativer Schnellschnitt

Bei 68 der 196 Patienten (35%) wurde nach einer Hemithyroidektomie ein intraoperativer Schnellschnitt mit Frage nach dem Vorliegen eines Karzinoms und der sich daraus ergebenden Indikation zur Durchführung einer totalen Thyroidektomie und ggf. Neck dissection durchgeführt. Von den entnommenen Schnellschnitten wurden insgesamt 39 als benigne und 20 als maligne beurteilt, 9 Schnellschnitte waren nicht eindeutig beurteilbar. *In den Tabellen 15 bis 17* werden wiederum die Schnellschnittbeurteilungen „benigne“, „maligne“ und „bez. Dignität nicht beurteilbar“ mit der in der definitiven Histologie gefundenen Dignität verglichen.

*Tabelle 15:* Definitive Dignität der Fälle mit Beurteilung „benigne Läsion“ im intraoperativen Schnellschnitt

Definitive Diagnose	Anzahl mit benigner Histologie	Anzahl mit maligner Histologie
Struma/ben. Zyste	15	
Adenom	9	
papilläres Karzinom		8
follikuläres Karzinom		6
medulläres Karzinom		1
Total	24	15

*Tabelle 16:* Definitive Dignität der Fälle mit Beurteilung „Läsion unklarer Dignität“ im intraoperativen Schnellschnitt

Definitive Diagnose	Anzahl mit benigner Histologie	Anzahl mit maligner Histologie
Struma/ben. Zyste	1	
Adenom	1	
papilläres Karzinom		2
follikuläres Karzinom		4
- oxyphiles Karzinom		1
Total	2	7

*Tabelle 17:* Definitive Dignität der Fälle mit Beurteilung „ maligne Läsion“ im intraoperativen Schnellschnitt

Definitive Diagnose	Anzahl mit benigner Histologie	Anzahl mit maligner Histologie
Struma/ben. Zyste	0	
Adenom	1	
papilläres Karzinom		15
medulläres Karzinom		2
Metastase Fremd-Ca		2
Total	1	19

Die Sensitivität und Spezifität des intraoperativen Schnellschnitts bezüglich maligner Erkrankungen beträgt somit 0.56 bzw. 0.96. Umgekehrt beträgt die Sensitivität und Spezifität bezüglich benigner Erkrankungen 0.96 bzw. 0.56.

## 4.6 Follow up

### 4.6.1 Gutartige Veränderungen

Von den 124 Patienten, die wegen einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung operiert wurden, trat bei 2 Patienten (1.6%) ein Rezidiv auf, wobei bei einer Patientin eine Hemithyroidektomie bei Struma multinodosa durchgeführt wurde, beim anderen ein Thorotrastom nach Thorotrastaustritt im Halsbereich nach Carotisblutung vor 50 Jahren vorlag. Ein Patient verstarb, ohne dass sein Tod mit der Schilddrüsenerkrankung in Verbindung gestanden hätte. Die krankheitsspezifische peri- und postoperative Mortalität beträgt somit 0% bei gutartigen Erkrankungen.

### 4.6.2 Bösartige Veränderungen

Von den 72 Patienten mit einer bösartigen Erkrankung überlebten 59 Patienten (81%) rezidivfrei bis zum Abschluss der Beobachtungsperiode, Ende 2001.

Bei 8 Patienten (11%) trat im Verlauf ein Rezidiv auf. Bei 5 Patienten waren es Lymphknotenmetastasen bei einem papillären Karzinom, wobei 2 Patienten bei St. n. Neck dissection und Radiojod zusätzlich bestrahlt wurden, bei 2 Patienten mit St. n. Thyroidektomie und Radiojodablation noch eine Neck dissection durchgeführt wurde und bei einem Patienten eine nochmalige Radiojodablation angeschlossen wurde. 2 Patienten mit Rezidiv litten an einem medullären Schilddrüsenkarzinom, einer davon wurde bei erhöhtem Calcitonin lediglich beobachtet, beim zweiten wurde wegen Nachweis positiver Lymphknoten eine Neck dissection angeschlossen. Ein weiterer Patient wurde bei einem Rezidiv eines in die Schilddrüse metastasierenden Plattenepithelkarzinoms einer Neck dissection unterzogen.

5 Patienten verstarben infolge eines Karzinoms: Je ein Patient davon litt an einem follikulären, medullären und einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom und zwei Patienten an einem Leiomyosarkom der Schilddrüse.

Bei allen 13 Patienten, die postoperativ starben oder bei welchen ein Rezidiv auftrat, lag ein T3 oder T4-Stadium mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen vor.

Von den 61 Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom, betragen die 2-Jahres krankheitsspezifische Ueberlebensraten 100% für das papilläre respektive 93% für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom und die 2-Jahres lokoregionäre und systemische Tumorkontrollrate (rezidivfreies Ueberleben) 89.6% für das papilläre respektive 93% für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom. Dies wird in den *Abbildungen 3 und 4* veranschaulicht. 55 der 61 Patienten (90%) wurden einer Radiojod-Ablationsbehandlung unterzogen.

Der eine Patient, der an einem follikulären Karzinom verstarb, litt an einem makroinvasiven Karzinomtyp im Stadium III.

Alle 5 Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv bei papillärem Karzinom hatten Lymphknotenmetastasen, jedoch keine Fernmetastasen, was bedeutet, dass 3 Mal ein Stadium I (Alter unter 45 Jahren) und 2 Mal ein Stadium III vorlag.

