

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin  
III. Medizinische Klinik  
Sektion Endokrinologie und Diabetologie

Direktor Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl

## **Feinnadelaspirationen, Operationen, Komplikationen und postoperatives Management bei Schilddrüsenerkrankungen in unterschiedlichen Fachdisziplinen im Vergleich**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von

Katharina Henrike Sophie Pohl  
aus Hamburg

Hamburg 2016

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.11.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Jens Aberle**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Susanne Klutmann**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: -**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Epidemiologie der Schilddrüsenerkrankungen .....	7
1.2 Feinnadelaspirationszytologie der Schilddrüse .....	7
1.2.1 Indikation zur Feinnadelpunktion der Schilddrüse .....	8
1.2.2 Durchführung und Komplikationen der Feinnadelpunktion .....	8
1.2.3 Zytologische Diagnosen der Feinnadelpunktion und therapeutische Konsequenzen .....	9
1.2.4 Übereinstimmung zwischen zytologischer und histologischer Diagnose ...	12
1.2.5 Einfluss der Erfahrung des Punktierenden auf die Ergebnisqualität.....	13
1.3 Die Thyreoidektomie.....	14
1.3.1 Präoperative Untersuchung .....	14
1.3.2 Resektionsformen bei Operationen der Schilddrüse.....	15
1.3.3 Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen .....	15
1.3.3.1 Stimmlippenlähmung nach Thyreoidektomie.....	15
1.3.3.2 Hypoparathyreoidismus und Hypokalzämie nach Thyreoidektomie .....	16
1.4 Fragestellung.....	18
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1 Datenerhebung.....	20
2.2 Patientenkollektiv.....	20
2.3 Schilddrüsenpunktionen .....	21
2.3.1 Durchführung der Feinnadelpunktionen.....	21
2.3.2 Zytologie und Histologie – Kategorisierungen.....	21
2.3.2.1 Zytologische Benennungen .....	21
2.3.2.2 Histologische Benennungen.....	23
2.3.2.3 Dichotomisierung für statistische Zwecke.....	23

2.3.3	Punktierende Fachabteilungen .....	25
2.3.4	Punktierende Ärzte.....	25
2.3.5	Lernerfolg bei Feinnadelpunktionen der Schilddrüse.....	26
2.3.6	Untersuchung des diagnostischen Zugewinns durch Wiederholung der Punktion bei nicht-diagnostischer Erstpunktion .....	26
2.4	Schilddrüsenoperationen.....	26
2.4.1	Operierende Fachabteilungen.....	26
2.4.2	Präoperative Diagnosen.....	27
2.4.3	Operationsverfahren .....	27
2.4.4	Postoperative stationäre Betreuung.....	27
2.4.5	Komplikationen nach Schilddrüsenoperation .....	29
2.4.5.1	Stimm lippenlähmung .....	29
2.4.5.2	Hypokalzämie und Hypoparathyreoidismus .....	29
2.5	Datenanalyse.....	29
2.6	Literaturrecherche .....	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1	Schilddrüsenpunktionen .....	31
3.1.1	Zytologische und histologische Ergebnisse .....	31
3.1.1.1	Häufigkeit der zytologischen Diagnosen.....	31
3.1.1.2	Häufigkeit der histologischen Diagnosen.....	31
3.1.1.3	Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktion am UKE .....	32
3.1.1.4	Übereinstimmung der sicheren zytologischen Diagnosen mit den histologischen Diagnosen.....	34
3.1.1.5	Übereinstimmung aller 91 zytologisch diagnostischen Ergebnisse mit den histologischen Diagnosen.....	35
3.1.1.6	Mehrdeutigkeiten und Widersprüche in der Nomenklatur.....	36
3.1.2	Einflussfaktoren auf die Qualität der Feinnadelpunktionen.....	36

3.1.2.1	Punktierende Fachabteilungen .....	37
3.1.2.2	Unterschiede in der Qualität der Feinnadelpunktionen zwischen den punktierenden Ärzten.....	38
3.1.2.3	Lernkurve bei Schilddrüsenpunktionen.....	40
3.1.3	Wiederholungspunktion und diagnostischer Zugewinn.....	42
3.2	Schilddrüsenoperationen.....	43
3.2.1	Unterschiede zwischen den operierenden Abteilungen .....	43
3.2.1.1	Präoperative Diagnosen .....	43
3.2.1.2	Resektionsformen und Radikalität der Operationen .....	44
3.2.1.3	Stimm lippenlähmung .....	45
3.2.1.4	Weitere Komplikationen nach Schilddrüsenoperation .....	47
3.2.2	Unterschiede zwischen den postoperativen Abteilungen hinsichtlich Diagnostik und Therapie der Hypokalzämie .....	47
3.2.2.1	Kalziumwerte postoperativ.....	47
3.2.2.2	Kalziumwerte bei Entlassung.....	48
3.2.2.3	Parathormon-Spiegel.....	49
3.2.2.4	Medikamentöse Behandlung der Hypokalzämien .....	51
3.2.3	Unterschiede in der Liegedauer nach Schilddrüsenoperationen zwischen den postoperativen Abteilungen .....	53
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1	Schilddrüsenpunktionen am UKE.....	54
4.1.1	Zytologische Diagnosen.....	54
4.1.2	Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktion am UKE.....	55
4.1.3	Widersprüche in der Nomenklatur.....	58
4.1.4	Einflussfaktoren auf das Ergebnis der Feinnadelpunktion .....	58
4.1.4.1	Punktierende Abteilungen.....	58
4.1.4.2	Punktierende Ärzte .....	59

4.1.4.3	Lernerfolg bei Punktionen der Schilddrüse.....	60
4.1.5	Bedeutung der Wiederholungspunktion .....	61
4.2	Schilddrüsenoperationen.....	61
4.2.1	Präoperative Diagnosen und Radikalität der Operationen.....	61
4.2.2	Komplikationen nach Schilddrüsenoperation .....	62
4.2.2.1	Unterschiede in der Häufigkeit von Stimmlippenlähmungen zwischen den operierenden Abteilungen.....	62
4.2.2.2	Postoperatives Monitoring und Therapie von Hypokalzämien .....	63
4.2.3	Unterschiede in der Liegedauer nach Schilddrüsenoperationen zwischen den postoperativen Abteilungen .....	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Abstract.....</b>	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>77</b>
<b>13</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>78</b>
<b>14</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>79</b>

## **1 EINLEITUNG**

### **1.1 EPIDEMIOLOGIE DER SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN**

Schilddrüsenveränderungen sind in der Allgemeinbevölkerung häufige Befunde. Die Veränderungen sind überwiegend benigne und nur in seltenen Fällen maligne. Vor allem Schilddrüsenvergrößerungen und knotige Schilddrüsenveränderungen zeigen in Deutschland eine hohe Prävalenz. Bei der sonographischen Untersuchung im Rahmen eines Gesundheits-Check-Ups fanden sich bei über 60 % der untersuchten Patienten Schilddrüsenknoten (Guth et al. 2009). In der Papillon-Studie wurden in den Jahren 2001-2002 96278 Personen ohne vorbekannte Schilddrüsenerkrankung untersucht, die Prävalenz von Schilddrüsenvergrößerungen und/oder Schilddrüsenknoten über 0,5 cm Durchmesser lag bei 33,1 % (Reiners et al. 2004).

Obwohl sie den größten Anteil der in Deutschland diagnostizierten endokrinen Malignome darstellen, sind bösartige Schilddrüsenveränderungen selten. In Deutschland lag die Neuerkrankungsrate für maligne Schilddrüsenerkrankungen im Jahr 2006 bei 8,7 je 100000 für Frauen und bei 4 je 100000 für Männer. Damit liegt Deutschland über den europäischen und weltweiten Raten (RKI 2010). Zu den Schilddrüsenmalignomen zählen das papilläre, das follikuläre, das medulläre und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom, mit den respektiven Häufigkeiten 50-80 %, 20-40 %, 4-10 % und 1-2 %. Lymphome oder Sarkome der Schilddrüse sowie Metastasen extrathyreoidaler Tumoren sind noch seltener. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate ist beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom verglichen mit anderen Karzinomentitäten sehr hoch, sie liegt bei Frauen um 90 %, bei Männern um 87 % (RKI 2010).

Ziel der Diagnostik ist, unter den sehr häufigen Schilddrüsenveränderungen so früh wie möglich die malignitätsverdächtigen herauszufinden und einer weiterführenden Diagnostik bzw. Therapie zuzuführen.

### **1.2 FEINNADELASPIRATIONSZYTOLOGIE DER SCHILDDRÜSE**

Seit Beginn zytologischer Untersuchungen in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts (Droese 1979) hat sich die Aspirationszytologie der Schilddrüse als Schlüsselverfahren in der Diagnostik malignomverdächtiger Schilddrüsenerkrankungen etabliert. Sie ermöglicht die Bestimmung der Dignität von Schilddrüsenveränderun-

gen mit dem Ziel, maligne, aber klinisch unauffällige Schilddrüsentumore frühzeitig zu identifizieren und zu therapieren (Führer et al. 2012). Die Feinnadelaspirationszytologie ist kostengünstig und nebenwirkungsarm. Sie reduziert die Zahl unnötiger Operationen und Kosten sowie Belastungen und Operationsrisiken für den Patienten (Sakorafas 2010).

### **1.2.1 Indikation zur Feinnadelpunktion der Schilddrüse**

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung nimmt die Sonographie in der Diagnostik von Schilddrüsenknoten eine zentrale Stellung ein (Nagarajah et al. 2011). Sie differenziert anhand morphologischer Kriterien (Echoarmut, unscharfe Begrenzung, unregelmäßige Konfiguration, starke Vaskularisation, Verkalkungen, fehlender Halo) malignitätssuspekte von nicht suspekten Knoten (Hörmann 2005). Nach diesen sonographischen Malignitätskriterien und der Größe des Knotens sollte die Indikation zur Feinnadelpunktion gestellt werden (Ross 2010, ATA 2009). Als weitere Entscheidungshilfen sind TSH-Wert und Szintigraphie zu nennen (Boelaert 2006, Nagarajah et al. 2011). Der Stellenwert der Szintigraphie wird in der Literatur unterschiedlich bewertet und spielt in der Diagnostik mittels bildgebender Verfahren eine untergeordnete Rolle (Nagarajah et al. 2011). Anhand des Ergebnisses der Feinnadelpunktion wird schließlich entschieden, ob eine Operation indiziert ist und wie ausgedehnt diese sein sollte (Sakorafas 2010).

Im Einzelfall wird die Feinnadelpunktion auch therapeutisch eingesetzt, z.B. Einsatz zur Entlastung von Schilddrüsenzysten (Brabant 2004).

### **1.2.2 Durchführung und Komplikationen der Feinnadelpunktion**

Die Schilddrüsenpunktion erfolgt in der Regel ambulant. Der Patient befindet sich in liegender Position, der Kopf ist leicht rekliniert. Eine Lokalanästhesie ist in den meisten Fällen nicht erforderlich (Brabant 2004). Durchgeführt wird die Punktion mit einer 21-29 G Nadel, die fächerförmig 3 bis 6-mal in das zu untersuchende Areal eingeführt wird (Sakorafas 2010). Die Punktion sollte unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden, dies erhöht die Sensitivität von 91,8 % auf 97,1 % und die Spezifität von 68,8 % auf 70,9 % (Danese et al. 1998). Das Risiko der Verletzung angrenzender Strukturen, wie z.B. der Luftröhre oder der Halsgefäße wird durch die sonographische Unterstützung minimiert (Sakorafas 2010).



Zu den Komplikationen zählen leichte lokale Schmerzen sowie kleine Hämatome an der Punktionsstelle. Schwerwiegenden Komplikationen (akute Schilddrüsenschwellung, Infektion, Nervus-Recurrens-Parese mit nachfolgender Stimmlippenlähmung, Implantation von Tumorzellen entlang des Stichkanals, massive Hämatome mit Trachealkompression und Trachealpunktion) sind sehr selten. In der Literatur sind lediglich Einzelfälle beschrieben (Polyzos und Anastasilakis 2009).

### **1.2.3 Zytologische Diagnosen der Feinnadelpunktion und therapeutische Konsequenzen**

Bei der Einteilung der zytologischen Diagnosen werden - je nach Autor und Gesellschaft - vier bis sechs Diagnosegruppen unterschieden. Im Jahr 2010 gaben drei der angesehensten Fachgesellschaften, die American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), die Associazione Medici Endocrinologi (AME) und die European Thyroid Association (ETA) Leitlinien zur Behandlung von Schilddrüsenknoten heraus.

Die AACE/AME/ETA beschreibt in ihren Leitlinien fünf Kategorien, eine nicht-diagnostische Kategorie und vier diagnostische (Gharib et al. 2010):

**Nicht-diagnostisch** (*non-diagnostic*) (10-15 % der Diagnosen): Präparate dieser Kategorie sind fehlerhaft angefertigt oder enthalten nicht ausreichend auswertbares Material. Auswertbar ist ein Präparat, wenn es mindestens 6 Thyreozytenverbände mit jeweils mindestens 10 Epithelzellen enthält. Grund für unzureichendes Material ist z.B. die Aspiration von Zystenflüssigkeit oder Blut (Gharib et al. 2010). Allerdings kann der Grund hierfür auch im Knoten selbst liegen. So ergibt die Punktion verkalkter oder sklerotischer Knoten und solcher Knoten mit zystischer Degeneration oder Nekrosezonen oft kein ausreichendes Material (Sakorafas 2010). Eine Repunktion wird empfohlen. Diese zeigt in 62 % der Fälle ein diagnostisches Ergebnis, in 30-38 % der Fälle kommt es jedoch auch nach mehrmaliger Feinnadelpunktion nicht zu einem diagnostischen Ergebnis (Kini 2008). Bei den nicht-diagnostischen Präparaten liegt die Malignitätsrate bei 2 % bis 12 %. Deswegen kann zwischen einer Resektion oder - im Falle unauffälliger Klinik, Anamnese und Sonographie - einem beobachtend-kontrollierenden Vorgehen abgewogen werden (Gharib et al. 2010).

**Benigne** (*benign/non neoplastic*) (60-80 % der Diagnosen): In diese Klasse fallen Thyreoiditiden, kolloidale oder hyperplastische Knoten sowie Zysten (Gharib et al.

2010). Patienten mit dieser Diagnose werden in den meisten Fällen konservativ behandelt und sollten sich 6-18 Monate nach der Feinnadelpunktion erneut zur klinischen und sonographischen Kontrolle vorstellen (Gharib et al. 2010). Ob generell eine zweite Feinnadelpunktion nach initial benignem Ergebnis durchgeführt werden sollte, wird unterschiedlich bewertet. Für dieses Vorgehen spricht die bei 1,75 % liegende Rate falsch negativer Befunde (Menendez 2007). Eine erneute Punktion wird empfohlen, wenn der Knoten wächst, sich eine Zyste erneut füllt oder wenn sich klinische oder sonographische Malignitätskriterien zeigen. Eine chirurgische Resektion des Knotens kann indiziert sein, wenn der Patient Symptome wie Heiserkeit, Schmerzen, Dysphagie oder Dyspnoe aufweist (Gharib et al. 2010).

Follikulär (*follicular lesion/neoplasm*) (10-20 % der Diagnosen): Die Zytologie lässt bei follikulären Läsionen keine Differenzierung zwischen benigne und maligne zu (Baloch et al. 2008). Es finden sich unter dieser Bezeichnung folgende Diagnosen: adenomatöse Hyperplasien, follikuläre Neoplasien, d.h. follikuläres Adenom und Karzinom, Hürthle-Zell-Läsion (= onkozytäre Läsion) und die follikuläre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms. Bei diesen zytologischen Diagnosen besteht die Indikation zur chirurgischen Intervention, da in immerhin 20 % der Fälle histologisch ein Karzinom nachgewiesen wird. Eine Repunktion ist nicht indiziert, da sie keinen diagnostischen Mehrwert erbringt (Gharib et al. 2010).

Malignitätsverdächtig (*suspicious*) (2,5-10 % der Diagnosen): Hierunter fallen nicht-diagnostische Präparate, in denen das wenige vorhandene Material jedoch hochgradig suspekt auf maligne Veränderung ist und Präparate, die diagnostisch sind, jedoch nicht alle Malignitätskriterien erfüllen (Gharib et al. 2010). In 60 % erweisen sich diese zytologischen Präparate histologisch als Karzinom, in den meisten Fällen als papilläres Schilddrüsenkarzinom. Auch für diese Gruppe sollte die Indikation zur Operation gestellt werden. Ob ein Schnellschnitt durchgeführt werden sollte, um intraoperativ das Resektionsausmaß zu evaluieren, wird unterschiedlich bewertet (Gharib et al. 2010). Die Schwierigkeit liegt sowohl bei der malignitätsverdächtigen als auch bei der follikulären Läsion darin, dass der Chirurg den Patienten darüber informieren muss, dass das Risiko einer Operation eingegangen und bei einer totalen Thyreoidektomie die lebenslange Einnahme von Medikamenten erforderlich sein wird, obwohl eventuell ein benignes Geschehen vorliegt (Sakorafas 2010).

Maligne (*positive for malignant cells*) (3,5-10 % der Diagnosen): Hierunter fallen primäre Schilddrüsenkarzinome, aber auch Infiltrationen der Schilddrüse durch Karzinome umliegender Organe und Metastasen extrathyreoidaler Tumoren (Gharib et al. 2010). Bei Nachweis eines Schilddrüsenkarzinoms in der Feinnadelpunktion ist stets eine Operation indiziert. Ausnahmen sind allenfalls bei schwerer Komorbidität oder z.B. einer sehr kurzen Lebenserwartung gegeben (Sakorafas 2010). Eine sorgfältige präoperative Evaluation sollte vor allem beim hochmalignen anaplastischen Schilddrüsenkarzinom, Metastasen und Lymphomen vorgenommen werden (Gharib et al. 2010).

Eine weitere international anerkannte Einteilung ist die Bethesda-Klassifikation, welche sechs Kategorien (I-VI) beinhaltet. Sie entstand 2009 während der NCI Thyroid FNA State of the Science Conference in Bethesda, Maryland, USA (Cibas und Ali 2009). Die Kategorie „follikulär“ der AACE/AME/ETA-Klassifikation wird hier in zwei Untergruppen aufgeteilt (Bongiovanni et al. 2012) (Tabelle 1).

Diagnostische Kategorie		Malignitätsrisiko* (%)	Klinisches Management **
AACE/AME/ETA-Klassifikation	Bethesda-Klassifikation		
Class 1: Non-diagnostic (inadequate – insufficient)	I. Nondiagnostic	1-4	Erneute Feinnadel-punktion
Class 2: Benign (non-neoplastic)	II. Benign	0-3	Klinische/sonographische Beobachtung
Class 3: Follicular lesion/ Neoplasm	III. AUS/FLUS	5-15	Operation
	IV. FNS/SFN		
Class 4: Suspicious	V. Suspicious for malignancy	60-75	Operation, erneute Punktion nur zur ergänzenden Differenzierung des Karzinoms
Class 5: Malignant/ Positive for malignant cells	VI. Malignant	97-99	Operation bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, bei anderen Entitäten sorgfältige Abwägung

AUS, Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance; FLUS, Follicular neoplasm or suspicious for follicular neoplasm; FNS, Follicular neoplasm; SFN, Suspicious for follicular neoplasm (\* nach Wong und Baloch, 2012; \*\* nach AACE/AME/ETA, 2010).

**Tabelle 1: Bethesda- und AACE/AME/ETA-Klassifikation im Vergleich**

### 1.2.4 Übereinstimmung zwischen zytologischer und histologischer Diagnose

Die diagnostische Sicherheit der Feinnadelpunktion der Schilddrüse ist bei Durchführung durch einen erfahrenen Punktierenden als sehr hoch anzusehen. Die Sensitivität der Methode liegt bei durchschnittlich 83 %, die Spezifität bei durchschnittlich 92 % (Gharib et al. 2010). Der positive prädiktive Wert wird mit 75 % angegeben (Sakorafas 2010, Gharib et al. 2010). Zu falsch positiven Ergebnissen kommt es im Durchschnitt in 5 % der Fälle (Gharib et al. 2010). Die Rate falsch negativer Feinnadelpunktionen schwankt in der Literatur zwischen 3-19 % (Sidawy et al. 1997, Caraway et al.

1993) und wird von der AACE/AME/ETA als durchschnittlich bei 5 % liegend beurteilt (Gharib et al. 2010). Der tatsächliche Anteil falsch negativer Präparate ist nur schwer bestimmbar, denn nur in 10 % der benignen Diagnosen wird eine Operation durchgeführt und damit eine histologisch gesicherte Diagnose gestellt. Da es sich aber um eine Screeningmethode handelt, ist es besonders wichtig möglichst wenig falsch negative Ergebnisse zu erhalten, laut Bakhos et al. auch zu Lasten einer gering erhöhten Anzahl an falsch positiven Ergebnissen (Bakhos et al. 2000). Caraway et al. betonen in ihrem Artikel den Einfluss klarer Richtlinien bei der Beurteilung der Aussagekraft des zytologischen Materials auf den Anteil falsch negativer Präparate (Caraway et al. 1993). Ein papilläres Schilddrüsenkarzinom stellt die häufigste falsch positive Diagnose dar. Falsch positive Ergebnisse entstehen zumeist durch Fehlinterpretationen, welche wiederum durch den Knoten selbst (z.B. bei degenerativen Veränderungen) oder durch den Punktierenden (z.B. unerfahrener Untersucher, inadäquate Probenentnahme, fehlerhafter Ausstrich) begründet sind (Kini 2008).

Yang et al. befassten sich in ihrer Studie 2010 mit der Frage der Korrelation zwischen zytologischen und histologischen Präparaten, 15,3 % waren diskrepant (Yang et al. 2010). In zwei anderen Studien, bei denen nur die Fälle mit zytologisch eindeutiger Diagnose im Hinblick auf die zytohistologische Korrelation untersucht wurden, unterschieden sich zytologische und histologische Diagnose in 12 % bzw. 19 % (Sidawy et al. 1997, Bakhos et al. 2000). Die Diskrepanz zwischen zytologischer und histologischer Diagnose liegt vor allem in der Befundung von nicht-diagnostischem Material und in der zytologischen Fehlinterpretation von Feinnadelpunktionsmaterial (Sidawy et al. 1997, Bakhos et al. 2000, Yang et al. 2010).

### **1.2.5 Einfluss der Erfahrung des Punktierenden auf die Ergebnisqualität**

Obwohl die Feinnadelpunktion der Schilddrüse ein etabliertes Verfahren in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen darstellt, gibt es nur wenige Angaben über den Lernerfolg bei der Durchführung von Schilddrüsenpunktionen. So beklagen die Autoren der Zusammenfassung der National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference das Fehlen von festen Lern- und Trainingsplänen für Feinnadelpunktionen der Schilddrüse (Baloch et al. 2008).

Viele Erkenntnisse zum Lernfortschritt bei Feinnadelpunktionen stammen aus dem Bereich der Feinnadelpunktion der Brustdrüse. Schon in den 1990er Jahren zeigte

Kocjan, dass eine Reduktion der Anzahl punktierender Ärzte und eine Erhöhung der Fallzahlen pro punktierendem Arzt die Rate nicht-diagnostischer Präparate beachtlich senken kann. In einer spezialisierten Ambulanz für Feinnadelpunktionen, in der ein erfahrener Zytopathologe die Punktionen selbst durchführte, lag der Anteil an nicht-diagnostischen Präparaten mit 9 % deutlich unter dem Durchschnitt von 43 % der anderen punktierenden Abteilungen desselben Krankenhauses (Kocjan 1991). In der Studie von Ljung et al. wurden Ärzte, welche mindestens 150 Feinnadelpunktionen unter Anleitung eines erfahrenen Punktierenden durchgeführt hatten, mit weniger erfahrenen Ärzten verglichen, welche die Feinnadelpunktion nicht unter Anleitung erlernt hatten und im Durchschnitt nur wenige Punktionen pro Jahr durchführten. Die Sensitivität für die Diagnose eines Karzinoms lag bei erfahrenen Punktierenden mit 98 % deutlich höher als die Sensitivität von 75 % bei weniger erfahrenen Punktierenden. Ljung et al. zogen den Schluss, dass ein Punktierender so lange unter Supervision punktieren sollte, bis die Rate seiner diagnostischen Präparate 95 % erlangt hat, was nach ca. 150-200 Punktionen erreicht ist (Ljung et al. 2001). Ein ähnliches Ergebnis erbrachte auch die Studie von De Fiori aus dem Jahr 2010, in der erstmalig ausschließlich der Lernerfolg bei Feinnadelpunktionen der Schilddrüse untersucht wurde. De Fiori et al. postulierten, dass ein Punktierender mindestens 200 Punktionen durchgeführt haben muss, damit der Anteil nicht-diagnostischer Präparate bei dem in der Literatur angegebenen Niveau von 4-16 % liegt (De Fiori et al. 2010).

### **1.3 DIE THYREOIDEKTOMIE**

Den Grundstein für die erfolgreiche chirurgische Therapie von Schilddrüsenerkrankungen legten Theodor Billroth (1829-1894) und Emil Theodor Kocher (1841-1917) im späten 19. Jahrhundert. Für seine Arbeit über die Physiologie, Pathologie und Chirurgie der Schilddrüse wurde Kocher im Jahr 1909 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (Hanks 2004). Seitdem hat sich die Schilddrüsenchirurgie zu einer sicheren Methode mit geringem Risiko und guten ästhetischen Ergebnissen entwickelt (Wang 2011).

#### **1.3.1 Präoperative Untersuchung**

Vor jedem Eingriff an der Schilddrüse müssen zusätzlich zur präoperativen Routine einige operationsspezifische Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu gehört

eine Laboruntersuchung, um die Stoffwechsellage des Patienten zu beurteilen sowie die Bestimmung des Kalziumspiegels im Serum (Goretzki et al. 2005). Weiterhin sollte eine Kehlkopfspiegelung zur Beurteilung der Stimmbandbeweglichkeit durchgeführt werden, um eine eventuelle Ausdehnung eines Tumors auf den Kehlkopf zu beurteilen und um vorbestehende Stimmlippenlähmungen von operationsbedingten Schädigungen zu trennen (Randolph und Kamani 2006).

### **1.3.2 Resektionsformen bei Operationen der Schilddrüse**

In der Schilddrüsenchirurgie werden unterschiedliche Eingriffsarten unterschieden. Die Hemithyreoidektomie oder Lobektomie bezeichnet die komplette Entfernung eines Schilddrüsenlappens. Die Thyreoidektomie ist dagegen die komplette Entfernung der Schilddrüse. Als weitere Verfahren sind die subtotale und fast-totale Thyreoidektomie (near-total thyroidectomy) zu nennen. Bei diesen Verfahren bleibt ein Rest Schilddrüsengewebe bestehen, um den Regelkreis der Schilddrüse zu erhalten. Des Weiteren sind in den vergangenen Jahren neue minimalinvasive Operationsverfahren beschrieben worden mit Zugängen über Brust, Hals oder Axilla, welche kosmetische Vorteile bringen und unter dem Namen MIVAT (minimally invasive video assisted thyroidectomy) zusammengefasst werden (Röher und Schulte 2006, Musholt 2011).

### **1.3.3 Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen**

Die häufigsten schwerwiegenden Komplikationen der Thyreoidektomie sind Stimmlippenlähmung, Hypoparathyreoidismus und lokale Hämatome mit Kompressions-symptomatik und nachfolgender Atembehinderung (Dralle 2004, Hermann 2008). Des Weiteren treten passagere Schluckstörungen, Taubheitsgefühle im Bereich des präparierten Hautlappens und Narbenbildungen auf (DGAV 2010). Selten sind hingegen Komplikationen wie Serome, Chylusfisteln, ein Horner-Syndrom oder Verletzungen der Trachea oder des Ösophagus (Wang 2011).

#### **1.3.3.1 Stimmlippenlähmung nach Thyreoidektomie**

Die Stimmlippenlähmung nach Schilddrüseneingriffen kann zu schweren Krankheitsbildern führen (Zielke und Rothmund 2000) und Einfluss auf Lebensqualität und Ar-

beitssituation der Patienten haben (Smith et al. 1998). Einseitige Läsionen können unbemerkt verlaufen oder zu Phonationsstörungen führen, sie werden in der Regel mittels Logopädie behandelt. Doppelseitige Läsionen stellen dahingegen ein dramatisches Krankheitsbild dar und werden unmittelbar nach der Extubation oder im frühen postoperativen Verlauf mit Stridor und Dyspnoe auffällig. Kommt es zu einer ausgeprägten respiratorischen Störung muss die Reintubation und eventuell sogar eine Tracheotomie erfolgen (Zielke und Rothmund 2000).

Standardmäßig gehört zur perioperativen Routine bei Schilddrüseneingriffen daher eine prä- und postoperative Stimmlippenfunktionskontrolle (Zielke und Rothmund 2000). Besondere Bedeutung hat dies, da eine Stimmlippenlähmung nicht zwangsläufig mit einer Veränderung der Stimme einhergeht. 67 % der Patienten mit Stimmlippenlähmung zeigten in der Studie von Randolph und Kamani keine Stimmveränderungen (Randolph und Kamani 2006). Das Risiko einer postoperativen Stimmlippenlähmung durch Verletzung des Nervus laryngeus recurrens (NLR) steigt mit dem Ausmaß der Resektion (Musholt 2011).

#### 1.3.3.2 Hypoparathyreoidismus und Hypokalzämie nach Thyreoidektomie

Der Hypoparathyreoidismus ist neben der Stimmlippenlähmung die häufigste Komplikation nach Eingriffen an der Schilddrüse. Er kann transient, permanent oder intermittierend auftreten. Zu einem transienten oder permanenten Hypoparathyreoidismus kommt es meist durch Manipulation an der Blutversorgung der empfindlichen Nebenschilddrüsen oder durch deren akzidentelle Entfernung (Goltzman 2011). Als Folge des Hypoparathyreoidismus entsteht eine Hypokalzämie, die sich meist in den ersten 24-48 Stunden postoperativ einstellt (Noordzij et al. 2007) und eine große symptomatische Breite besitzt. Die Symptome reichen von milden Formen mit perioraler Taubheit, Parästhesien in Händen und Füßen über Muskelzucken und Krämpfen bis zu schweren Formen mit Karpopedal- und Laryngospasmen, fokalen und generalisierten Krampfanfällen sowie Herzrhythmusstörungen. Weiterhin können auch weniger spezifische Symptome wie Fatigue, Reizbarkeit, Angstzustände oder Depressionen vorkommen (Goltzman 2010). Die Symptome sind nicht direkt anhand des Kalziumspiegels vorhersagbar, da Patienten unterschiedlich auf eine Senkung des Serumkalziums reagieren. Einige Patienten reagieren schon auf geringe Änderungen des Kalziumspiegels, andere tolerieren auch sehr niedrige Kalziumspiegel (Wang 2011). Bei



der Mehrzahl der Patienten mit einer postoperativen Hypokalzämie kommt es innerhalb weniger Monate zu einer Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion mit Normalisierung des Kalziumspiegels. Liegt der Kalziumspiegel nach einem halben Jahr nicht im Normalbereich, ist von einem permanenten Hypoparathyreoidismus auszugehen (Führer et al. 2012). Die Inzidenz von Hypokalzämien nach totaler oder subtotaler Thyreoidektomie liegt nach verschiedenen Studien zwischen 1,6 % und 50 % (Pattou et al. 1998). Die Häufigkeit des Auftretens hängt von der Art der Operation ab und nimmt mit dem Ausmaß der Resektion zu (Grimm und Dralle 2004). Der postoperative Hypoparathyreoidismus stellt eine Komplikation der Thyreoidektomie dar, die nicht nur für den Patienten vital bedrohlich sein kann, sondern auch die Liegedauer und damit die Kosten des Krankenhausaufenthalts deutlich ansteigen lässt (Pattou et al. 1998). Da die Hypokalzämie meist mit Verzögerung auftritt und die operierten Patienten über diesen Zeitraum beobachtet werden müssen, wird die Entlassung verzögert (Noordzij et al. 2007). Es ist daher in den letzten Jahren intensiv nach Indikatoren geforscht worden, mit deren Hilfe das Risiko für eine Hypokalzämie besser einzuschätzen ist und Risikopatienten schneller zu identifizieren sind. Nach Pattou machen folgende Faktoren eine Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion und damit eine Normalisierung des Kalziumspiegels wahrscheinlich: mehr als drei in situ verbliebene Nebenschilddrüsen, ein postoperativer Parathormonspiegel über 12 pg/ml und ein Kalziumspiegel über 2 mmol/l nach einer Woche unter Kalziumsubstitution (Pattou et al. 1998). Noordzij et al. zeigten 2007 in einer Metaanalyse aus neun Studien mit 457 Patienten, dass der postoperative Parathormon-Wert im Vergleich zum präoperativen Parathormon-Wert eine hohe Vorhersagekraft für das Auftreten einer Hypokalzämie hat. So lagen Sensitivität und die Spezifität eines Absinkens des Parathormonspiegels auf unter 65 % des präoperativen Wertes sechs Stunden postoperativ in dieser Metaanalyse bei über 90 %. Eine postoperative Parathormon-Bestimmung könnte zu einer früheren Identifizierung von Hochrisikopatienten führen, um diese noch vor Eintreten einer klinisch manifesten Hypokalzämie medikamentös zu behandeln. Noordzij et al. schlugen sogar eine frühe Entlassung von Niedrigrisikopatienten vor, die geschult werden, sich im Falle von klinischen Symptomen einer Hypokalzämie wieder im Krankenhaus vorzustellen (Noordzij et al. 2007). Bislang hat sich in der Therapie der postoperativen Hypokalzämie kein einheitliches medikamentöses Schema etabliert. Die frühe Gabe von Kalzium und 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (Calcitriol, aktives Vitamin D3) kann das Auftreten von Hypokalzämie-

symptomen reduzieren (Raffaelli et al. 2012). Die Dosierungen und laborchemischen Grenzen zum Einsatz der Schemata unterscheiden sich bislang je nach behandelnder Klinik. Tartaglia et al. zeigten in Ihrer Studie an 417 Patientin, dass die Gabe von 3 x 500 mg Kalzium und 1 µg Calcitriol pro Tag unabhängig von Kalzium und PTH-Bestimmungen mit der geringsten Rate schwerer Hypokalzämien einhergeht (Tartaglia et al. 2005). Wirowski et al. therapierten bei einem PTH-Wert unter 15 pg/ml mit 3 x 1000 mg Kalzium und 2 x 0,5 µg Calcitriol pro Tag (Wirowski et al. 2011). Dasselbe Schema wurde in der Studie von Raffaelli bei Patienten mit einem vier Stunden postoperativ gemessenen PTH-Wert (4h-PTH) unter 10 pg/ml verwendet, da diese Patienten signifikant häufiger laborchemische Hypokalzämien aufwiesen und häufiger Symptome zeigten als solche mit einem PTH-Wert > 10 pg/ml. Weiterhin bestimmten Raffaelli et al. bei allen Patienten den Serumkalziumspiegel und schlugen folgendes Schema vor: Patienten mit einem 4h-PTH > 10 pg/ml und einem normalen Serumkalziumspiegel erhielten keine Substitutionstherapie, Patienten mit einem 4h-PTH > 10 pg/ml und einer laborchemischen Hypokalzämie erhielten nur eine orale Kalziumsubstitution und Patienten mit 4h-PTH unterhalb der Grenze von 10 pg/ml erhielten Kalzium und Calcitriol (Raffaelli et al. 2012). Ähnliche Schemata mit der Grenze von 10 pg/ml, unter der sowohl Kalzium als auch Calcitriol substituiert werden sollten, finden sich in den Studien von Youngwirth und Lombardi (Youngwirth et al. 2010, Lombardi et al. 2004)

#### **1.4 FRAGESTELLUNG**

Wie oben dargestellt, ist die Feinnadelpunktion in der Diagnostik von Schilddrüsenveränderungen von zentraler Bedeutung, insbesondere bei der Differenzierung von malignen und benignen Erkrankungen. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) waren mehrere Abteilungen an Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen beteiligt. Die Diagnostik wurde von der III. Medizinischen Klinik in der Sektion Endokrinologie und von der Klinik für Nuklearmedizin durchgeführt, Operationen von der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie sowie der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Die postoperative Nachsorge wurde in der Sektion Endokrinologie der III. Medizinischen Klinik und den beiden operierenden Abteilungen durchgeführt. Ein Ziel dieser Arbeit war die Prüfung der Qualität der diagnostischen Feinnadelpunktion im Vergleich mit den Qualitätsangaben in der internationalen Lite-

ratur. Als Qualitätskriterium wurde die Übereinstimmung des zytologischen Befundes der Feinnadelpunktion mit dem histologischen Befund des Operationspräparates als „Goldstandard“ definiert und in Form von Sensitivität und Spezifität ausgedrückt. Weiterhin sollte ermittelt werden, ob sich die Qualität der Feinnadelpunktionen in den verschiedenen durchführenden Abteilungen und unter den einzelnen Ärzten unterscheidet und, ob die Qualität in Abhängigkeit von der Punktionshäufigkeit steigt (Lerneffekt).