Abbildung 3: Krankheitsspezifischer Survival für differenzierte Schilddrüsenkarzinome

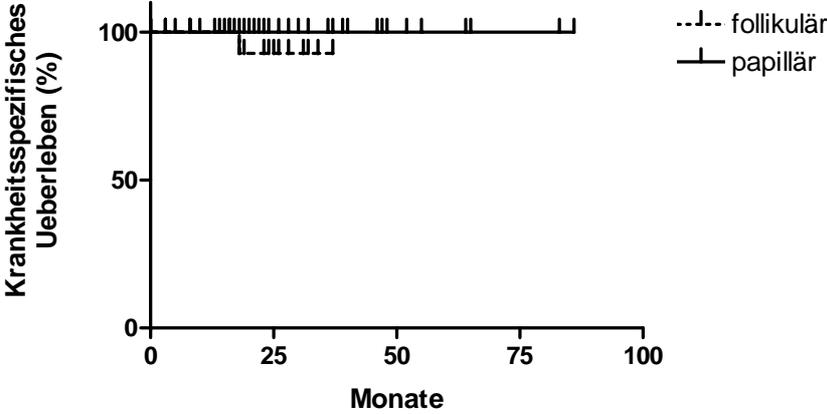
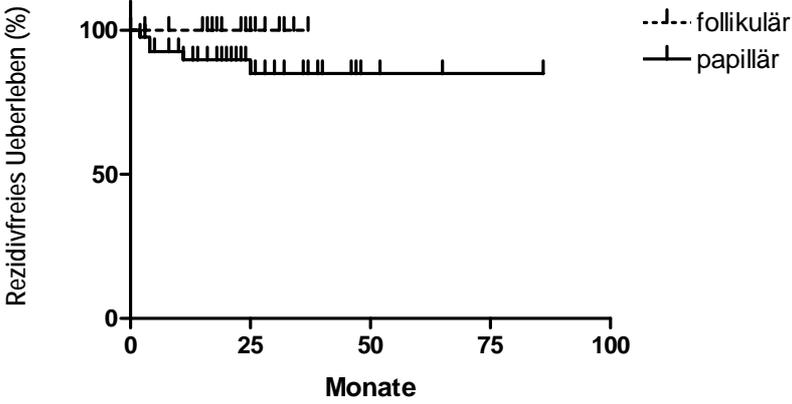


Abbildung 4: Lokoregionäre und systemische Tumorkontrolle bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen



## **5. Diskussion**

### **5.1 Allgemeine Patienten- und Operationsdaten**

Die Anzahl der an der Schilddrüse operierten Patienten zwischen 1993 und 2000 an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich nahm im Laufe des Beobachtungszeitraums von anfänglich 8 auf schliesslich 65 Operationen pro Jahr zu.. Wie an anderen Zentren auch fällt die Schilddrüse als Halsorgan zunehmend in das Gebiet spezialisierter Kopf- und Halschirurgen mit der entsprechenden Erfahrung in Halseingriffen und der Möglichkeit des Monitorings des N. recurrens. [11].

Die Geschlechtsverteilung von 4:1 zugunsten weiblicher Patienten sowohl bei den benignen als auch bei den differenzierten malignen Erkrankungen entspricht dem Verhältnis, welches in grösseren Studien gefunden wurde [4], [12] Auch die Verteilung der Häufigkeiten der verschiedenen histologischen Typen der Schilddrüsenkarzinome, wobei das papilläre mit 57% und das follikuläre Karzinom mit 26% zusammen 83% der Schilddrüsenkarzinome ausmachen, ist vergleichbar mit der in der Literatur gefundenen Zahlen [12, 13].

## 5.2 Präoperative Abklärungen

Die meisten zur Operation führenden Schilddrüsenerkrankungen manifestieren sich klinisch als eine vom Patienten bemerkte Schwellung am Hals. So zeigten in unserer Studie 95% der Patienten dieses Symptom, wobei es bei praktisch der Hälfte der Patienten auch das alleinige Symptom war. Diese Symptomverteilung ist sicherlich stark beeinflusst durch die Tatsache, dass es sich in dieser Studie um ein chirurgisches Krankengut handelt. Ein endokrinologisches oder nuklearmedizinisches Patientenkollektiv mit höherer Prävalenz von Funktionsstörungen würde sich diesbezüglich sicher anders präsentieren. Klassische Kompressionssymptome wie Dyspnoe oder Dysphagie und Heiserkeiten durch Kompression oder Infiltration des N. recurrens sind doch eher selten. Dies steht damit im Zusammenhang, dass die Patienten heutzutage bei Auftreten einer Schwellung am Hals früher zum Arzt gehen und damit Komplikationen von ausgeprägten Strumen, wie sie früher noch häufiger gesehen wurden, seltener werden.

Interessanterweise ist die Heiserkeit aufgrund einer Recurrensparese als lehrbuchmässiges Kardinalsymptom für eine maligne Schilddrüsenerkrankung in unseren Kollektiv weitaus häufiger als reversible Folge einer Nervenkompression durch einen benignen Prozess aufgetreten.

Bei der klinischen, präoperativen Untersuchung unserer Patienten wurde am häufigsten, nämlich in 60% der Fälle, eine Struma uninodosa. Intraoperativ und histologisch fand sich dann aber doch in 59% eine Struma multinodosa, was, wie bereits in anderen Studien dargelegt [14], [15], zeigt, dass die diagnostische Zuverlässigkeit der klinischen Untersuchung gering ist. Die klinische oder auch sonographische Differenzierung zwischen uninodöser und multinodöser Struma erscheint aber bezüglich Beurteilung der Dignität nur eingeschränkte Bedeutung zu haben, da in unserer Studie die Häufigkeit von Karzinomen in diesen beiden Subgruppen mit 39% vs. 25% nicht sehr ausgeprägt war. Das Vorliegen einer multinodösen Struma sollte den untersuchenden Arzt bezüglich Dignität nicht in Sicherheit wiegen lassen. Auch multinodöse Strumen müssen daher abgeklärt werden. Diese Resultate wurden auch durch andere Arbeiten bestätigt [13, 16].