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand im Qualitätsvergleich der beiden operierenden Abteilungen Allgemeinchirurgie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde hinsichtlich der Komplikation Stimmlippenlähmung und die Herausarbeitung der Unterschiede in Abhängigkeit von den Operationsverfahren.

Das dritte Ziel dieser Arbeit bestand im Vergleich der mit der postoperativen Nachbetreuung betrauten Abteilungen Endokrinologie, Allgemeinchirurgie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Zum Vergleich wurden das Monitoring der Kalzium- und Parathormonspiegel sowie die Therapie von postoperativen Hypokalzämien ausgewertet.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 DATENERHEBUNG**

Die Erfassung der Patienten erfolgte in der Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf anhand der Pathologiebefunde. Es wurden mit Hilfe des Programms Swisslab solche Pathologiebefunde herausgesucht, welche unter dem Suchbegriff „Schilddrüse“ aufzufinden waren. Dabei wurden nur Befunde von Patienten berücksichtigt, welche vom 06.01.2009 bis zum 16.12.2011 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf punktiert und/oder operiert wurden. Patienten, bei denen nicht die Schilddrüse sondern z.B. eine Halszyste das Punktionsziel war, blieben unberücksichtigt, auch wenn Schilddrüsenzellen im zytologischen Präparat vorhanden waren. Bei den operierten Patienten wurden nur solche berücksichtigt, die primär an der Schilddrüse operiert worden ist. Patienten, bei denen Schilddrüsengewebe nur als Resektatrand aufgeführt wurde, wurden ausgeschlossen. Die so selektierten Patienten wurden pseudonymisiert in eine Microsoft-Excel-Tabelle übernommen. Die Erfassung der krankheitsspezifischen Daten erfolgte aus den elektronischen Krankenakten der Programme Soarian Clinicals und MCS Isynet.

### **2.2 PATIENTENKOLLEKTIV**

Das untersuchte Kollektiv umfasste 540 Patienten, die im Zeitraum vom 06.01.2009 bis zum 16.12.2011 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf an der Schilddrüse punktiert und/oder operiert wurden. Allen punktierten Patienten war Material für eine zytologische, allen operierten Patienten Material für eine histologische Untersuchung entnommen worden. Die punktierten Patienten waren von ambulant behandelnden Ärzten ins UKE überwiesen worden oder stellten sich direkt ohne Überweisung in den Ambulanzen der Endokrinologie oder der Nuklearmedizin vor. Weiterhin wurden in der Endokrinologie Patienten punktiert, die zuvor im Rahmen einer Screeninguntersuchung im „Thyromobil“ untersucht worden waren und einen sonographisch auffälligen Befund aufwiesen. Das Thyromobil war ein mobiler Untersuchungsraum mit Ultraschallgerät. Es stand Passanten an mehreren Terminen an öffentlichen Standorten in der Stadt Hamburg für eine kostenlose Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse zur Verfügung. Die operierten Patienten waren von niedergelassenen Ärzten oder von den Ambulanzen der punktierenden Abteilungen an die operierenden Abteilungen überwiesen worden. Das Kollektiv wurde für die verschiedenen Fragestellungen

in Gruppen aufgeteilt. Die genauere Beschreibung der Gruppen erfolgt im Zusammenhang mit der Methodik der jeweiligen Fragestellung.

## **2.3 SCHILDDRÜSEN PUNKTIONEN**

### **2.3.1 Durchführung der Feinnadelpunktionen**

Alle Punktionen wurden unter sonographischer Kontrolle durchgeführt. In der Endokrinologie wurde ein Ultraschallgerät der Marke Philips, Modell HD7 XE, mit einem 12 MHz Schallkopf, in der Nuklearmedizin ein Gerät der Marke GE, Modell Logiq P6, mit einem 12 MHz Schallkopf verwendet. Zur Feinnadelpunktion verwendete die Endokrinologie 21 G Nadeln (0,8x50 mm) und 10 ml Spritzen, die in ein Nadelhaltersystem eingespannt wurden, bei dem sich durch Zug am Griff ein Unterdruck erzeugen ließ. Bei jeder Punktion wurde fächerförmig in verschiedenen Ebenen punktiert und pro Punktion jeweils vier Ausstriche erstellt. Die Präparate wurden nach Lufttrocknung mit Ethanol 96 % fixiert und an die Zytologie gesandt. Zwei Ärzte führten die Punktionen gemeinsam durch, wobei der eine Arzt den Schallkopf führte, während der andere die Punktion durchführte.

Die Nuklearmedizin verwendete 21 G Nadeln, 20 ml Spritzen und das Punktionssystem Cameco. Die Punktionen wurden ebenfalls von zwei Ärzten gemeinsam durchgeführt, wobei einer den Schallkopf hielt und die Haut spannte und der zweite die Punktion durchführte. Je nach Menge des Materials wurden mindestens vier Ausstriche angefertigt. Die Präparate wurden nach Lufttrocknung in Ethanol 99 % fixiert.

### **2.3.2 Zytologie und Histologie – Kategorisierungen**

#### **2.3.2.1 Zytologische Benennungen**

Die Präparate wurden von der Zytologie des pathologischen Instituts im UKE beurteilt. Für jedes Präparat wurde ein Befundbogen ausgefüllt mit Angabe der Auswertbarkeit des Präparats und Angabe der Diagnose - ggf. der Aussage, dass keine Diagnose möglich sei. Die Auswertbarkeit jedes Präparats stuften die Zytologen ein in: repräsentativ, grenzwertig-repräsentativ oder nicht-repräsentativ. Die Ausstriche wurden im Verlauf des Untersuchungszeitraums nicht von einem einzelnen sondern von verschiedenen Zytologen untersucht. Dies hatte bei den Diagnosen eine große Formulierungsvielfalt zur Folge. Die zytologischen Diagnosen wurden deshalb für Teile

der Auswertung, in Anlehnung an die Kategorien der AACE/ETA/AME 2010, in die Kategorien Nicht-diagnostisch, Benigne, Dignität unklar, Verdacht auf (V.a.) Malignität und Maligne eingeordnet. Zur Illustration der Formulierungsvielfalt wurden einige Formulierungen exemplarisch in Tabelle 2 zusammengestellt.

In drei Fällen konnte den Akten kein zytologischer Befund entnommen werden. 525 Präparate erhielten eine einzige Diagnose, zwei erhielten zwei Diagnosen. In diesen beiden Fällen war die zweite Diagnose eine Hashimoto-Thyreoiditis. Diese beiden Zweitdiagnosen wurden zugunsten der Erstdiagnose nicht beachtet.

Vier Präparate erhielten die Einteilung „kein Anhalt für Malignität“, obwohl sie als nicht-repräsentativ eingestuft wurden. Diese inkonsistenten Angaben wurden eingeordnet in nicht-diagnostisch.

Kategorien für die Auswertung	Wortlaut der Diagnosen im Zytologiebericht
<b>Nicht-diagnostisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einzelne unauffällige Thyreozyten</li> <li>• Ganz vereinzelt unauffällige Thyreozyten</li> <li>• Keine Thyreozyten</li> <li>• Thyreozytenaggregate ohne eindeutige Atypien, grenzwertig-repräsentatives Material</li> <li>• Vereinzelte Thyreozyten</li> <li>• Zellarm/Blutreich</li> </ul>
<b>Benigne Veränderung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eingeblutete Zyste</li> <li>• Kein Anhalt für Malignität</li> <li>• Kolloidale Schilddrüsenzyste</li> <li>• Kolloidaler Schilddrüsenknoten</li> <li>• Schilddrüsengewebe</li> <li>• Schokoladenzyste</li> </ul>
<b>Dignität unklar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypische Zellen</li> <li>• Keine eindeutigen Malignitätszeichen</li> <li>• Nachweis auffälliger Thyreozyten</li> </ul>
<b>V.a. Malignität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdacht auf anaplastisches Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Verdacht auf papilläres Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>
<b>Maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• follikuläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom</li> <li>• Manifestation eines Plasmozytoms</li> <li>• medulläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Metastase eines Nierenzellkarzinoms</li> <li>• papilläres Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>

**Tabelle 2: Eingruppierung der zytologischen Diagnosen am UKE in die zytologischen Diagnosegruppen nach AACE/AME/ETA - exemplarische Formulierungen**

### 2.3.2.2 Histologische Benennungen

Die histologische Beurteilung des eingesandten Materials nahm die Pathologie des UKE vor. Die histologischen Diagnosen wurden zur Auswertung in die Kategorien Benigne und Maligne eingeteilt. Exemplarische Formulierungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Kategorie	Zusammengefasste Diagnosen im Wortlaut
<b>Benigne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schilddrüsengewebe</li> <li>• Schilddrüsenknoten</li> <li>• Schilddrüsenknoten mit zystischen Anteilen</li> <li>• Schilddrüsenknoten mit geringer multifokaler endokriner Aktivitätssteigerung</li> <li>• Geringe chronisch lymphozytäre Thyreoiditis</li> <li>• Veränderung passend zu Amiodarontherapie</li> <li>• Mikrofollikuläre Adenome</li> <li>• Morbus Basedow</li> </ul>
<b>Maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papilläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Papilläres Mikrokarzinom</li> <li>• Multifokale papilläre Mikrokarzinome</li> <li>• Multilokuläres papilläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Mikroinvasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Minimalinvasives follikuläres Karzinom</li> <li>• Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>

**Tabelle 3: Eingruppierung der Diagnosen im Wortlaut in die histologischen Diagnosegruppen - exemplarische Formulierungen**

### 2.3.2.3 Dichotomisierung für statistische Zwecke

- *Kategorien Maligne/Benigne*

Um die Qualität der Feinnadelpunktion anhand von Sensitivität und Spezifität beurteilen zu können, wurde eine Dichotomisierung der zytologischen und histologischen Diagnosen in die Kategorien Maligne und Benigne vorgenommen werden (Tabelle 4). Der Kategorie Maligne wurden auch alle Patienten mit einem Präparat zugeordnet, welches mit der Diagnose V.a. Malignität oder der Diagnose Dignität unklar, weil die dazugehörigen Patienten klinisch, oder aus sonstigen Gründen, als operationsbedürftig eingestuft worden waren.

Dichotomisierte Kategorie	Zytologische Kategorie
Benigne	Benigne
Maligne	Maligne V.a. Malignität Dignität unklar

**Tabelle 4: Dichotomisierung der zytologischen Kategorien in maligne und benigne Diagnosen.**

- *Kategorien Diagnostisch/Nicht-diagnostisch*

Die Kategorien Benigne, Dignität unklar, V.a. Malignität und Maligne wurden zur Kategorie Diagnostisch zusammengefasst. Diese wurde bei der Auswertung der Kategorie Nicht-diagnostisch gegenübergestellt (Tabelle 5).

Dichotomisierte Kategorie	Zytologische Kategorie
Diagnostisch	Maligne V.a. Malignität Dignität unklar Benigne
Nicht-diagnostisch	Nicht-diagnostisch

**Tabelle 5: Dichotomisierung der zytologischen Kategorien in diagnostische und nicht-diagnostische Präparate**

- *Kategorien Sichere Diagnose/Unsichere Diagnose*

Zu weiteren Auswertungszwecken wurden die diagnostischen Präparate in solche mit einer sicheren zytologischen Diagnose und solche mit einer unsicheren zytologischen Diagnose eingeteilt (Tabelle 6).



Dichotomisierte Kategorie	Zytologische Kategorie
Sichere zytologische Diagnose	Benigne Maligne
Unsichere zytologische Diagnose	Dignität unklar V.a. Malignität

**Tabelle 6: Dichotomisierung der zytologischen Kategorien in sichere und unsichere Diagnosen**

### **2.3.3 Punktierende Fachabteilungen**

Am UKE führten im untersuchten Zeitraum die Abteilung für Endokrinologie der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik und die Klinik für Nuklearmedizin Schilddrüsenpunktionen durch. Verglichen wurden alle 318 vom 01.01.2011 bis 16.11.2011 konsekutiv durchgeführten Punktionen. Diese Gruppe wurde verwendet, um den Einfluss der Abteilung auf die Qualität der Feinnadelpunktion zu untersuchen.

### **2.3.4 Punktierende Ärzte**

Um die einzelnen Ärzte als Einflussfaktoren auf die Qualität der Feinnadelpunktion darzustellen, wurden die Daten derselben Gruppe verwendet wie für die punktierenden Abteilungen. Es wurden die Erfolgsraten der Ärzte A, B, C und E verglichen. Arzt A und Arzt B gehörten der Endokrinologie an, Arzt C und Arzt E der Nuklearmedizin. Arzt D und Arzt F wurden bei der Auswertung vernachlässigt, da sie jeweils nur eine respektive zwei Punktionen durchführten.

Der Vergleich der Abteilungen und der einzelnen Ärzte bezüglich des Erfolgs einer Feinnadelpunktion der Schilddrüse erfolgte über zwei Parameter. In einer ersten Auswertung wurden die Ärzte nach der UKE-internen Einteilung der Repräsentativität des Materials verglichen. Es wurde bewertet, ob das von ihnen eingesandte Material vom Zytologen als repräsentativ, grenzwertig-repräsentativ oder nicht-repräsentativ bewertet worden war. In einer zweiten Auswertung wurden die Abteilungen und Ärzte anhand der Anteile an diagnostischen Feinnadelpunktionen verglichen.

### **2.3.5 Lernerfolg bei Feinnadelpunktionen der Schilddrüse**

Als weiterer Einflussfaktor auf die Qualität der Feinnadelpunktion wurde der Lernerfolg bei Schilddrüsenpunktionen untersucht. Dafür wurde exemplarisch Arzt B über drei aufeinanderfolgende Jahre, vom 20.02.2009 bis zum 28.10.2011, betrachtet. In dieser Zeit führte Arzt B 353 Punktionen durch. Die Beurteilung des Lernerfolgs bei Feinnadelpunktion der Schilddrüse erfolgte einerseits anhand der Repräsentativität des Materials. Die Kategorien nicht-repräsentativ und grenzwertig-repräsentativ wurden hierfür zur Kategorie nicht-repräsentativ zusammengefasst und der Kategorie repräsentativ gegenübergestellt. Eine zweite Auswertung erfolgte über die Variablen diagnostisch und nicht-diagnostisch. Die Punktionen wurden in zeitlicher Reihenfolge zu Gruppen mit jeweils 50 Punktionen zusammengefasst.

### **2.3.6 Untersuchung des diagnostischen Zugewinns durch Wiederholung der Punktion bei nicht-diagnostischer Erstpunktion**

Es wurde erfasst, ob nach der Feinnadelpunktion eine Empfehlung für das weitere Procedere ausgesprochen wurde. Hierbei wurden nur die schriftlich festgehaltenen Empfehlungen berücksichtigt.

## **2.4 SCHILDDRÜSENOPERATIONEN**

### **2.4.1 Operierende Fachabteilungen**

Im beobachteten Zeitraum wurden 184 Operationen durchgeführt. Die Operationen führten die Chirurgen der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde) und die Chirurgen der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie (Allgemeinchirurgie) durch. Von den 184 durchgeführten Operationen entfielen 57,6 % auf die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (n = 106) und 42,4 % auf die Allgemeinchirurgie (n = 78) (Tabelle 7).

		Anzahl n	Prozent
<b>Operierende Abteilung</b>	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	106	57,6
	Allgemeinchirurgie	78	42,4
	Gesamt	184	100,0

**Tabelle 7: Verteilung der 184 operierten Patienten auf die operierenden Abteilungen**

### **2.4.2 Präoperative Diagnosen**

Die präoperativen Diagnosen wurden anhand der zytologischen Einteilung in Nicht-diagnostisch, Benigne, Dignität unklar, V.a. Malignität und Maligne kategorisiert.

### **2.4.3 Operationsverfahren**

Die Operationsverfahren wurden den Operationsberichten entnommen. Durchgeführt wurden 39 Hemithyreoidectomien, 132 totale Thyreoidectomien mit und ohne Parathyreoidectomie und zwei subtotale Thyreoidectomien. Die zehn Rest-, Nach- oder Teilresektionen sowie Revisionsoperationen wurden zur Auswertung unter der Kategorie „Andere Operationsverfahren“ subsumiert. Erfasst wurde auch, ob eine Lymphknotendisektion (neck dissection) stattfand. In einem Fall konnte den Akten das Operationsverfahren nicht entnommen werden. In 168 Fällen handelte es sich um eine Erstoperationen, in acht Fällen um eine Zweitoperation (Tabelle 8).