Die Empfehlungen zur Abklärung einer euthyreoten Struma gehen heutzutage dahin, dass nach klinischer Untersuchung eine Sonographie und bei Vorliegen von nodulären Strukturen eine sonographisch gesteuerte Feinnadelzytologie gefordert werden [17, 18]. CT ohne Kontrastmittel oder bevorzugterweise MRI werden eingesetzt bei retrosternal/mediastinal gelegener Struma oder zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bei ausgedehnten, invasiv wachsenden Karzinomen [19]:

Bei praktisch allen Patienten wurde präoperativ eine Messung des TSH und der peripheren Schilddrüsenhormone vorgenommen. Bemerkenswert hierbei ist vor allem, dass 11 % der Patienten, bei welchen schliesslich histologisch ein Karzinom diagnostiziert wurde, eine Hyperthyreose vorlag. In all diesen Fällen wurde die Operation wegen eines toxischen Adenoms durchgeführt und das Mikrokarzinom fand sich als Zufallsbefund. Ob die Hyperthyreose bei einer Struma ein Karzinomrisiko per se darstellt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So fand Chigot 2000, dass von 806 wegen Hyperthyreose operierten Patienten Karzinome in toxischen multinodulären Strumen nicht häufiger waren, als bei Patienten mit nichttoxischen multinodulären Strumen [20]. In der Studie von Daumiere wurde eine Karzinomprävalenz bei hyperthyreoten Patienten von 7.5% gefunden, wobei es sich dabei ebenfalls um zufällig gefundene Mikrokarzinome handelte und die Häufigkeit in uninodösen Strumen deutlich höher war als in multinodösen Strumen [21]. Auf der andern Seite zeigte eine Studie in Polen von Pomorski, dass sich die Inzidenz von Karzinomen in toxischen Strumen mit 0.6% gegenüber 5.6% bei nicht toxischen Strumen signifikant unterscheiden [22]. Franceschi et al. fanden, dass bei Hyperthyreose das relative Risiko, an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom zu erkranken erhöht ist (odds ratio 3.1 bei Männern und 1.3 bei Frauen), das Vorliegen einer multinodulären Struma bei Männern und dasjenige eines solitären Knotens bei Frauen jedoch das deutlich grössere Risiko darstelle (odds ratio: 38.3 resp. 29.9) [23].

In jedem Fall kann ausgesagt werden, dass eine hyperthyreote Stoffwechsellage ein gleichzeitig vorhandenes Karzinom nicht ausschliesst und auf eine dahingehende Diagnostik bei klinischem Verdacht nicht verzichtet werden kann.

Die Untersuchung der durchgeführten Szintigraphien, wobei immer eine Technetium-99m-pertechnetat-Szintigraphie angewandt wurde, zeigte, dass eine sichere Aussage bezüglich Dignität nur dann möglich ist, wenn ausserhalb der Schilddrüse gelegene, anreichernde Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Ansonsten ist das Vorkommen eines Karzinoms in allen verschiedenen Anreicherungsformen möglich, so dass das Fehlen eines kalten Knotens ein Karzinom keinesfalls ausschliesst; so kann sowohl ein autonomes Adenom als auch ein hochdifferenziertes Karzinom szintigraphisch als heisser Knoten imponieren [24]. Zwar konnte in verschiedenen Studien

mit Hilfe der Technetium-99m-MIBI-Szintigraphie in kalten Knoten zwischen degenerativen und neoplastischen Veränderungen unterschieden werden, nicht jedoch zwischen benignen und malignen [25, 26] . Mit der Szintigraphie können auch nicht alle palpablen oder im Ultraschall gefundenen Knoten dargestellt werden, da nicht alle dieser Knoten einen funktionell anderen Zustand haben, als das umgebende Schilddrüsengewebe [27]. Aufgrund der bezüglich Dignität ungenügenden Sensitivität und Spezifität spielt die Szintigraphie bei der Abklärung von euthyreoten Strumen keine Rolle und sollte demnach auch nicht mehr durchgeführt werden. Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage hingegen ist diese zur Unterscheidung einer diffusen von einer umschriebenen Autonomie hilfreich.

### 5.3 Operationen

Nach gestellter Operationsindikation stellt sich die Frage nach der Resektionsausdehnung, d.h. ob primär eine totale, subtotale, eine Hemithyroidektomie, eine Isthmus- oder eine Knotenexzision durchgeführt werden soll.

Von den benignen Erkrankungen ist diese Frage bei der Resektion von multinodösen Strumen am schwierigsten zu beantworten. Seiler et al. sowie verschiedene andere Autoren halten fest, dass im Laufe der letzten Jahre zunehmend radikalere Schilddrüsenoperationen beim Vorliegen einer Struma multinodosa angewandt wurden [28-31]. Dies hängt damit zusammen, dass versucht wurde, die Rezidivrate zu verringern, da bei einer zweiten Operation die Risiken einer Läsion des N. recurrens oder eines Hypoparathyroidismus erheblich grösser sind als bei der ersten Operation [32, 33]. Ausserdem konnte nachgewiesen werden, dass das Entfernen von möglichst viel Schilddrüsengewebe die Rezidivrate stärker senkt, als das alleinige Entfernen aller Schilddrüsenknoten; dies weil Zellen mit der Fähigkeit zu klonalem Wachstum von funktionell und morphologisch unabhängigen Zellgruppen in der gesamten Schilddrüse und nicht nur in den hyperplastischen Bezirken zu finden sind [2].

Besteht eine Hyperthyreose aufgrund eines M. Basedow oder einer diffusen Autonomie, die medikamentös oder radiotherapeutisch nicht zu behandeln ist, ist die operative Therapie angezeigt [34]. In diesen Fällen ist es ebenfalls aus den oben genannten Gründen ratsam, eine möglichst vollständige Thyroidektomie anzustreben, dies um so mehr, als nach subtotaler Exzision oft versucht wird, das verbleibende Schilddrüsengewebe mit Thyroxin zu supprimieren [29] oder trotz Restschilddrüse eine Hypothyreose entsteht und der Patient von einer Hormoneinnahme nicht verschont bleibt.

Im Falle von benignen Neoplasien, meist follikulären Adenomen, die wegen ihrer unklaren Dignität, ihrer Grösse oder wegen nicht supprimierbarer Autonomie operiert werden, liegt es nahe nur eine Hemithyroidektomie, bzw. eine Isthmusresektion bei dortigem Befall, durchzuführen. Von einer Beschränkung der Exzision auf den Tumor wird wegen der mit der bei Rezidiv erhöhten Komplikationsrate abgeraten.