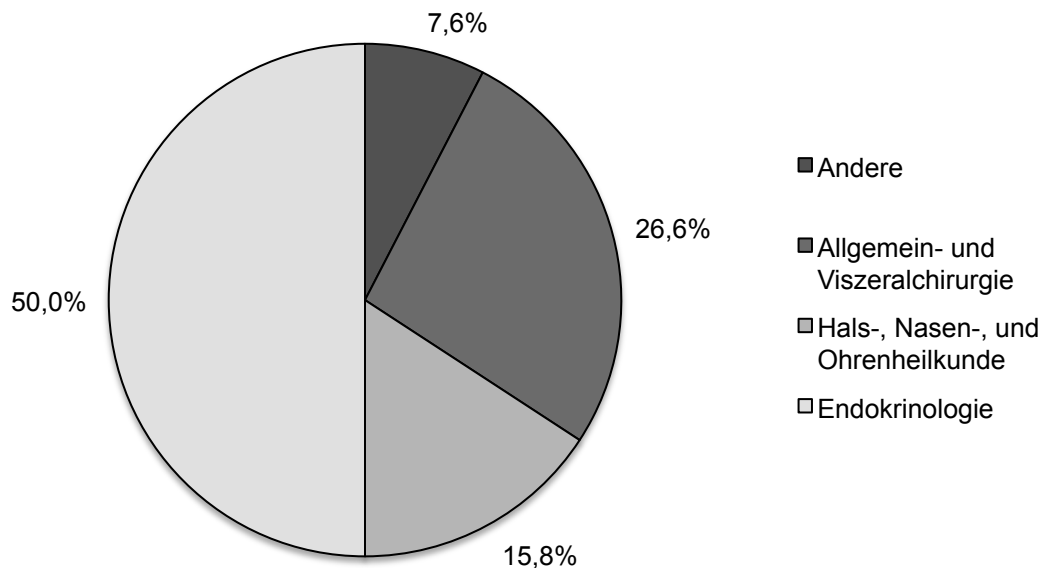
	Anzahl der Patienten n (%)	Kumulierte Anzahl der Operationen
<b>1 Operation</b>	168 (95,5 %)	168
<b>2 Operationen</b>	8 (4,5 %)	16
<b>Summe</b>	176 (100 %)	184

**Tabelle 8: Anzahl der Patienten, die ein- oder mehrfach operiert wurden und Anzahl der Operationen**

### **2.4.4 Postoperative stationäre Betreuung**

Die unmittelbar postoperative stationäre Betreuung der Patienten übernahmen Endokrinologie, Allgemeinchirurgie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Sofern die postoperative Versorgung in keiner der drei genannten Abteilungen stattfand, wurde dies mit

„Andere“ kodiert. Die Kategorie „Andere“ blieb aufgrund der Vielfalt der hier vertretenen Abteilungen - und damit geringen Fallzahlen - in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich Auswertung und Interpretation unberücksichtigt (Abbildung 1). Die Auswertung berücksichtigt die 170 in der Endokrinologie, in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und in der Allgemeinchirurgie postoperativ betreuten Patienten.



**Abbildung 1: Verteilung der operierten Patienten auf die postoperativ betreuenden Abteilungen**

Die Allgemeinchirurgie versorgte den Großteil der in ihrer eigenen Abteilung operierten Patienten postoperativ selbst, die Ärzte der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde nur einen geringen Teil (Tabelle 9).

		Operierende Abteilung	
		Allgemeinchirurgie n (%)	Hals-Nasen- Ohrenheilkunde n (%)
Postoperativ betreuende Abteilung	Endokrinologie	15 (19,2)	77 (72,6)
	Hals-Nasen- Ohrenheilkunde	1 (1,3)	28 (26,4)
	Allgemeinchirurgie	49 (62,8)	0 (0)
	Andere	13 (16,7)	1 (0,9)

**Tabelle 9: Verteilung der Patienten auf die postoperativen Abteilungen nach operierender Abteilung**

Patienten mit Neck dissection betreute die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in 82,4 % postoperativ selbst, die Allgemeinchirurgie in 75 %.

In allen berücksichtigten Fällen fand die postoperative Wundversorgung durch die operierende Fachabteilung statt.

### **2.4.5 Komplikationen nach Schilddrüsenoperation**

#### **2.4.5.1 Stimm lippenlähmung**

Um die Häufigkeit des Auftretens einer Stimmlippenlähmung durch eine Recurrensparese zu beurteilen, wurden prä- und postoperative laryngoskopische Befunde verglichen.

#### **2.4.5.2 Hypokalzämie und Hypoparathyreoidismus**

Um eine der beiden häufigsten Komplikationen nach Schilddrüsenoperation, den mit einer Hypokalzämie einhergehenden Hypoparathyreoidismus, zu untersuchen, wurden die Laborwerte für Kalzium (Normwert: 2,13-2,63 mmol/l) und PTH (Normwert > 22 pg/ml) erhoben. Den Laborblättern wurde jeweils ein unmittelbar postoperativer Wert, d.h. bis zu zwei Tagen postoperativ, und der Wert bei Entlassung, d.h. bis zu zwei Tage vor der Entlassung, entnommen. Als Grenzwert für eine schwere Hypokalzämie wurde ein Kalziumwert < 1,9 mmol/l definiert. Aus den Visitennotizen in der elektronischen Patientenakte ließ sich entnehmen, ob eine Hypokalzämie therapiert wurde und welche Präparate zur Behandlung Verwendung fanden.

## **2.5 DATENANALYSE**

Die Daten wurden in Zusammenarbeit mit den Statistikern des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE mit dem Programm R, dem Statistikprogramm SPSS 20.0 für Mac und Microsoft Excel ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt.

## **2.6 LITERATURRECHERCHE**

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der Datenbank OVID/Medline der Ärztlichen Zentralbibliothek Hamburg unter den Stichworten: „Thyroid puncture“, „Fine-needle

aspiration biopsy of the thyroid“, „Learning-curve“, „Thyroidectomy and Postoperative Complications“, „Vocal Cord Paralysis“.

Weitere Artikel wurden im Schneeballsystem durch Verwendung des Literaturverzeichnisses der Publikationen gefunden.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 SCHILDDRÜSEN-PUNKTIONEN

##### 3.1.1 Zytologische und histologische Ergebnisse

###### 3.1.1.1 Häufigkeit der zytologischen Diagnosen

Insgesamt wurden über den gesamten Erhebungszeitraum 610 Punktionen durchgeführt. In 0,5 % (n = 3) fand sich keine Angabe zur zytologischen Diagnose. Unter den 607 verbleibenden Punktionen wurden 86,8 % als diagnostisch beurteilt (n = 527), 13,2 % fielen in die Kategorie nicht-diagnostisch (n = 80) (Tabelle 10).

		Fälle	
		n	%
<b>Zytologische Diagnosen</b>	Nicht-diagnostisch	80	13,2
	Benigne - knotige Veränderungen (n = 300) - entzündliche Veränderungen (n = 27) - kein Anhalt für Malignität, nicht näher bezeichnet (n = 134)	461	75,9
	Dignität unklar	40	6,6
	V.a. Malignität	9	1,5
	Maligne Läsion - papilläres Schilddrüsenkarzinom (n = 8) - follikuläres Schilddrüsenkarzinom (n = 1) - medulläres Schilddrüsenkarzinom (n = 2) - anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (n = 1) - nicht näher bezeichnet (n = 1) - andere Entitäten (1 neuroendokrines Karzinom, 1 Manifestation eines Plasmozytoms, je 1 Metastase eines Nierenzellkarzinoms und eines Plattenepithelkarzinoms) (n = 4)	17	2,8
<b>Gesamt</b>	<b>607</b>	<b>100,0</b>	

**Tabelle 10: Häufigkeit zytologischer Diagnosen unter den 607 Schilddrüsenpunktionen**

###### 3.1.1.2 Häufigkeit der histologischen Diagnosen

Für alle 184 Operationen, die im Erhebungszeitraum durchgeführt wurden, lag ein histologisches Ergebnis vor. In 72,8 % lag eine benigne (n = 134), in 27,2 % eine maligne Veränderung (n = 50) der Schilddrüse vor (Tabelle 11).

		Anzahl	
		n	%
<b>Histologische Diagnosen</b>	papilläres Schilddrüsenkarzinom	27	14,7
	follikuläres Schilddrüsenkarzinom	8	4,3
	medulläres Schilddrüsenkarzinom	3	1,6
	undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom	7	3,8
	maligne-nicht näher bezeichnet	1	0,5
	maligne-extrathyreoidale Malignome	4	2,2
	benigne-Knoten (solide)	62	33,7
	benigne-Adenom	36	19,6
	M. Hashimoto	7	3,8
	M. Basedow	15	8,2
	kein Anhalt für Malignität	14	7,6
<b>Gesamt</b>	<b>184</b>	<b>100,0</b>	

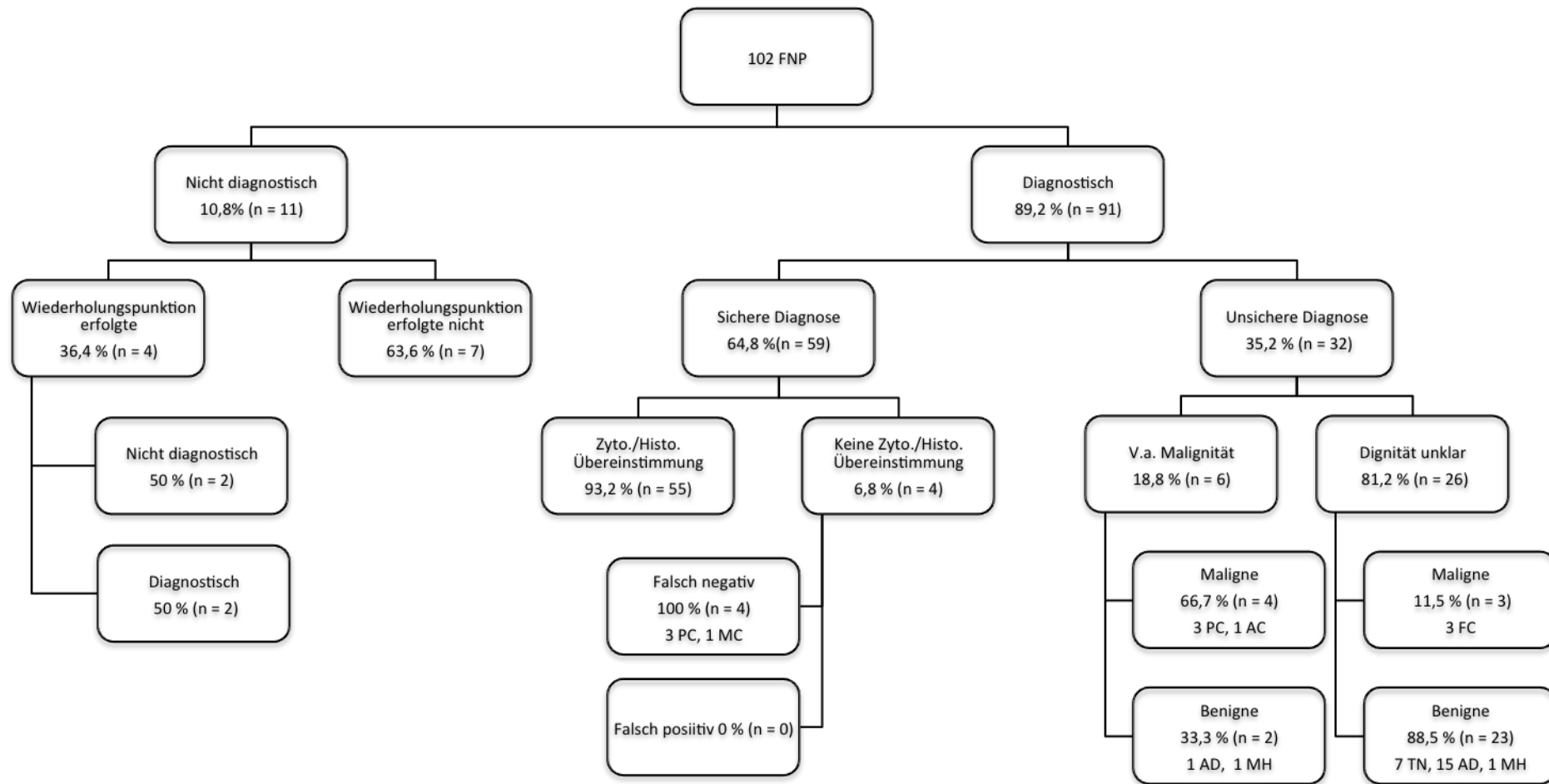
**Tabelle 11: Häufigkeit der histologischen Diagnosen unter den 184 operierten Patienten**

### 3.1.1.3 Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktion am UKE

Im Zeitraum vom 08.05.2009 bis zum 16.12.2011 wurden 102 Patienten am UKE punktiert und anschließend operiert. Es lagen damit 102 zytologische Diagnosen vor, die mit einer histologischen Diagnose verglichen werden konnten. Diese Anzahl wich von der Gesamtsumme der Schilddrüsenoperationen ab, da am UKE auch Patienten operiert wurden, die zuvor außerhalb des UKE punktiert worden sind.

Abbildung 2 stellt, angelehnt an die Darstellung von Bakhos et al. aus dem Jahr 2000, die Beziehung zwischen Zytologie und Histologie dar.





PC Papilläres Karzinom, FC Follikuläres Karzinom, MC Medulläres Karzinom, AC Anaplastisches Karzinom, TN Thyreoidea nodosa, AD Autonomes Adenom, MT Morbus Hashimoto, MB Morbus Basedow, kAfM kein Anhalt für Malignität

**Abbildung 2: Korrelation zwischen zytologischer und histologischer Diagnose bei den 102 punktierten und anschließend operierten Patienten [modifiziert nach Bakhos et al. 2000]**

### 3.1.1.4 Übereinstimmung der sicheren zytologischen Diagnosen mit den histologischen Diagnosen

Unter den 102 zytologischen Präparaten gab es 89,2 % diagnostische Präparate (n = 91). Diese 91 Präparate wurden in solche mit einer sicheren zytologischen Diagnose (benigne oder maligne) und solche mit einer unsicheren zytologischen Diagnose eingeteilt (V.a. Malignität, Diagnose unklar). Dieser Einteilung zufolge gab es unter den 91 diagnostischen Präparaten 64,8 % mit einer sicheren zytologischen Diagnose (n = 59) und 35,2 % mit einer unsicheren Diagnose (n = 32) (Abbildung 2). Berücksichtigte man ausschließlich diese diagnostischen Präparate mit einer sicheren zytologischen Diagnose - also benigne oder maligne - stimmten Zytologie und Histologie in 93,2 % überein. Bei 6,8 % der Präparate mit einer sicheren zytologischen Diagnose lag eine Fehldiagnose vor, es handelte sich ausschließlich um falsch negativ beurteilte Präparate (Tabelle 12).

		Histologische Diagnose		Gesamt (n)
		Maligne (n)	Benigne (n)	
Sichere zytologische Diagnose	Maligne (n)	9	0	9
	Benigne (n)	4	46	50
Gesamt (n)		13	46	59

**Tabelle 12: Übereinstimmung zwischen sicheren zytologischen Diagnosen und histologischen Diagnosen.**

Somit ergaben sich für die diagnostischen Präparate mit einer sicheren zytologischen Diagnose eine Sensitivität von 69,2 %, eine Spezifität von 100 %, ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 100 % und ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 92 % (Tabelle 13).

Sensitivität	69,2 %
Spezifität	100 %
PPV	100 %
NPV	92 %
FPV	0 %
FNV	6,8%

PPV positiver prädiktiver Wert, NPV negativer prädiktiver Wert, FNV falsch negativer Wert, FPV falsch positiver Wert

**Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, falsch positive und falsch negative Anteile der 59 als sicher beurteilten zytologischen Diagnosen**

### 3.1.1.5 Übereinstimmung aller 91 zytologisch diagnostischen Ergebnisse mit den histologischen Diagnosen

Berücksichtigte man sowohl die Präparate mit einer sicheren als auch solche mit einer nicht sicheren zytologischen Diagnose, so waren alle Präparate hinzu zu rechnen, bei denen sich der Pathologe nicht festlegen konnte, d.h. auch Präparate mit den zytologischen Diagnosen Dignität unklar und V.a. Malignität. Um die Sensitivität, die Spezifität, den positiven und den negativen prädiktiven Wert der Feinnadelpunktion zu errechnen, wurden diese Präparate mit den als zytologisch maligne befundenen Präparaten zusammengefasst und den zytologisch benignen Präparaten gegenübergestellt. Hieraus ergaben sich die Angaben der Tabelle 14.

		Histologische Diagnose		Gesamt (n)
		Maligne (n)	Benigne (n)	
Zytologische Diagnose	Maligne (n)	16	25	41
	Benigne (n)	4	46	50
Gesamt (n)		20	71	91

**Tabelle 14: Übereinstimmung zwischen zytologischen und histologischen Diagnosen aller 91 zytologisch diagnostischen Präparate**

Aus dieser Darstellung wurden die Sensitivität, die Spezifität, der positive und der negative prädiktive Wert sowie die Anteile falsch positiver und falsche negativer Ergebnisse der Feinnadelpunktion errechnet (Tabelle 15).

Sensitivität	80 %
Spezifität	64,8 %
PPV	39%
NPV	92 %
FPV	27,5 %
FNV	4,4 %

PPV positiver prädiktiver Wert, NPV negativer prädiktiver Wert, FNV falsch negativer Wert, FPV falsch positiver Wert

**Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Anteile falsch positiver und negativer Ergebnisse aller 91 zytologisch diagnostischen Diagnosen, welche mit einer histologischen Diagnose verglichen werden konnten**

### 3.1.1.6 Mehrdeutigkeiten und Widersprüche in der Nomenklatur

Alle in der Pathologie des UKE beurteilten Präparate erhielten eine Beurteilung der Qualität des Präparats. Diese war 3-stufig, das Präparat wurde als repräsentativ, grenzwertig-repräsentativ oder nicht-repräsentativ beurteilt. Repräsentativität und assoziierte Diagnose waren jedoch oftmals nicht plausibel. Von insgesamt 606 Präparaten wurden 21,8 % als grenzwertig-repräsentativ angesehen. 56 % aller als grenzwertig-repräsentativ bewerteten Präparate erhielten dennoch eine Diagnose ohne einschränkenden Hinweis. In vier Fällen wurde sogar eine Diagnose gestellt, obwohl die Beurteilung der Präparate nicht-repräsentativ lautete (Tabelle 16).