Bei klarer Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms ist praktisch immer eine totale Thyroidektomie angezeigt, wobei bei erst postoperativ gestellter Diagnose die Thyroidektomie in einer 2. Operation vervollständigt wird. An den meisten Zentren wird eine Radioiodelimination des Restschilddrüsengewebes durchgeführt, so dass das Thyreoglobulin als Tumormarker im follow-up gemessen werden kann. Nur bei kleinen papillären Karzinomen (pT1) bei jungen Patienten (<45 Jahre) mit entsprechend sehr guter Prognose kann eine alleinige Hemithyreoidektomie vertreten werden. Entsprechend wurde in unserem Kollektiv von 72 Fällen mit Karzinom in 89% eine totale Thyroidektomie durchgeführt [35, 36].

Bei den hier untersuchten 124 Patienten mit einer benignen Schilddrüsenerkrankung wurde in 2/3 der Fälle die Hälfte oder weniger der Schilddrüse entfernt, wobei in der Beobachtungszeit 2 Rezidive auftraten (1.6%). Diese 2 Rezidive traten jeweils in einer Struma multinodosa auf. Damit ist die Rezidivrate sehr gering und bestätigt unser Vorgehen, dass bei benignen Strumen nur das krankhaft erscheinende Gewebe entfernt wird. Allerdings muss eingeräumt werden, dass bei diesen typischerweise langsam wachsenden Strumen das Beobachtungsintervall zur Beurteilung der Rezidive noch sehr kurz ist.

Vergleichbare Zahlen ergab die Studie von Peix, in der 1995 bei 20% aller operierten benignen Veränderungen, bzw. 37% der diffusen Schilddrüsenerkrankungen eine totale Thyroidektomie durchgeführt wurde [29].

Zur Reduktion des Verletzungsrisikos des N. laryngeus recurrens wird seit gut einem Jahrzehnt ein intraoperatives Monitoring durch präoperative Anbringung stimulierender und ableitender Elektroden im Bereich der Stimmbänder verwendet. Die erstmalige Beschreibung dieser Methode aus dem Jahr 1979 stammt von von Davis [37]. In den Jahren darauf wurde in vielen retrospektiven Studien die Wirksamkeit dieses Verfahrens bezüglich Reduktion der Recurrenspareseninzidenz und des leichteren Auffindens des Nervs postuliert [38-41]. Heutzutage werden z.T. auch Elektroden eingesetzt, die sich direkt am Endotrachealtubus befinden [42].

Von den hier beschriebenen Operationen wurde bei all denjenigen, bei welchen ein Kontakt mit dem N. laryngeus recurrens erwartet wurde, ein Monitoring eingesetzt, wobei dieses nur in 2 Fällen nicht funktionierte und damit eine hohe technische Zuverlässigkeit zeigte. In jeweils der Hälfte der Operationen wurde der N. laryngeus recurrens nicht nur durch Stimulation lokalisiert sondern auch dargestellt, in der andern Hälfte konnte die Operation nur mit Stimulation, aber ohne Darstellung des Recurrens durchgeführt werden.

Um zu Prüfen, ob eine Stimulierbarkeit des N. recurrens am Ende der Operation eine Parese ausschliesst, wurden die Operationsberichte nach dieser Fragestellung untersucht. Dabei war aus den

82 verwertbaren Operationsberichten ersichtlich, dass mit einer Spezifität von 99% bei stimulierbarem Nerv keine Nervenschädigung besteht.

## 5.4 Komplikationen

Die schwerwiegenden, nicht behandelbaren oder potentiell lethal verlaufenden Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie wie postoperative Blutung mit Asphyxie, Läsion des N. laryngeus recurrens oder Infektionen sind glücklicherweise selten [43, 44], meist werden sie mit Werten zwischen 0.1 bis 4% angegeben.

Die hier gefundene Rate von postoperativen Blutungen (1.4%) entspricht etwa derjenigen wie sie in der Literatur gefunden wird [43, 45]. Dabei wird in der retrospektiven Studie von Spinelli zwischen einer frühen und einer verzögerten Blutung unterschieden. Erstere tritt demnach direkt nach Aufwachen des Patienten auf und wird durch Würgen und Husten bei Tubusentfernung begünstigt, weshalb eine Überwachung des Patienten durch den Chirurgen bis nach erfolgter unproblematischer Extubation gefordert wird. Die verzögerte Blutung einige Stunden nach der Operation macht sich durch Schwellung im Operationsgebiet und Dyspnoe aufgrund der Tracheakompression bemerkbar. Die bei der Studie von Spinelli beobachteten Blutungen traten vornehmlich aus Gefäßen der durchtrennten geraden Halsmuskulatur und dem unteren Schilddrüsenpol auf.

Ein einziger, 12 Tage postoperativ nach Neck dissection und totaler Thyroidektomie aufgetretener Todesfall musste in unserem Kollektiv konstatiert werden, ohne dass die Todesursache bei der Autopsie eruiert werden konnte. Die in dieser Notfallsituation aufgetretene Blutung aus dem wegen postoperativer Dyspnoe angelegten Tracheostoma lässt jedoch eine Arrosionsblutung am Tracheostoma mit konsekutiver Aspiration und Asphyxie als Todesursache vermuten. Somit ist diese Komplikation eher auf die Tracheotomie als auf die eigentliche Schilddrüsenoperation zurückzuführen.

Die in dieser Studie gefundene Rate der Recurrensparese von 0.34% bei insgesamt 295 nerves at risk entspricht den in der Literatur meistens angegebenen Werten von unter 1% [33]. Da ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer Recurrensparese eine maligne Erkrankung ist, bleibt hervorzuheben, dass dieser niedrige Prozentsatz trotz gegenüber den meisten Studien [29, 43, 46, 47] in unserem Kollektiv deutlich erhöhtem Anteil von malignen Erkrankungen von über einem Drittel zustande gekommen ist. Im Vergleich dazu betrug die Paresenrate in der Studie von Seiler 0.7%, wobei zwischen 1991 und 1996 nur Strumen in die Studie eingeschlossen wurden [2]. Somit ist unter den beschriebenen Umständen der Prozentsatz an Paresen in dieser Studie als sehr gering zu betrachten.