		Diagnosestellung	
		Ja n (%)	Nein n (%)
Zytologische Beurteilung der Repräsentativität	Nicht-repräsentativ	4 (18 %)	18 (82 %)
	Grenzwertig- repräsentativ	74 (56 %)	58 (44 %)
	Repräsentativ	452 (100 %)	0 (0 %)

**Tabelle 16: Anteile der Diagnosestellungen in den Kategorien repräsentativ, grenzwertig-repräsentativ und nicht-repräsentativ**

### 3.1.2 Einflussfaktoren auf die Qualität der Feinnadelpunktionen

Als Maßstab für den Einfluss der Fachabteilungen und der einzelnen Ärzte auf die Qualität der Feinnadelpunktionen wurden verwendet:

- die UKE-interne Einordnung des Präparats durch den Zytologen in die Kategorien
  - repräsentativ
  - grenzwertig-repräsentativ und
  - nicht-repräsentativ (Repräsentativität) und
- die für diese Arbeit erstellte Einteilung der Präparate in
  - diagnostisch und
  - nicht-diagnostisch,

durch den Verfasser der Arbeit, in Anlehnung an die internationale Einteilung der AACE/AME/ETA 2010. Im Folgenden finden sich die Ergebnisse.

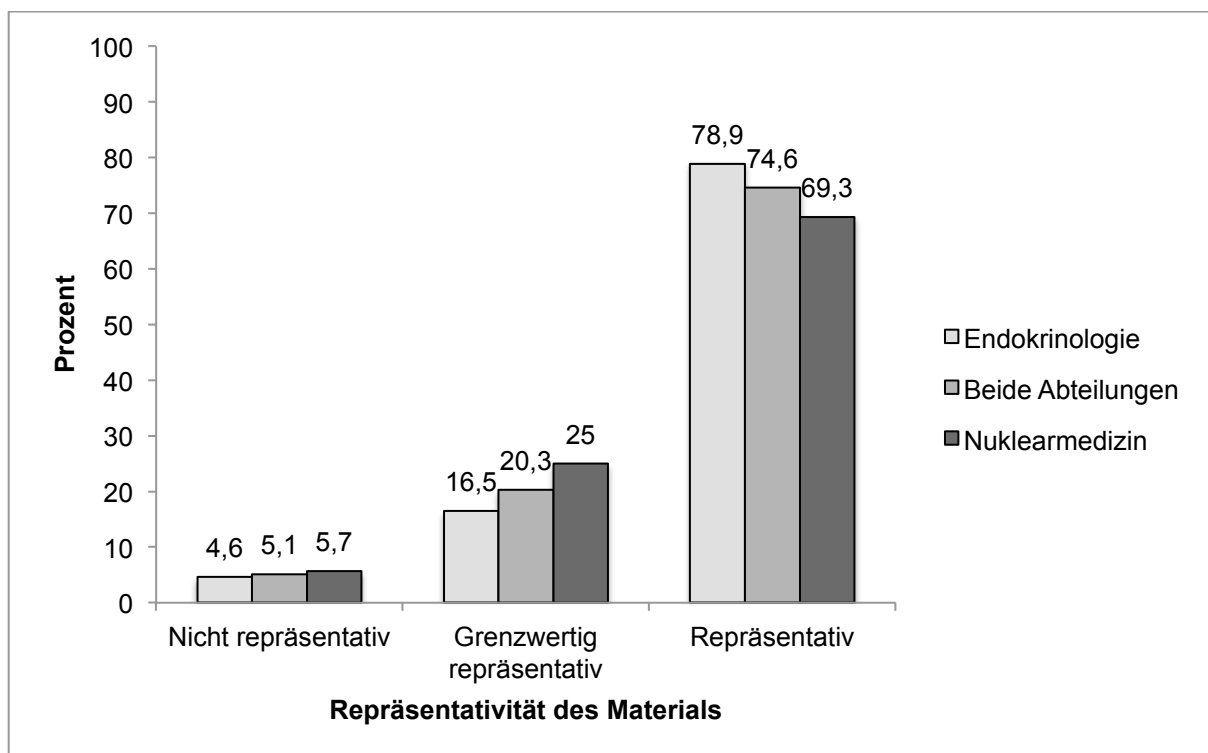
### 3.1.2.1 Punktierende Fachabteilungen

Punktierende Fachabteilungen am UKE waren die Abteilung für Endokrinologie und die Abteilung für Nuklearmedizin. Diese Abteilungen führten vom 1.1.2011 bis 16.11.2011 318 Punktionen durch. Die 318 Punktionen verteilten sich mit 55,7 % auf die Endokrinologie (n = 177) und 44,3 % auf die Nuklearmedizin (n = 141).

- *Auswertung anhand der Repräsentativität des Materials*

Beide Abteilungen zusammen hatten einen Anteil repräsentativer Punktionen von 74,6 %. Die Anteile der als grenzwertig-repräsentativ und nicht-repräsentativ bewerteten Materialien lagen bei 20,3 % respektive 5,1 %.

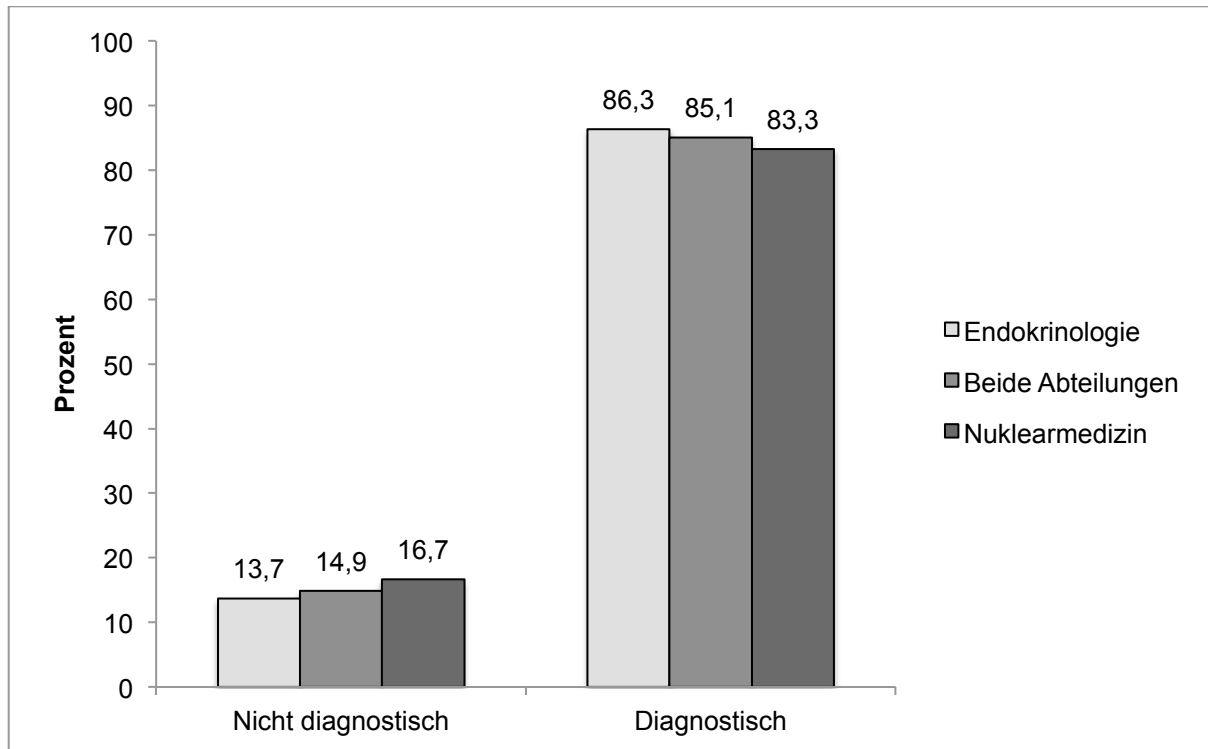
Die Endokrinologie wies mit 78,9 % einen höheren Anteil repräsentativer Punktionen auf als die Nuklearmedizin mit 69,3 %. Die Anteile nicht-repräsentativer Punktionen waren in der Endokrinologie und der Nuklearmedizin vergleichbar und lagen bei 4,6 % respektive 5,7 % (Abbildung 3). Der Unterschied zwischen den Abteilungen in Bezug auf die Repräsentativität des Punktionsmaterials war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,14$  im Chi-Quadrat-Test).



**Abbildung 3: Häufigkeiten der unterschiedlichen Kategorien der Repräsentativität des zytologischen Materials der Feinnadelpunktion in Endokrinologie und Nuklearmedizin**

- *Auswertung anhand der Einteilung Diagnostisch/Nicht-diagnostisch*

Insgesamt erwiesen sich 85,1 % der Präparate als diagnostisch und 14,9 % als nicht-diagnostisch. In der Nuklearmedizin waren 83,6 % der Präparate diagnostisch, in der Endokrinologie 83,3 %. Bei einem  $p = 0,6$  gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Abteilungen (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Anteil diagnostischer und nicht-diagnostischer Präparate bei Feinnadel-punktionen der Schilddrüse in den Abteilungen Endokrinologie und Nuklearmedizin**

### 3.1.2.2 Unterschiede in der Qualität der Feinnadel-punktionen zwischen den punktie-renden Ärzten

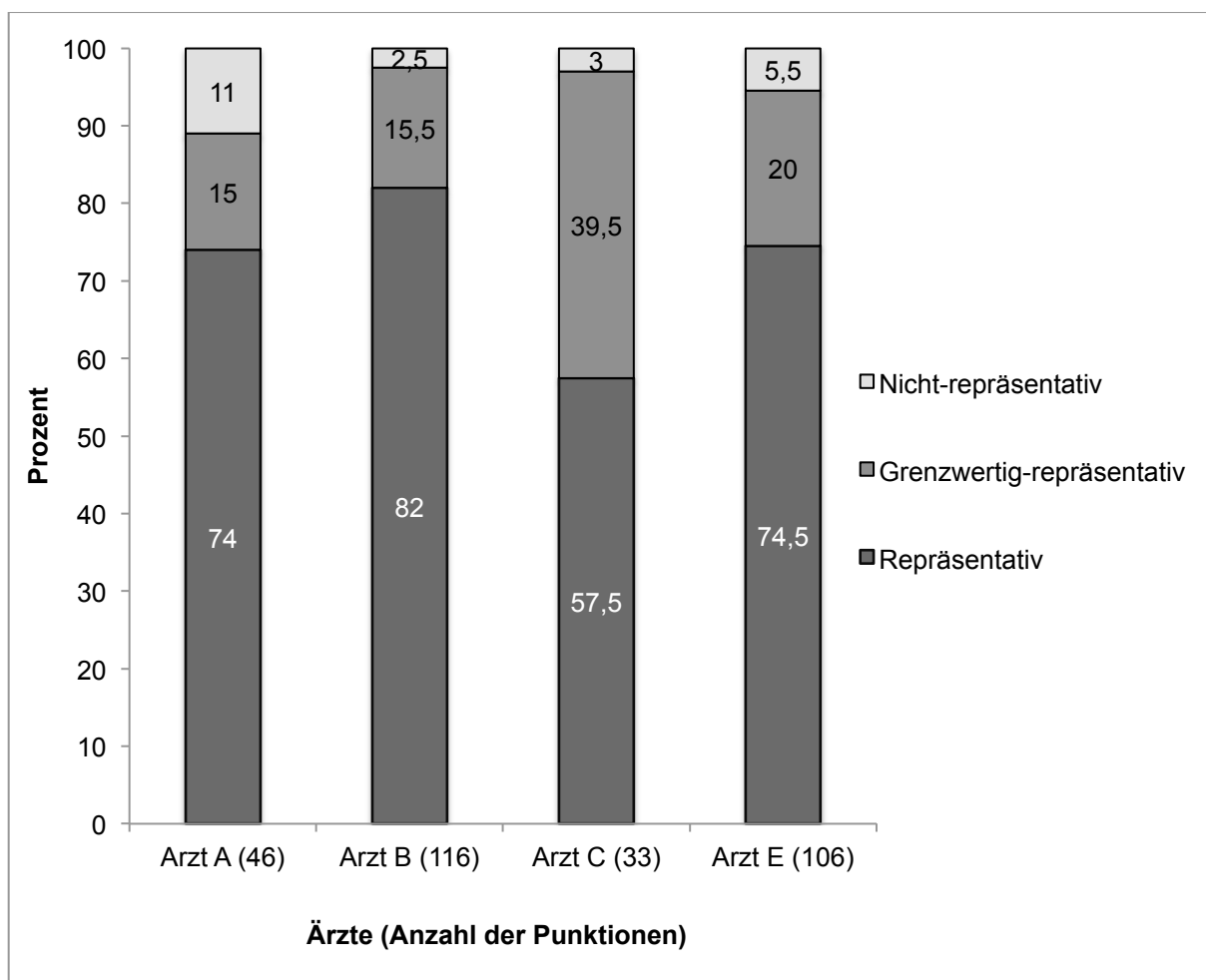
In der vorangegangenen Frage ging es um die Erfolgsraten der Fachabteilungen. Im Folgenden wurde die Fähigkeit jedes einzelnen Arztes bei gleicher Abteilungsausstat-tung betrachtet.

Unter den 318 in der Nuklearmedizin und der Endokrinologie durchgeführten Punkti-onen konnten retrospektiv 304 Punktionen einzelnen Ärzten zugeordnet werden. Die Anzahl der durchgeführten Punktionen variierte unter den Ärzten stark. Arzt A und C führten im genannten Zeitraum 46 respektive 33 Punktionen durch, Arzt B und E führten 118 respektive 107 Punktionen durch.

- *Auswertung nach Repräsentativität des Materials*

Die Ärzte mit der höchsten Anzahl an Punktionen, Arzt B und E, hatten geringe Raten (2,6 % und 5,7 %) nicht-repräsentativer Punktionen. Der Arzt C - mit der geringsten Fallzahl (33 Punktionen) - zeigte ebenfalls eine geringe Rate nicht-repräsentativer Punktionen (3 %), dafür - im Vergleich mit Arzt A, B und E - eine sehr hohe Rate grenzwertig-repräsentativer Punktionen (39,4 %) und entsprechend geringe Rate repräsentativer Präparate (57,6 %). Die insgesamt höchste Rate repräsentativer Punktionen hatte Arzt B. Arzt A und E wiesen trotz sehr unterschiedlicher Fallzahlen (46 respektive 106) ähnlich hohe Raten repräsentativer Präparate auf (73,9 % respektive 74,5 %). Sie unterschieden sich aber in der Rate nicht-repräsentativer Präparate (10,9 % versus 5,7 %) (Abbildung 5).

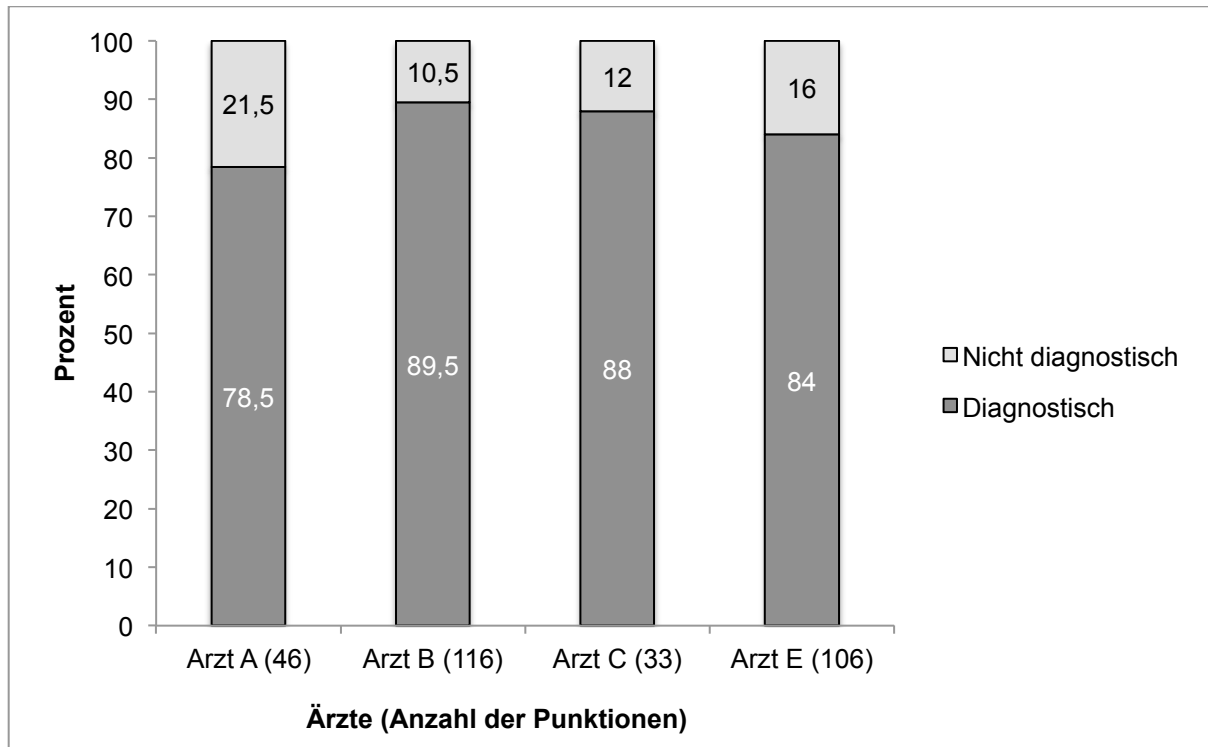
Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich mit einem  $p = 0,02$  ein signifikanter Unterschied in der Repräsentativität der Punktionen unter den Ärzten.



**Abbildung 5: Anteile repräsentativer, grenzwertig-repräsentativer und nicht-repräsentativer Punktionen bei verschiedenen Ärzten**

- *Auswertung anhand der Einteilung Diagnostisch/Nicht-diagnostisch*

Der Anteil diagnostischer Punktionen lag bei Arzt A bei 78,3 %, bei Arzt B bei 89,7 %, bei Arzt C bei 87,9 % und bei Arzt E bei 84,0 % (Abbildung 6). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich mit einem  $p =$  von 0,3 kein signifikanter Unterschied im Anteil diagnostischer Präparate bei den einzelnen Ärzten.



**Abbildung 6: Verhältnis diagnostischer und nicht-diagnostischer Punktionen bei verschiedenen Ärzten**

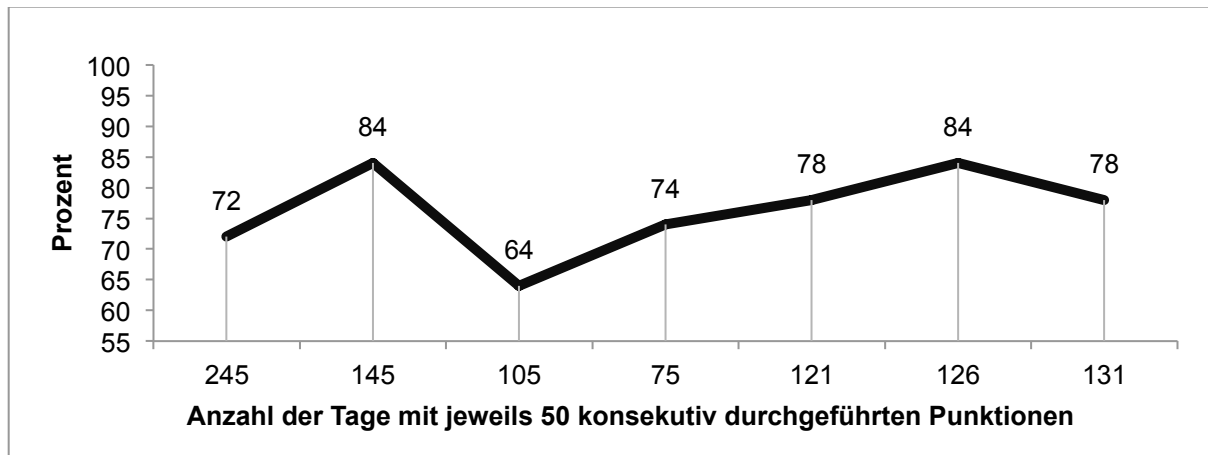
### 3.1.2.3 Lernkurve bei Schilddrüsenpunktionen

Zur Prüfung, ob sich im Laufe der Zeit mit zunehmender Punktionszahl ein Lerneffekt einstellt, wurde exemplarisch der Arzt B ausgewählt, da er über eine hohe Punktionsanzahl verfügte. Arzt B führte im Beobachtungszeitraum 355 konsekutive Punktionen durch. In zwei Fällen fanden sich keine Angaben zum zytologischen Ergebnis. Als Maßstab wurde zum einen das Ausmaß der Repräsentativität, zum anderen die Rate diagnostischer Punktionen gewählt. Repräsentativität und diagnostische Punktionsrate wurden aus je 50 zusammengefassten konsekutiven Punktionen ermittelt. Dementsprechend wurden sieben Zeitintervalle unterschiedlicher Dauer gebildet.



- *Auswertung anhand der Repräsentativität*

Für die Auswertung wurden nicht-repräsentative und grenzwertig-repräsentative Präparate zu einer Kategorie zusammengefasst und den repräsentativen Präparaten gegenübergestellt. Unter den 353 konsekutiven Punktionen des Arztes B wurden 76,8 % als repräsentativ und 23,2 % als nicht-repräsentativ eingestuft. Der Anteil repräsentativer Präparate reichte von 64 % bis 84 % und stellte sich über die Zeit, wie in Abbildung 7 aufgezeigt, dar.

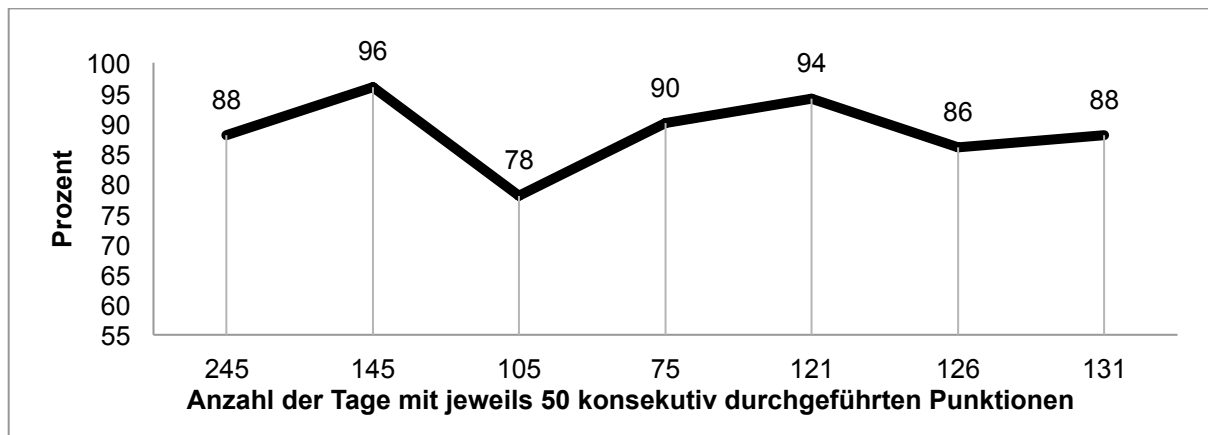


**Abbildung 7: Anteil repräsentativer Punktionen nach jeweils 50 Punktionen**

Entsprechend der Abbildung punktierte Arzt B zu Beginn der Zeitspanne selten. Die ersten 50 Punktionen erstrecken sich über einen Zeitraum von 245 Tagen. Über diese ersten 50 Punktionen zeigte sich ein Anteil von 72 % repräsentativer Punktionen. Nach den nächsten 50 Punktionen, die innerhalb von 145 Tagen erfolgten, stieg der Anteil auf 84 %, fiel anschließend wieder auf 64 % ab. Über die nächsten 150 Punktionen stieg die Erfolgsquote kontinuierlich auf ein Maximum von 84 % an. Insgesamt ergab sich bei Erstellung einer Ausgleichgeraden eine Steigung von 1,14.

- *Auswertung nach Diagnostisch oder Nicht-diagnostisch*

Unter den 353 Erstpunktionen waren 89,2 % diagnostisch und 10,8 % nicht-diagnostisch. Der Anteil diagnostischer Punktionen variierte von 78 % bis 96 % und stellte sich über die Zeit wie folgt dar (Abbildung 8):



**Abbildung 8: Anteil diagnostischer Punktionen nach jeweils 50 Punktionen**

Ein ähnliches Bild wie bei der Repräsentativität ergab sich bei der Betrachtung des Anteils diagnostischer Präparate. Über die ersten 50 Punktionen zeigte sich eine Erfolgsquote von 88 %. Nach den nächsten 50 Punktionen, die innerhalb von 145 Tagen erfolgten, war die Erfolgsquote schon auf 96 % gestiegen, fiel allerdings bei den nächsten 50 Punktionen auf 78 % ab. Über die nächsten 150 Punktionen zeigte sich die Erfolgsquote relativ konstant um einen Wert von 90 %. Die eingelegte Regressionsgrade zeigte ein Steigung von - 0,14. Damit ergab sich bei diagnostischen Punktionen kein linearer Lerneffekt. Mit zunehmender Punktionserfahrung war keine ständig steigende Erhöhung der diagnostischen Ausbeute zu erzielen.

### 3.1.3 Wiederholungspunktion und diagnostischer Zugewinn

Über den Beobachtungszeitraum wurden 465 Patienten des Kollektivs ein- oder mehrmalig an der Schilddrüse punktiert. Insgesamt wurden an diesen 465 Patienten 610 Schilddrüsenpunktionen durchgeführt. 347 Patienten wurden einmalig, 118 Patienten mehrmalig punktiert (zwei bis vier aufeinander folgende Feinnadelpunktion) (Tabelle 17).

Anzahl der bei einem Patienten durchgeführten Punktionen	Anzahl der Patienten n (%)	Anzahl der Punktionen n
1 Punktion	347 (74,6 %)	347
2 Punktionen	98 (21,1 %)	196
3 Punktionen	13 (2,8 %)	39
4 Punktionen	7 (1,5 %)	28
Summe	465 (100 %)	610

**Tabelle 17: Anzahl der Patienten, die ein- oder mehrfach punktiert wurden und Anzahl der durchgeführten Punktionen**

Für die Frage nach dem diagnostischen Zugewinn durch erneute Punktionen wurden ausschließlich Patienten aus dem Jahr 2011 betrachtet. Unter den 316 im Jahr 2011 durchgeführten Punktionen waren 282 Erstpunktionen. Unter diesen 282 Erstpunktionen waren 13,8 % nicht-diagnostisch (n = 38). 31,6 % dieser Patienten mit nicht-diagnostischer Erstpunktion wurden erneut punktiert (n = 12). Den verbleibenden Patienten (n = 26) riet der behandelnde Arzt in 46,2 % zu einer sonographischen Kontrolle (n = 12), in 13,2 % zu einer Operation (n = 5) und in jeweils 2,6 % zu einer Szintigraphie (n = 1) oder keiner weiteren Therapie (n = 1). In 2,6 % wurde keine Empfehlung ausgesprochen (n = 1). Von den 12 Patienten, welche einen Rat zu einer erneuten Punktion erhielten, erschienen nur 58 % zur Punktion (n = 7). Das Material dieser sieben Zweitpunktionen wurde in 57,1 % als diagnostisch und in 42,9 % als nicht-diagnostisch bewertet.

## **3.2 SCHILDDRÜSENOPERATIONEN**

### **3.2.1 Unterschiede zwischen den operierenden Abteilungen**

#### **3.2.1.1 Präoperative Diagnosen**

Die Verteilung der Patienten auf Allgemein Chirurgie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde nach präoperativen Diagnosen differierte signifikant ( $p = 0,006$ ). Die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde operierte in 52,2 % Patienten mit benigner Diagnose in der Feinnadelpunktion, die Allgemein Chirurgie in 44,2 %. Der Anteil präoperativ als maligne oder malignitätsverdächtig beurteilter Befunde war dagegen mit 25,6 % in der Allgemein Chirurgie höher als in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde mit 6,8 % (Tabelle 18).

	Nicht-diagnostisch n (%)	Benigne n (%)	Dignität unklar n (%)	V.a. Maligni- tät n (%)	Maligne n (%)	Gesamt n (%)
Hals-Nasen- Ohrenheil- kunde	4 (6,8)	31 (52,5)	20 (33,9)	3 (5,1)	1 (1,7)	59 (100)
Allgemein- chirurgie	7 (16,3)	19 (44,2)	6 (14)	3 (7)	8 (18,6)	43 (100)
Gesamt n (%)	11 (10,8)	50 (49)	26 (25,5)	6 (5,9)	9 (8,8)	102 (100)

**Tabelle 18: Präoperative zytologische Diagnosen der in der Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde und in der Allgemeinchirurgie operierten Patienten**

### 3.2.1.2 Resektionsformen und Radikalität der Operationen

Form und Radikalität der Operationen wiesen in Allgemeinchirurgie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde einen signifikanten Unterschied auf. In der Allgemeinchirurgie wurden mit 80,8 % signifikant mehr totale Thyreoidektomien durchgeführt als in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde mit 65,7 %, ( $p = 0,003$  im exakten Test nach Fischer) (Tabelle 19).

	Hemi- thyreoid- ektomien n (%)	Totale Thyreoid- ektomien n (%)	Subtotale Thyreoid- ektomien n (%)	Andere Resektions- formen n (%)
<b>Hals-Nasen- Ohrenheil- kunde</b>	30 (28,6)	69 (65,7)	2 (1,9)	4 (3,8)
<b>Allgemein- chirurgie</b>	9 (11,5)	63 (80,8)	0 (0)	7 (7,7)

**Tabelle 19: Resektionsformen in Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Allgemeinchirurgie**

Auch bei der Häufigkeit von Lymphknotenextirpationen unterschieden sich beide Abteilungen signifikant ( $p = 0,002$ ). Die Chirurgen der Allgemeinchirurgie führten in 35,9 % eine Neck dissection durch, die Operateure der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in 16 % (Tabelle 20).

	<b><u>Keine</u> Neck dissection durchgeführt n (%)</b>	<b>Neck dissection durchgeführt n (%)</b>
<b>Hals-Nasen-Ohrenheilkunde</b>	89 (84)	17 (16)
<b>Allgemeinchirurgie</b>	50 (64,1)	28 (35,9)

**Tabelle 20: Anteil der mit und ohne Neck dissection durchgeführten Operationen in der Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde und der Allgemeinchirurgie**

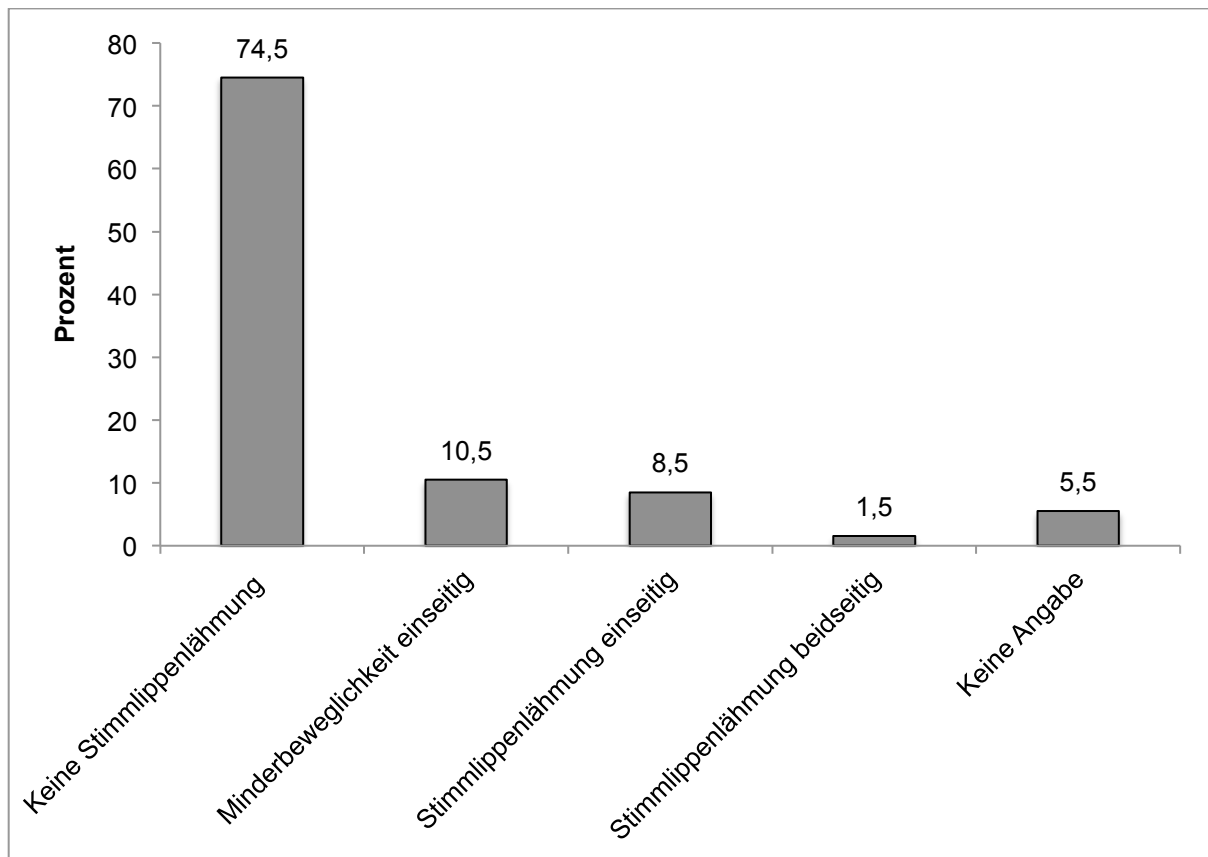
### 3.2.1.3 Stimm lippenlähmung

#### 3.2.1.3.1 *Präoperativer Befund*

Von 184 operierten Patienten hatten 78,8 % präoperativ eine intakte Stimmlippenfunktion (n= 145), 8,2 % eine gestörte Funktion (n = 15). Bei 3,3 % zeigte sich eine einseitige Minderbeweglichkeit (n = 6), bei 3,8 % wurde ein einseitiger (n = 7), bei 1,1 % ein beidseitiger Stillstand festgestellt (n = 2). In 0,5 % war die Beweglichkeit nicht beurteilbar (n = 1). Bei 12,5 % lagen keine Angaben zum präoperativen Stimmlippenbefund vor (n = 23).

#### 3.2.1.3.2 *Postoperativer Befund*

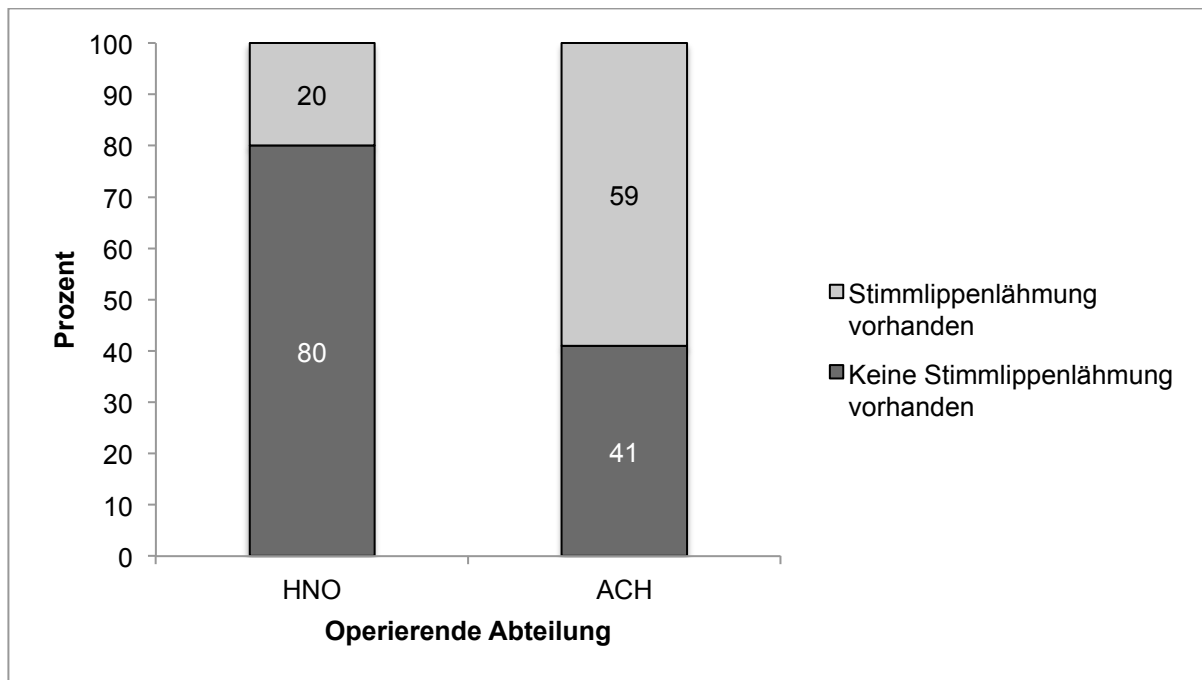
Von den 145 Patienten mit präoperativ intakter Stimmlippenfunktion hatten 74,5 % auch postoperativ eine intakte Stimmlippenfunktion (n = 108). 10,3 % hatten eine einseitige Minderbeweglichkeit (n = 15), 8,3 % einen einseitigen (n = 12) und 1,4 % einen beidseitigen Stillstand (n = 2). In 5,5 % ist das Ergebnis der postoperativen Kontrolle nicht dokumentiert (n = 8) (Abbildung 9).