Hingegen fanden wir in dieser Studie eine Rate von Patienten, die wegen eines persistierenden Hypoparathyroidismus behandelt werden mussten, die mit 6.6% höher liegt als diejenige in ähnlichen Studien [2, 29, 48, 49]. Allerdings ist der follow-up dieser Patienten nur schlecht dokumentiert, da die meisten nicht mehr an der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie betreut wurden, so dass die Rate der persistierenden Hypoparathyroidismen durchaus niedriger liegen könnte. Zudem sind in dieser Rate alle Patienten mit laborchemischer Hypokalzaemie unabhängig der Symptomatik eingeschlossen. Symptome von Seiten der Hypokalzaemie zeigten nur die Hälfte dieser Patienten. Die in der Literatur zu diesem Thema vorhandenen prospektiven Studien wurden folgende Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Hypoparathyroidismus gefunden [50, 51]:

1. Karzinomdiagnose
2. Hyperthyreose
3. Retrosternale Ausdehnung der Struma
4. Darstellen und Erhalten von weniger als 3 Polkörperchen

Wenn nun die 13 o.g. Patienten betrachtet werden, habe 10 eine Karzinomdiagnose und ein Patient eine Hyperthyreose im Rahmen eines M. Basedows. Zudem konnten wir auch anhand unseres kleinen Kollektivs eine umgekehrte Korrelation zwischen Anzahl dargestellter Polkörperchen und postoperativem Hypoparathyroidismus nachweisen. Dies lässt die Vermutung zu, dass das Auftreten einer postoperativen Hypocalcämie multifaktoriell bedingt ist und nicht nur von einer sorgfältigen Operationstechnik allein abhängt. Trotzdem sollte intraoperativ immer versucht werden, die Nebenschilddrüsen durch sorgfältigste Präparation darzustellen und zu schonen. Die sicherste Art eine Struktur zu schonen ist es, diese zu identifizieren. Zudem sollte der Calcium/Parathormonspiegel insbesondere bei Risikopatienten postoperativ regelmässig kontrolliert und die Indikation zur Calcium- bzw. Vitamin D-Substitution überprüft werden.

## 5.5 Zytologie und Histologie

Die Durchführung einer Feinnadelaspirationszytologie (FNAB), die als aussagekräftigste Methode der nichtoperativen Schilddrüsendiagnostik bezüglich Dignität anerkannt ist, wird beim Vorliegen eines oder mehrerer bezüglich Dignität unklarer Schilddrüsenknoten empfohlen [52-54]. Technisch kann diese durch direkte Punktion eines palpablen Knotens oder unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden. In der Studie von Leenhardt 1999 konnte gezeigt werden, dass zwar die ultraschallgesteuerte FNAB nur bei Läsionen von mindestens 1 cm Durchmesser die Sensitivität zu steigern vermag [55, 56], allerdings weniger nicht diagnostische Punktionen gemacht werden.

Die in unserer Studie gefundene Sensitivität und Spezifität sowohl beim Vorliegen einer benignen wie auch malignen zytologischen Diagnose unterstreicht die Wichtigkeit und Zuverlässigkeit der FNAB in diesem Bereich und ist vergleichbar mit den in vorangegangenen Untersuchungen gefundenen Werten [57]. Nebst dem Ultraschall ist die FNAB der wichtigste Faktor für das Stellen einer Operationsindikation. Beim Vorliegen einer follikulären Neoplasie muss eine chirurgische Resektion durchgeführt werden, da nur die Histologie die Diagnose eines follikulären Karzinomes erbringen oder ausschliessen kann. [58]. Ebenfalls ist die Operationsindikation bei einer malignen Zytologie, meist einem papillären Karzinom gegeben [59]. Bei kleinen, asymptomatischen und im Ultraschall nicht verdächtigen Knoten kann bei Vorliegen einer benignen Zytologie aber auch ein exspektatives Prozedere eingeschlagen werden [60].

Die Analyse der durchgeführten intraoperativen Schnellschnitte zeigte, dass die Diagnose eines follikulären Karzinomes nie gestellt werden konnte. Die feinen Malignitätskriterien wie Kapseldurchbrüche und Gefässeinbrüche können nur am minutiös untersuchten definitiven Paraffinschnitt beurteilt werden [8]. Aus diesem Grunde sollten bei zytologischem Verdacht auf eine follikuläre Neoplasie keine intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen durchgeführt werden. Für die anderen, meist papillären Malignome zeigte die Schnellschnittuntersuchung eine hohe Spezifität von 96%, jedoch eine enttäuschende Sensitivität von 56%. Bei Verdacht auf ein nicht-follikuläres Karzinom in der Zytologie ist daher die intraoperative Schnellschnittbeurteilung gerechtfertigt, da die Bestätigung der Malignomdiagnose zuverlässig ist und somit in der gleichen Sitzung die Vervollständigung zur totalen Thyreoidektomie durchgeführt werden kann. Bei einer Operation mit Zytologie bringt ein intraoperativer Schnellschnitt keine zusätzliche Information [61].

## 5.6 Follow -up

In der Verlaufsbeobachtung nach Operation der benignen Schilddrüsenveränderungen interessiert vor allem die Häufigkeit der Rezidive bzw. die operationsbedingte Mortalität. Erstere beträgt 1.6% und letztere 0 %. Die Rezidivrate ist jedoch bei einer mittleren follow up-Zeit von 32 (+/- 25) Monaten als kurz zu betrachten.

Im Vergleich dazu werden in Studien, in welchen die Rezidive anhand von Vergleichen von prä- und postoperativ durchgeführten Ultraschalluntersuchungen und follow-up Zeiten von 7 bis 20 Jahren bestimmt wurden, die Rezidivraten mit Werten von 2.5 [62] bis 30% [63] angegeben. Die am häufigsten gefundenen Zahlen bewegen sich um 10 bis 15% [64-66]. Dabei wird darauf hingewiesen, dass nur ein kleinerer Teil der Patienten mit einem Rezidiv einer weiteren Operation unterzogen werden [29] und Rezidive praktisch nur bei der Struma multinodosa eine Rolle spielen [31, 62]. Die meisten der Rezidive werden aber offenbar erst nach einer Latenz von ca. 8 Jahren beobachtet [64, 66], so dass davon ausgegangen werden muss, dass im untersuchten Patientenkollektiv die Rezidivrate noch ansteigen wird.