**Abbildung 9: Häufigkeit und Art postoperativer Stimmlippenläsionen bei Patienten mit präoperativ intakter Stimmlippenfunktion**

Die Häufigkeit postoperativer Stimmlippenschädigungen differierte zwischen der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Allgemeinchirurgie signifikant ( $p = 0,015$ ). Die Regressionsanalyse zeigte, dass nur die Erweiterung der Operation um eine Neck dissection das Risiko der Stimmlippenlähmung signifikant erhöht, und zwar um das 2,7-fache (Konfidenzintervall 1,1-6,9). Die unterschiedlichen Operationsverfahren, d.h. ob eine Hemithyreoidektomie, eine totale oder eine subtotale Thyreoidektomie durchgeführt wurde, sowie die präoperative Diagnose hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Stimmlippenlähmung.

Betrachtete man ausschließlich die Operationen mit Neck dissection, war die Komplikation Stimmlippenlähmung in der Allgemeinchirurgie signifikant häufiger als in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ( $p = 0,018$ ) (Abbildung 10).



**Abbildung 10: Häufigkeit einer Stimmlippenlähmung bei Operationen mit Neck dissection in Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Allgemeinchirurgie**

#### 3.2.1.4 Weitere Komplikationen nach Schilddrüsenoperation

3,3 % der operierten Patienten (n = 6) gaben Schluckbeschwerden nach der Operation an, in 2,7 % kam es zu einer Nachblutung (n = 5), in je 2,2 % zu einer Infektion des operierten Bereichs (n = 4), einer Wundheilungsstörung (n = 4) oder Serombildung (n = 4), in 1,1 % zu einer Lymphfistel (n = 2) und in je 0,5 % zu einer Nervus-accessorius-Lähmung (n = 1) und einem Horner-Syndrom (n = 1). Bezüglich dieser Komplikationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den operierenden Abteilungen.

### 3.2.2 Unterschiede zwischen den postoperativen Abteilungen hinsichtlich Diagnostik und Therapie der Hypokalzämie

#### 3.2.2.1 Kalziumwerte postoperativ

Bei 91,2 % der operierten Patienten wurde innerhalb der zwei ersten postoperativen Tage ein Kalziumwert ermittelt (n = 155), in der Endokrinologie bei 97,8 % der Patienten (n = 90), in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bei 75,9 % (n = 22) und in der Allgemeinchirurgie bei 87,8 % (n = 43). Die Unterschiede waren signifikant (p-Wert = 0,001 im Chi-Quadrat-Test).

Insgesamt lag postoperativ bei 73,5 % der Patienten ( $n = 114$ ) ein Kalziumwert unter dem vom Labor angegebenen Grenzwert von 2,13 mmol/l. Bei 27,1 % der Patienten ( $n = 42$ ) kam es zu einer schweren Hypokalzämie mit Kalziumwerten unter 1,9 mmol/l.

### 3.2.2.2 Kalziumwerte bei Entlassung

- *Patienten mit postoperativer Hypokalzämie (Kalziumwert < 2,13 mmol/l)*

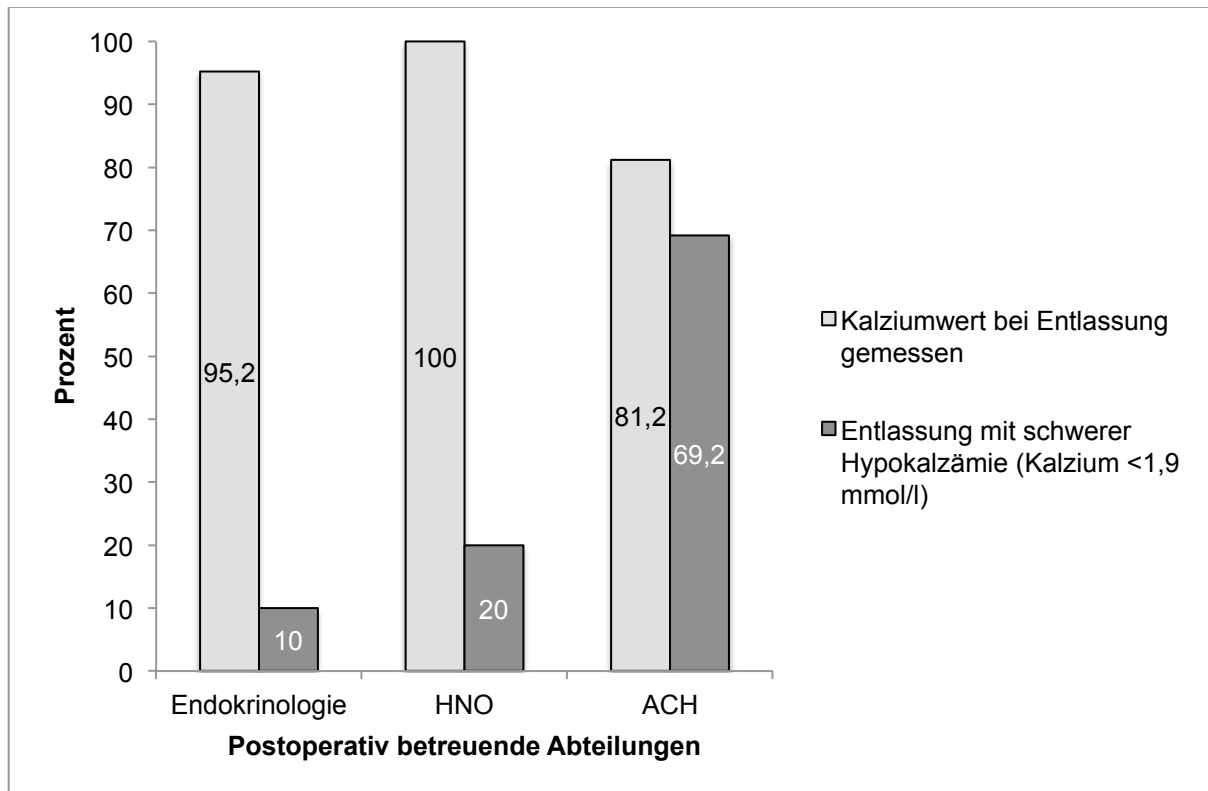
Ob bei Patienten mit einer postoperativen Hypokalzämie ein Kalziumwert bei Entlassung gemessen wurde, unterschied sich signifikant in den Abteilungen ( $p = 0,002$  im exakten Test nach Fischer). Bei 79,8 % der 114 Patienten mit einer postoperativen Hypokalzämie wurde mindestens ein Kalziumwert vor Entlassung bestimmt ( $n = 91$ ). Der Kalziumwert lag unter diesen Patienten bei 50,5 % im Normbereich ( $n = 46$ ), 49,5 % hatten bei Entlassung weiterhin Kalziumwerte unterhalb der Normgrenze ( $n = 45$ ). Zur Prüfung der Frage, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den postoperativ betreuenden Abteilungen bezüglich der Entlassung mit einer Hypokalzämie gibt, wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt. Dies ergab, dass das Risiko (OR) für das Bestehen einer Hypokalzämie bei Entlassung in der Allgemeinchirurgie 1,4-mal höher war als in der Endokrinologie. Patienten mit postoperativer Betreuung in der Chirurgie wurden demnach häufiger mit Hypokalzämien entlassen bzw. hatten, unter der in der Chirurgie bei Hypokalzämie angewendeten Therapie, bei Entlassung noch keine Normokalzämie erreicht. Die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Endokrinologie.

- *Patienten mit postoperativer schwerer Hypokalzämie (Kalziumwert < 1,9 mmol/l)*

Unter den 42 Patienten mit einer schweren postoperativen Hypokalzämie (Kalziumwert < 1,9 mmol/l) wurde bei 90,5 % ein Kalziumwert vor Entlassung bestimmt ( $n = 38$ ). Die Abteilungen unterschieden sich nicht signifikant darin, ob eine Messung des Kalziumwertes vor Entlassung bei Patienten mit schwerer postoperativer Hypokalzämie stattgefunden hatte oder nicht ( $p = 0,265$  im exakten Test nach Fisher). Signifikant unterschieden sie sich jedoch darin, ob sie Patienten mit schweren Hypokalzämien entließen oder nicht. Die Endokrinologie entließ 10 % der Patienten, trotz Kalziumbestimmung vor Entlassung, mit einer schweren Hypokalzämie ( $n = 2$ ), die



Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 20 % (n = 1) und die Allgemeinchirurgie 69,2 % (n = 9) (p = 0,001 im exakten Test nach Fischer) (Abbildung 11).



HNO, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; ACH, Allgemeinchirurgie

**Abbildung 11: Anteil der Patienten mit schwerer postoperativer Hypokalzämie, bei denen ein Kalziumwert vor Entlassung bestimmt wurde und Häufigkeit der Entlassungen mit schwerer Hypokalzämie unter diesen Patienten**

Insgesamt wurden Patienten mit postoperativer Hypokalzämie in 32,9 % mit einer Hypokalzämie entlassen, 28,6 % mit einer schweren Hypokalzämie.

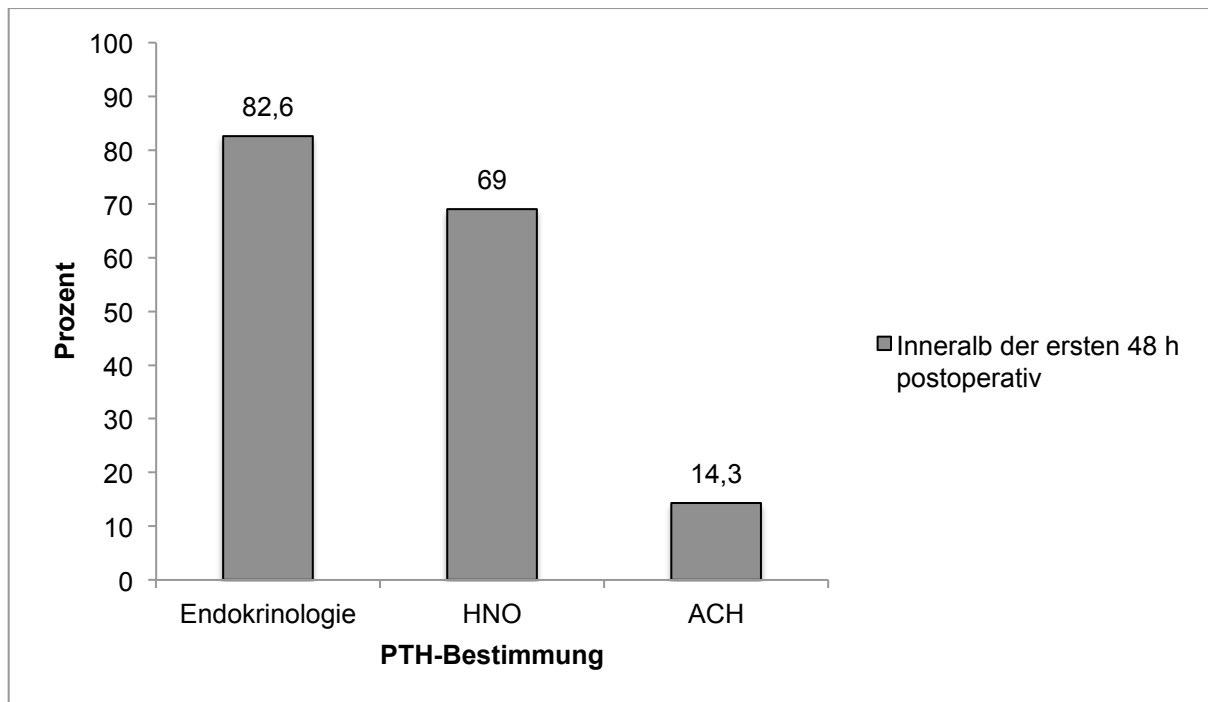
- *Patienten mit postoperativer Normokalzämie*

Bei den 41 Patienten mit einer postoperativen Normokalzämie (Kalziumwert  $\geq$  2,13 mmol/l) wurde in 53,7 % ein Kalziumwert bei Entlassung bestimmt (n = 22). Unter diesen Patienten hatten 27,3 % zum Zeitpunkt der Entlassung eine Hypokalzämie (n = 6), 4,5 % litten an einer schweren Hypokalzämie (n = 1).

### 3.2.2.3 Parathormon-Spiegel

Der Parathormonspiegel wurde bei 60,6 % der 170 Patienten innerhalb der ersten zwei postoperativen Tagen ermittelt (n = 103). Die Endokrinologie bestimmte den postoperativen PTH-Wert bei 82,6 % der dort nachbetreuten Patienten (n = 76), die

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bei 69 % (n = 20) und die Allgemeinchirurgie bei 14,3 % (n = 7), Abbildung 12. Die Abteilungen unterschieden sich signifikant darin, ob ein postoperativer Parathormonspiegel bestimmt wurde ( $p < 0,001$  im Chi-Quadrat-Test).



PTH Parathormon, HNO Klinik und Poliklinik für Hals-,Nasen-Ohren-Heilkunde, ACH Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

**Abbildung 12: Häufigkeit der PTH-Bestimmungen in den postoperativen Abteilungen innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ**

Bei 55,3 % der Patienten mit PTH-Bestimmung (n = 57) war der PTH-Wert erniedrigt. Bei PTH-Erniedrigung lag in 80,4 % eine laborchemische Hypokalzämie vor, bei normwertigem PTH in 63,0 %. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,055$  im Chi-Quadrat-Test). Bei 41,3 % der Patienten (n = 19) mit einem postoperativen PTH-Wert unter der Normgrenze trat eine schwere Hypokalzämie auf. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativem Hypoparathyreoidismus und schwerer postoperativer Hypokalzämie ( $p = 0,001$  im Chi-Quadrat-Test). Weiterhin ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Absinken des PTH-Werts postoperativ unter 65 % des präoperativen Wertes und schweren Hypokalzämien mit Kalziumwerten unter 1,9 mmol/l ( $p = 0,002$  im Chi-Quadrat-Test) (Tabelle 21).

		Auftreten schwerer Hypokalzämien n (%)	
		Nein	Ja
Postoperativer PTH-Wert sank unter 65 % des präoperativen Wertes Anzahl n (%)	Nein	38 (88,4)	5 (11,6)
	Ja	17 (56,7)	13 (43,3)

**Tabelle 21: Auftreten schwerer postoperativer Hypokalzämien mit Kalziumwerten unter 1,9 mmol/l in Abhängigkeit vom Absinken des PTH-Wertes postoperativ unter 65 % des präoperativen Werts**

#### 3.2.2.4 Medikamentöse Behandlung der Hypokalzämien

Das Risiko einer Entlassung mit einer Hypokalzämie war in der Allgemeinchirurgie signifikant höher als in der Endokrinologie (3.2.2.2). Es galt zu klären, ob und wie die medikamentöse Therapie der Hypokalzämie sich in den Abteilungen unterschied. Folgende Medikamente und deren Kombinationen wurden eingesetzt: Kalzium, Vitamin D3 in aktiver Form (Calcitriol), Vitamin D3 in inaktiver Form und Magnesium. Zweier-, Dreier- oder Viererkombinationen der genannten Präparate waren möglich. Unter den Patienten mit postoperativer Hypokalzämie erhielten 100 % Kalzium (n = 93), 63,4 % erhielten aktives Vitamin D3 (n = 59), 14 % inaktives Vitamin D3 (n = 13) und 15,1 % Magnesium (n = 14). In 18,4 % fanden sich in den Akten keine Angaben zur medikamentösen Therapie der Hypokalzämie (n = 21). Bei den schweren Hypokalzämien erhielten 100 % Kalzium (n = 40), 65 % erhielten aktives Vitamin D3 (n = 26), 10 % inaktives Vitamin D3 (n = 4) und 15 % Magnesium (n = 6). In 4,8 % gab es keine Dokumentation bezüglich der Medikation (n = 2). Die Unterschiede in der Wahl der Präparate in den postoperativen Abteilungen illustrieren Abbildung 13 und Abbildung 14.