Zur Vermeidung von Rezidiven und der bei Zweiteingriffen höheren Komplikationsrate wird von manchen Autoren eine möglichst vollständige Exzision der Schilddrüse beim Vorliegen einer Struma multinodosa gefordert [32, 67]. Dies wird damit begründet, dass Zellen mit der Fähigkeit zu klonalem, funktionell unabhängigem Wachstum in der gesamten Schilddrüse verteilt sind; somit bei der Exzision von nur makroskopisch verändertem Gewebe potentielle Klone, die ein Rezidiv verursachen können, in der Schilddrüse verbleiben. Ausserdem wird angefügt, dass dank Nervenmonitoring und Darstellung der Nebenschilddrüsen die Komplikationsraten trotz radikalerer Operationsverfahren abnehmen [2]. Das einzige Rezidiv der hier untersuchten Patienten trat nach Hemithyroidektomie bei einer Struma multinodosa auf, was mit den oben beschriebenen Aussage übereinstimmt könnte.

Die follow-up-Zeit nach Operation der malignen Schilddrüsenerkrankungen war mit durchschnittlich 28 Monaten (+/- 17 Monate) ebenfalls kurz. Die dabei für die differenzierten Schilddrüsenkarzinome errechnete 2-Jahres krankheitsspezifische Ueberlebensrate bei papillären und follikulären Karzinom von 100 bzw. 93 % und die 2-Jahres rezidivfreie Ueberlebensrate von 90 bzw. 93% zeigen den Trend auf der in Studien mit längerer Beobachtungszeit gefunden wurde. Die retrospektive Studie von Gernsberger aus dem Jahr 2000 wurde bei einem durchschnittlichen follow up von 8 Jahren eine Mortalität 4% (papilläres Karzinom) und 15 % (follikuläres Karzinom) gefunden [68].

In der selben Studie betrug die Rezidivrate bei Patienten mit papillärem Karzinom ohne Lymphknoten-, Fernmetastasen oder Ueberschreiten der Organgrenze 3.6% und 33% bei Vorhandensein der genannten Risikofaktoren. In der vorliegenden Untersuchung waren im Vergleich alle 5 Patienten mit einem Rezidiv bei papillärem Karzinom Lymphknoten-positiv.

Weder beim minimal invasiven follikulären Karzinom noch beim Stadium I oder II des papillären Karzinoms traten bisher Rezidive oder tumorbedingte Todesfälle ein. Dies unterstützt die Aussage, wonach minimal invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinome und kleine papilläre bzw. papilläre Mikrokarzinome eine deutlich bessere Prognose haben [35, 69, 70]. Ob deswegen bei den beschriebenen Tumoren unter gewissen Umständen ein weniger radikales operatives Vorgehen und der Verzicht auf eine Radiojodtherapie gerechtfertigt ist, ist umstritten. Für ein weniger radikales Vorgehen spricht die durchwegs gute Prognose auch bei kleinerem Eingriff [71]; dagegen spricht, dass auch bei minimal invasiven Karzinomen Fernmetastasen auftreten und zwar ohne dass die Risikofaktoren im Voraus bekannt wären [72] und bei einem solchen Fernrezidiv die totale Thyroidektomie die Voraussetzung für ein Radiojodstudium bzw. -ablation darstellt [73]. In jedem Fall gibt es keine Hinweise, dass der outcome bei weniger aggressivem Regime für Patienten mit niedrigem Risiko (<45 Jahre; kleiner, wenig invasiver Tumor; keine pos. Lymphknoten; keine Fernmetastasen) schlechter ist als bei totaler Thyroidectomie und Radiojodablation.

## 6. Bibliographie

1. Hoang, T.T., et al., [*Iodine supply at various periods in life and ultrasonographic thyroid volume in school children in a region of Switzerland*]. Schweiz Med Wochenschr, 1997. **127**(17): p. 715-21.
2. Seiler, C., M. Schafer, and M.P.S.-K. Buchler, [*Surgery of the goiter*]. Ther Umsch, 1999. **56**(7): p. 380-4.
3. Fleischmann, A. and T. Hardmeier, [*A normal thyroid gland upon autopsy: a relatively uncommon finding*]. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine, 1999. **129**(23): p. 873-82.
4. Vanderpump, M., et al., *The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **43**(1): p. 55-68.
5. Mazzaferri, E.L., *Management of a solitary thyroid nodule*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(8): p. 553-9.
6. Brander, A., et al., *Thyroid gland: US screening in a random adult population*. Radiology, 1991. **181**(3): p. 683-7.
7. Lind, P., et al., *Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency*. Thyroid, 1998. **8**(12): p. 1179-83.
8. Hedinger, C., E.D. Wliams, and L.H. Sobin, *Histological Typing of Thyroid Tumors*. 2nd Edition ed. International Histological Classification of Tumors, ed. W.H. Organiation. 1993: Springer Verlag. 69.
9. Kumar, V., R.S. Cotran, and S.L. Robbins, *Basic Pathology*. fifth edition ed. 1992, Philadelphia: W.B. Saunders. 772.
10. Levi, F., L. Raymond, and G. Schüler, *Krebs in der Schweiz*. 1st ed, ed. S. Krebsliga. 1998, Biel: Hertig und Co. 64.
11. Lamade, W., et al., [*Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve. A new method*]. Chirurg, 1996. **67**(4): p. 451-4.
12. Freitag, T., A. Baier, and D. Dewitz, [*Age and sex distribution of primary thyroid cancer in relation to histological type*]. Zentralbl Chir, 1999. **124**(4): p. 331-5.
13. Tzavara, I., et al., *Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(5): p. 643-54.
14. Tan, G., H. Gharib, and C. Reading, *Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography*. Arch Intern Med, 1995. **155**(22): p. 2418-23.
15. Layfield, L., et al., *Clinical determinants for the management of thyroid nodules by fine-needle aspiration cytology*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992. **118**(7): p. 717-21.
16. Abu-Eshy, S., et al., *Thyroid malignancy in multinodular goitre and solitary nodule*. J R Coll Surg Edinb, 1995. **40**(5): p. 310-2.
17. Carpi, A., A. Nicolini, and A. Sagripanti, *Protocols for the preoperative selection of palpable thyroid nodules: review and progress*. Am J Clin Oncol, 1999. **22**(5): p. 499-504.
18. Braga, M., et al., *Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(9): p. 4089-91.
19. Weber, A.L., G. Randolph, and F.G. Aksoy, *The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings*. Radiologic Clinics of North America, 2000. **38**(5): p. 1105-29.
20. Chigot, J., et al., [*Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism*]. Presse Med, 2000. **29**(36): p. 1969-72.
21. Daumerie, C., et al., [*Prevalence of thyroid cancer in hot nodules*]. Ann Chir, 1998. **52**(5): p. 444-8.
22. Pomorski, L., J. Cywinski, and K. Rybinski, *Cancer in hyperthyroidism*. Neoplasma, 1996. **43**(4): p. 217-9.
23. Franceschi, S., et al., *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases*. Cancer Causes Control, 1999. **10**(6): p. 583-95.
24. Tsuda, T., et al., [*Clinical evaluation of the hot nodule on 99mTcO4- and 123I thyroid scintigraphy: correlation of scan appearance and histopathology*]. Kaku Igaku [Japanese Journal of Nuclear Medicine], 1991. **28**(2): p. 163-76.
25. Kresnik, E., et al., *Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area*. Journal of Nuclear Medicine, 1997. **38**(1): p. 62-5.
26. Mezosi, E., et al., *The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the differential diagnosis of cold thyroid nodules*. European Journal of Nuclear Medicine, 1999. **26**(8): p. 798-803.

27. Torizuka, T., et al., *Clinical diagnostic potentials of thyroid ultrasonography and scintigraphy: an evaluation*. Endocrine Journal, 1993. **40**(3): p. 329-36.
28. Seiler, C.A., C. Glaser, and H.E. Wagner, *Thyroid gland surgery in an endemic region*. World Journal of Surgery, 1996. **20**(5): p. 593-6; discussion 596-7.
29. Peix, J. and B.S.P.P.S.-K. Van, [*Role of total thyroidectomy in the treatment of benign thyroid diseases*]. Ann Endocrinol (Paris), 1996. **57**(6): p. 502-7.
30. Makeieff, M., et al., [*Repeat surgery for thyroid nodules (excluding cancer and hyperthyroidism)*]. Ann Chir, 1998. **52**(10): p. 970-7.
31. Marchesi, M., et al., [*Recurrences after thyroid lobectomy for benign thyroid diseases: analysis of a clinical-instrumental follow up*]. Annali Italiani Di Chirurgia, 1998. **69**(5): p. 581-6.
32. Wilson, D.B., E.D. Staren, and R.A. Prinz, *Thyroid reoperations: indications and risks*. American Surgeon, 1998. **64**(7): p. 674-8; discussion 678-9.
33. al-Suliman, N., et al., *Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome*. Eur J Surg, 1997. **163**(1): p. 13-20.
34. Mann, B. and H.J. Buhr, [*Surgical therapy of benign thyroid gland diseases*]. Zentralblatt Fur Chirurgie, 1998. **123**(1): p. 2-10.
35. Roeher, H.D., et al., *Principals of limited or radical surgery for differentiated thyroid cancer*. 1993. **5**(3): p. 93-6.
36. Ardito, G., et al., *Surgery of differentiated thyroid carcinoma, lymph node metastases and locoregional recurrence*. Rays, 2000. **25**(2): p. 199-206.
37. Davis, W.E., J.L. Rea, and J. Templer, *Recurrent laryngeal nerve localization using a microlaryngeal electrode*. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 1979. **87**(3): p. 330-3.
38. Woltering, E.A., et al., *A method for intraoperative identification of the recurrent laryngeal nerve*. American Journal of Surgery, 1984. **148**(4): p. 438-40.
39. Rice, D.H. and B. Cone\_Wesson, *Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring*. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 1991. **105**(3): p. 372-5.
40. Neumann, H., [*Intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) of the recurrent laryngeal nerve and microdissection. Surgical techniques for decreasing the risk of recurrent laryngeal nerve paralysis*]. Laryngorhinootologie, 2000. **79**(5): p. 290-6.
41. Brennan, J., E. Moore, and K. Shuler, *Prospective analysis of the efficacy of continuous intraoperative nerve monitoring during thyroidectomy, parathyroidectomy, and parotidectomy*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **124**(5): p. 537-43.
42. Djohan, R., et al., *Intraoperative monitoring of recurrent laryngeal nerve function*. Am Surg, 2000. **66**(6): p. 595-7.
43. Rosato, L., et al., [*Incidence of complications of thyroid surgery*]. Minerva Chirurgica, 2000. **55**(10): p. 693-702.
44. Roher, H.D., et al., [*Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy*]. Chirurg, 1999. **70**(9): p. 999-1010.
45. Spinelli, C., P. Berti, and P. Miccoli, [*The postoperative hemorrhagic complication in thyroid surgery*]. Minerva Chirurgica, 1994. **49**(12): p. 1245-7.
46. Barry, M., J. Connolly, and F. Lennon, *149 consecutive thyroid operations--indications, technique and outcome*. Ir Med J, 1996. **89**(6): p. 224-5.
47. Pons\_Rocher, F., et al., [*Complications of thyroid surgery. Report of 683 thyroidectomies*]. Anales Otorrinolaringologicos Iberoamericanos, 2000. **27**(6): p. 551-70.
48. Christensen, L. and M.P.S.-K. Madsen, [*Surgical treatment of goiter at a central hospital. A consecutive adjustment after changes in the organization, strategy and surgical techniques*]. Ugeskr Laeger, 1998. **160**(32): p. 4640-3.
49. Baeza, A., [*Thyroid cancer. Analysis of the diagnosis, treatment and follow-up in 151 cases*]. Revista Medica de Chile, 1999. **127**(5): p. 581-8.
50. McHenry, C.R., et al., *Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia*. Surgery, 1994. **116**(4): p. 641-7; discussion 647-8.
51. Pattou, F., et al., *Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome*. World Journal of Surgery, 1998. **22**(7): p. 718-24.
52. Kelman, A., et al., *Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens*. Thyroid, 2001. **11**(3): p. 271-7.
53. Giovagnoli, M., et al., *Fine needle aspiration biopsy in the preoperative management of patients with thyroid nodules*. Anticancer Res, 1998. **18**(5B): p. 3741-5.
54. Meier, C., *Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2000. **14**(4): p. 559-75.
55. Leenhardt, L., et al., *Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(1): p. 24-8.

56. Multanen, M., et al., *The value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and frozen section examination (FS) in the diagnosis of thyroid cancer*. *Annales Chirurgiae Et Gynaecologiae*, 1999. **88**(2): p. 132-5.
57. Ofelia\_Urbe\_Urbe, N., et al., [*Comparison of the usefulness of intraoperative examination and fine needle aspiration biopsy in thyroid lesions. Analysis of discordant cases in aspiration biopsy*]. *Revista de Investigacion Clinica*, 2000. **52**(4): p. 383-90.
58. McHenry, C.R., P.G. Walfish, and I.B. Rosen, *Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease*. *American Surgeon*, 1993. **59**(7): p. 415-9.
59. Chow, T.L., V. Venu, and S.P. Kwok, *Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section examination in diagnosis of thyroid nodules*. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 1999. **69**(2): p. 131-3.
60. McHenry, C.R., S.J. Slusarczyk, and A. Khiyami, *Recommendations for management of cystic thyroid disease*. *Surgery*, 1999. **126**(6): p. 1167-71; discussion 1171-2.
61. Sabel, M., et al., *User of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule*. *Surgery*, 1997. **122**(6): p. 1021-6; discussion 1026-7.
62. Kraimps, J.L., et al., *Analysis and prevention of recurrent goiter*. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1993. **176**(4): p. 319-22.
63. Gaitan, E., N.C. Nelson, and G.V. Poole, *Endemic goiter and endemic thyroid disorders*. *World Journal of Surgery*. **15**(2): p. 205-15.
64. Zelmanovitz, T., et al., [*Analysis of the factors associated with recurrence of post-thyroidectomy goiter*]. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 1995. **41**(2): p. 86-90.
65. Martina, B., J.J. Staub, and E. Gemenjager, [*Long-term follow-up after thyroidectomy: incidence of recurrent goiter and functional results*]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine*, 1992. **122**(46): p. 1753-7.
66. Cohen\_Kerem, R., et al., *Multinodular goiter: the surgical procedure of choice*. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2000. **122**(6): p. 848-50.
67. Perri, S., et al., *Total thyroidectomy in the surgical treatment of thyroid disease a retrospective clinical study*. *Minerva Endocrinologica*, 2001. **26**(2): p. 41-51.
68. Gemenjager, E., et al., [*Therapy concept in differentiated thyroid gland carcinoma--results of 25 years with 257 patients*]. *Schweizerische Rundschau Fur Medizin Praxis*, 2000. **89**(44): p. 1779-97.
69. Thompson, L.D., et al., *A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature*. *Cancer*, 2001. **91**(3): p. 505-24.
70. Gemenjager, E. and I. Schweizer, [*Small thyroid carcinomas: biological characteristics, diagnosis and therapy*]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine*, 1999. **129**(18): p. 681-90.
71. McHenry, C.R. and B.A. Sandoval, *Management of follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland*. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1998. **7**(4): p. 893-910.
72. Goldstein, N.S., P. Czako, and J.S. Neill, *Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hurthle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients*. *Modern Pathology*, 2000. **13**(2): p. 123-30.
73. Mazzaferri, E.L., *Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy*. 2000. **6**(6): p. 469-76.

## 7. Verdankungen

Ich möchte allen danken, die in irgend einer Form zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen haben:

- Sandro Stöckli, der die Arbeit überhaupt ermöglichte, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und die nötige Geduld mit einem nebenbei noch arbeitenden Assistenzarzt aufbrachte.
- Frau Annemarie Peter von der Nuklearmedizin des Universitätsspital Zürich, die mir bei der Beschaffung der follow up Daten behilflich war.
- Frau Dr. Pfaltz von der Pathologie des Universitätsspitals Zürich, die mir die Einteilung der Schilddrüsentumore ermöglichte.
- Den Damen vom Empfang der Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgischen Klinik, die mir den Zugang zum Archiv ermöglichten und mir beim Suchen der Krankengeschichten halfen.
- Meiner Frau und meinen Kindern, die mich während der Zeit der Entstehung der Dissertation unterstützten und einiges entbehren mussten.
- Meinen Eltern, für die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

## 8. Curriculum vitae

### Nicolas Peter Huber von Ramsen/SH

#### Geboren

24.05.2969                      in St. Gallen

#### Schulische Ausbildung

1976 – 1982                      Primarschule in Altstätten (SG)  
1982 – 1984                      Sekundarschule in Heerbrugg (SG)  
1984 – 1988                      Kantonsschule mit Maturaabschluss Typus B in Heerbrugg

#### Studium

1989 – 1992                      Vorklinik der Humanmedizin in Basel  
1992 – 1996                      Klinische Fächer der Humanmedizin  
1996, Nov.                        Staatsexamen Universität Zürich

#### Berufliche Ausbildung

1.11.97 – 31.10.98              Assistenzarzt Klinik f. orthopäd. Chirurgie, Kantonssp. Winterthur  
1.11.98 – 30. 9.99                Assistenzarzt psych. Klinik Waldhaus, Chur  
1.10.99 – 30. 9.00                Assistenzarzt chirurg. Klinik Kantonsspital Glarus  
10/2000                              Praxisvertretung Dr. Gutscher, Schwanden  
1.1.00 – 31.12.02                Assistenzarzt Medizinische Klinik, Kantonsspital Glarus