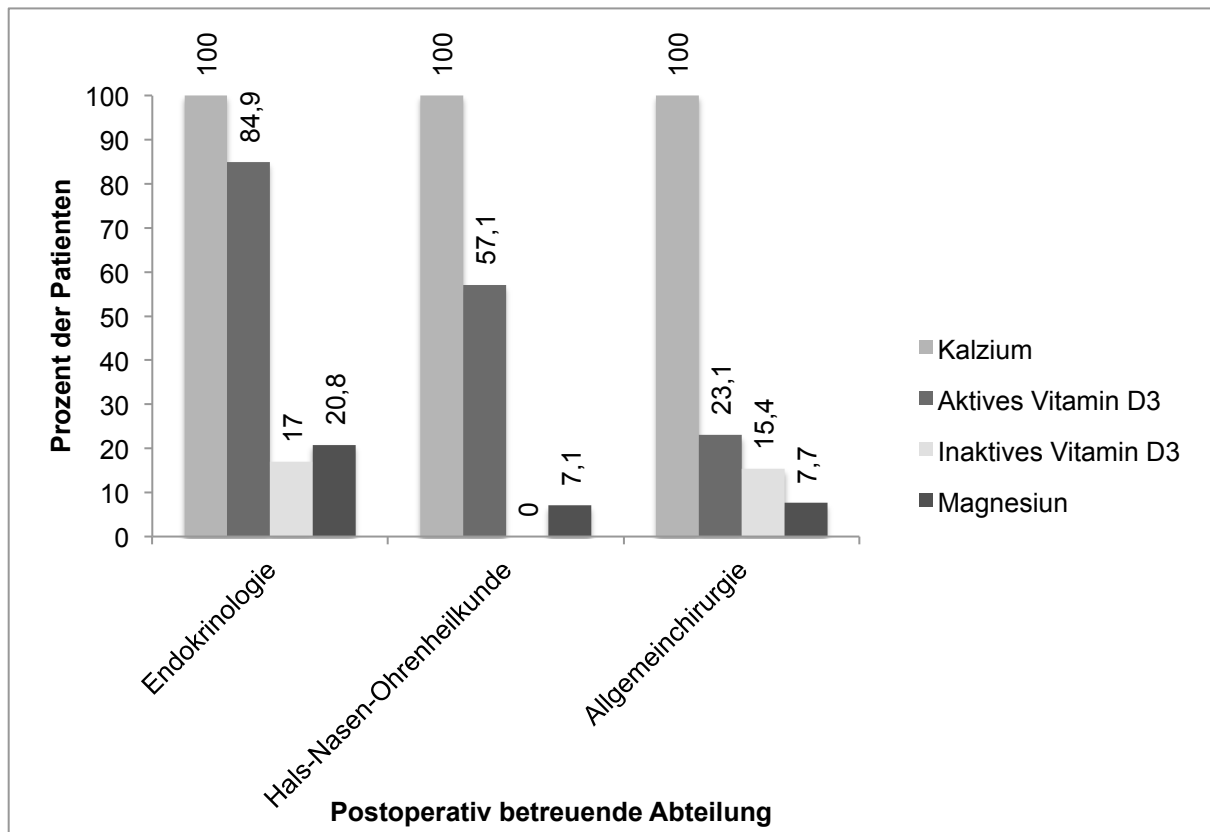


Abbildung 13: Antihypokalzämische Medikation bei Patienten mit postoperativer Hypokalzämie ( $\text{Ca}^{2+} < 2,13 \text{ mmol/l}$ )

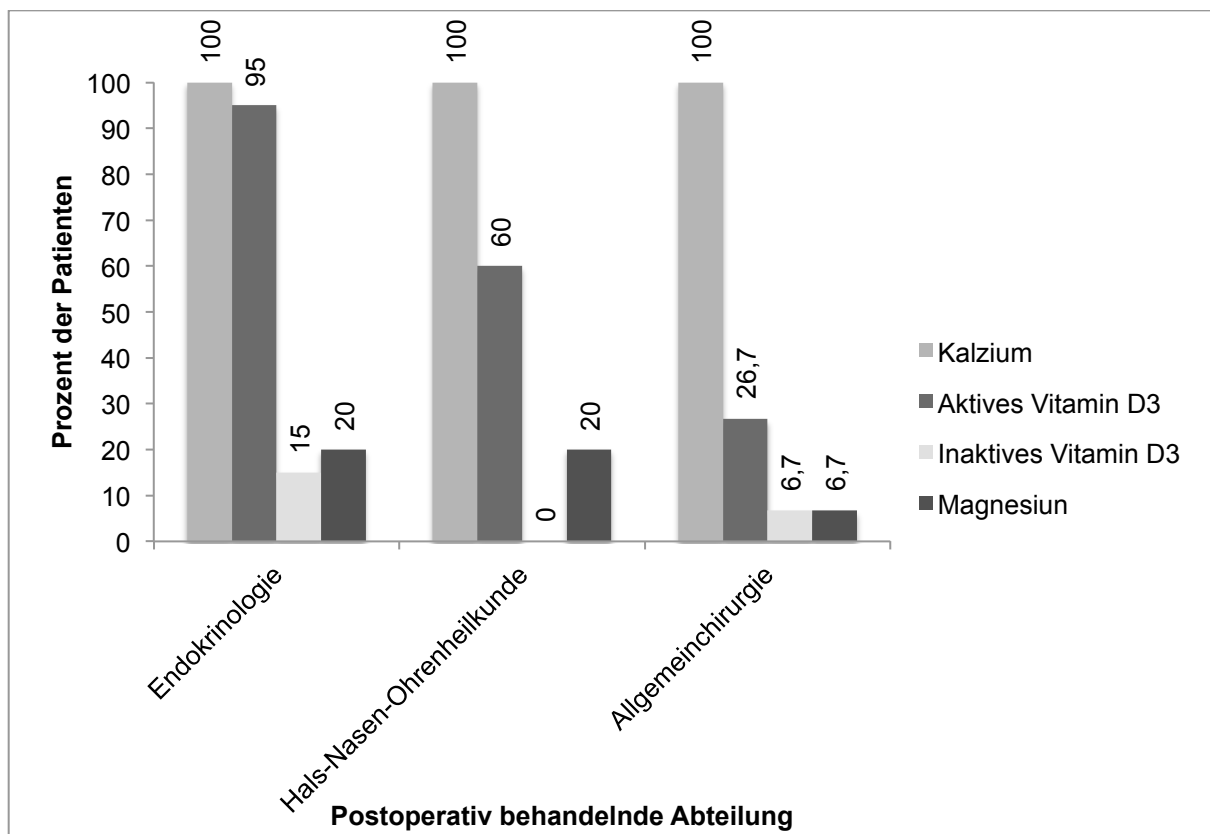


Abbildung 14: Antihypokalzämische Medikation bei Patienten mit schwerer postoperativer Hypokalzämie ( $\text{Ca}^{2+} < 1,9 \text{ mmol/l}$ )

### 3.2.3 Unterschiede in der Liegedauer nach Schilddrüsenoperationen zwischen den postoperativen Abteilungen

Die 170 operierten Patienten hatten im Mittel eine Liegedauer von 9,24 Tagen, der Median lag bei 6,0 Tagen. Die längste Liegedauer betrug 55 Tage, die kürzeste drei Tage. Die mittlere Liegedauer in der Endokrinologie lag bei 8,12 Tagen (Median 6,0), in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bei 13,14 (Median 9,0) und in der Allgemeinchirurgie bei 9,02 (Median 6,0) (Tabelle 22). Der Tag der Aufnahme wurde nicht berücksichtigt.

	Mittel	Median	Minimum	Maximum
Endokrinologie	8,12 ± 3,71	6,0	3	55
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	13,14 ± 13,14	9,0	3	7,78
ACH	9,02 ± 5,38	6,0	3	9,02
<b>Gesamt</b>	9,24 ± 5,15	6,0	3	55

**Tabelle 22: Liegedauer in den postoperativ betreuenden Abteilungen.**

## 4 DISKUSSION

### 4.1 SCHILDDRÜSEN-PUNKTIONEN AM UKE

#### 4.1.1 Zytologische Diagnosen

Die vorliegende Arbeit behandelt verschiedene Aspekte der Qualität von Feinnadel-punktionen am UKE. Ein Qualitätsmerkmal ist eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der zytologischen Diagnosen wie in der Literatur. Dies ist, wie Tabelle 23 zeigt, annähe-rungsweise der Fall.

		UKE (%)	Literatur (%)
<b>Diagnosen</b>	Nicht-diagnostisch	13,2	10-15
	Benigne	75,9	60-80
	Dignität unklar	6,6	10-20
	V.a. Malignität	1,5	2,5-10
	Maligne Läsion	2,8	3,5-10

**Tabelle 23: Vergleich der Häufigkeit der Diagnosen des UKE mit der Literatur**

Der Anteil maligner Läsionen, von Läsionen mit V.a. Malignität und der Anteil an Läsionen mit unklarer Dignität war am UKE etwas geringer als in der Literatur angegeben. Die Ergebnisse im UKE sind aber mit der Literatur durchaus vergleichbar, weil eine exakte Übereinstimmung nicht zu erwarten ist, denn weder in der Literatur noch am UKE sind die Vergleichskollektive eindeutig definiert. Im UKE zum Beispiel erfolgten die Feinnadelpunktionen in der Reihenfolge der Patientenzuweisung aus der Umgebung.

In den Befundmitteilungen der Pathologie des UKE wurden die Präparate als repräsentativ, grenzwertig-repräsentativ oder nicht-repräsentativ eingestuft. Die Repräsentativität bezeichnet die technische Qualität des Präparats, d.h. ob eine ausreichende Anzahl unbeschädigter Zellen korrekt entnommen, ausgestrichen, fixiert und gefärbt worden ist und dadurch für den Zytologen die Voraussetzung gegeben war, eine Diagnose zu stellen. Nicht alle Präparate wurden vom Zytologen widerspruchsfrei beurteilt, d.h. die Diagnose passten nicht zur assoziierten Repräsentativität. Mehrere Präparate erhielten die Diagnose „kein Anhalt für Malignität“, obwohl sie als nicht-repräsentativ eingestuft worden waren. Diese inkonsistenten Einstufungen könnten für den Patienten folgenschwer sein. Schlimmstenfalls könnte ein Karzinom überse-

hen werden, wenn aufgrund der Formulierung „kein Anhalt für Malignität“ eine erneute Punktion unterbliebe, obwohl diese bei einem nicht-repräsentativen Präparat geboten wäre.

Die Formulierungen der Diagnosen waren im UKE stark variant und nicht selten mehrdeutig. Diagnosen wie „Thyreozytenverbände ohne eindeutige Atypien“ oder „Neoplasie kann nicht ausgeschlossen werden“ lassen viel Spielraum für Deutungen. „Thyreozytenverbände ohne eindeutige Atypien“ kann z.B. bedeuten „Atypien sind vorhanden“ aber auch das Gegenteil, also „Atypien sind nicht vorhanden“. Sakorafas fordert in seiner Arbeit zu Recht, mehrdeutige Ausdrücke, wie z.B. obige Beispiele oder etwa „kein Anhalt für Malignität“, zugunsten klarer Diagnosen ausnahmslos zu streichen (Sakorafas, 2010).

Die Gefahr zweideutiger Formulierungen für den Patienten liegt auf der Hand. Eine Qualitätskontrolle der Diagnosen aus Material von Feinnadelpunktionen und operativ gewonnenem Gewebe ist ohne weiteres nicht möglich, sondern erst nach Einsortierung und Anpassung der krankenhauseigenen Formulierung an eine standardisierte Terminologie. Die Anpassung ist allerdings mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da diese selbst nicht standardisiert ist. Für Vergleichszwecke ist eine einheitliche Benennung nach standardisierten Kriterien Voraussetzung, z.B. nach den Leitlinien der AACE/AME/ETA oder der Bethesda-Klassifikation. Das Risiko einer Fehleinschätzung wird durch eine einheitliche Nomenklatur minimiert und ein regelmäßiger Qualitätsvergleich mit der internationalen Literatur ermöglicht. Auch die Beurteilung der Punktionsgüte bzw. der Ausstrichtechnik der einzelnen Punktierenden könnte so laufend kontrolliert und damit beibehalten oder sogar verbessert werden.

#### **4.1.2 Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktion am UKE**

Aufgrund der hohen Prävalenz knotiger Schilddrüsenveränderungen ist die Feinnadelpunktion der Schilddrüse eine sehr häufig durchgeführte Untersuchung. Das Ergebnis der Feinnadelpunktion – benigner oder maligner Befund - ist für das Patientenschicksal von entscheidender Bedeutung. Eine hohe Sensitivität, eine hohe Spezifität und ein hoher positiver prädiktiver Wert sowie eine geringe Rate falsch negativer und falsch positiver Befunde sind daher von wesentlicher Bedeutung. In der Literatur liegt die Sensitivität bei durchschnittlich 83 %, die Spezifität bei 92 % und der positive

prädiktive Wert bei 75 %. Die Rate falsch negativer Befunde wird im Durchschnitt mit 5 % angegeben, ebenso die Rate falsch positiver Befunde (Gharib et al. 2010).

Aufgrund ihrer morphologischen Beschaffenheit können einige zytologische Präparate nicht eindeutig als maligne oder benigne eingeteilt werden (Sakorafas 2010). Der Anteil dieser nicht sicher beurteilbaren Präparate lag unter allen betrachteten Punktationen am UKE bei 8,1 %, dies entsprach den Literaturangaben. Die Mehrzahl der für diese Arbeit herangezogenen Studien ließ nicht erkennen, ob ein definiertes Kollektiv zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der zytologischen Diagnosen verwendet wurde, insbesondere nicht, ob die unsicheren Diagnosen in die Berechnung mit eingeflossen waren. Genaue Angaben waren in den meisten Studien nicht zu finden. Wong und Baloch griffen in ihrer Analyse der Bethesda-Klassifikation 2012 genau diese Problematik auf. Sie stellten wie wir, während der Literaturrecherche fest, dass die überwiegende Anzahl der Studien zur Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktion die Präparate mit unsicheren Feinnadeldiagnosen nicht berücksichtigten und es so zu einer Selektionsverzerrung (selection bias) kam (Wong und Baloch 2012).

Wir berechneten deshalb die Kennzahlen sowohl für die Gesamtheit aller Präparate – also aller Präparate mit sicherer und unsicherer Diagnose - als auch für die Präparate mit sicherer zytologischer Diagnose. Welche Kennzahlen mit denen aus der Literatur vergleichbar sind, bleibt letztendlich ungeklärt, da in den meisten Studien nicht erläutert wird, welche Daten zur Berechnung der Kennzahlen genutzt wurden.

Für die FNP ergab sich unter Berücksichtigung auch der unsicheren Präparate eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 64,8 % und ein positiver prädiktiver Wert von 39 %. Die Rate falsch positiver Befunde betrug 27,5 %, die der falsch negativen 4,4 %. Diese Werte differierten erheblich mit denen aus der Literatur, was mutmaßlich daran liegt, dass in der Literatur die unsicheren Diagnosen nicht in die Berechnungen eingeschlossen wurden.

Für die Gesamtheit aller Feinnadelpunktionen ergab sich eine Rate falsch positiver Befunde von 27,5 %. Am UKE wurden demnach relativ viele Patienten operiert, bei denen die Histologie im Nachhinein einen benignen Befund ergab. Betrachtete man hingegen nur die zytologisch sicheren Diagnosen, und stellte nur hierfür dieselben Berechnung an, so ergab sich eine Rate falsch positiver Befunde von 0 % statt 27,5 %. Daraus folgte, dass die relativ hohe Rate falsch positiver Befunde durch Einbezie-



hung der unsicheren zytologischen Diagnosen zustande kam (Abbildung 2). Unter diesen unsicheren Diagnosen fanden sich sowohl Präparate mit V.a. Malignität als auch mit zytologisch unklarer Dignität, weil beispielsweise nicht alle Malignitätskriterien leitlinienentsprechend gegeben waren und weil folliculäre Läsionen zytologisch grundsätzlich keine Differenzierung zwischen benigne und maligne erlauben. Daraus resultierte eine Spezifität aller diagnostischen Präparate von 64,8 %, im Gegensatz zu einer Spezifität von 100 % bei Betrachtung aller Präparate mit sicherer zytologischer Diagnose. Die ausgeprägte Diskrepanz resultierte also hauptsächlich aus der Natur der Schilddrüsenknoten, die in einer beträchtlichen Anzahl der Fälle zytologisch nicht in benigne oder maligne eingestuft werden konnten. Leitliniengerecht wurde am UKE bei solchen Patienten eine histologische Sicherung der Diagnose vorgenommen (Gharib et al. 2010), woraus andererseits eine hohe Sensitivität (80 %) entstand.

Bei Betrachtung der Präparate mit ausschließlich zytologisch sicherer Diagnose betrug die Sensitivität der Feinnadelpunktion 69,2 %, die Spezifität 100 % und der PPV 100 %. Weiterhin ergab sich eine Rate falsch positiver Werte von 0 % und eine Rate falsch negativer Präparate von 6,8 %. Geht man davon aus, dass in den meisten Studien nur Präparate mit sicherer Diagnose Berücksichtigung fanden, sind die Ergebnisse des UKE überwiegend besser als in der Literatur angegeben. Das UKE zeichnet sich demnach durch eine hohe Qualität bei der Feinnadelpunktion von Schilddrüsenknoten aus. Einschränkend sollte jedoch auf das relativ kleine Kollektiv (59 Patienten) hingewiesen werden.

Bei Präparaten, welche zytologisch als sicher bösartig oder sicher gutartig beurteilt wurden, stimmten Zytologie und Histologie nur in 6,8 % der Fälle nicht überein (4 von 59 sicheren Diagnosen). Diese Werte waren sogar deutlich besser als in der Literatur mit 12 % bis 19 % angegeben (Bakhos et al. 2000, Sidawy et al. 1997). Die zytohistologische Übereinstimmung betrug 93,2 %.

Häufig wurden Patienten trotz eines benignen zytologischen Befunds operiert. Aus welchen Gründen die Patienten operiert wurden, beispielsweise ob klinisch oder sonographisch der Verdacht auf eine bösartige Schilddrüsenerkrankung bestand, ließ sich nicht ermitteln. Unter diesen Patienten hatten vier histologisch ein Schilddrüsenkarzinom, waren also zytologisch falsch negativ. In drei dieser Fälle wurden die Präparate von den Zytologen als repräsentativ und in einem Fall als grenzwertig-repräsentativ gewertet. Darunter war ein makrofollikulärer und ein gemischt-

follikulärer Schilddrüsenknoten, beide mit dem Zusatz „Kein Anhalt für Malignität“. Da bei follikulären Läsionen zytologisch jedoch grundsätzlich keine Aussage über die Dignität möglich ist (Baloch et al. 2008), hätten diese nicht den Zusatz „Kein Anhalt für Malignität“ erhalten dürfen. In der Literatur werden als Ursache für eine fehlende zytohistologische Übereinstimmung die Befundung von nicht-diagnostischem Material, Fehlinterpretationen und schlecht angefertigte Ausstriche genannt. In den o.g. Fällen hingegen waren die Gründe für Fehlinterpretationen eher in der fehlenden Beachtung der internationalen Leitlinien zu suchen. Dies unterstreicht den Stellenwert einer eindeutigen und einheitlichen Terminologie.

#### **4.1.3 Widersprüche in der Nomenklatur**

Nicht-repräsentative Präparate sind als nicht-diagnostisch anzusehen, repräsentative als diagnostisch. In diesem Zusammenhang erscheint die Diagnose grenzwertig-repräsentativ inkonsistent, da 56 % dieser Präparate eine Diagnose erhielten, 44 % dagegen erhielten keine Diagnose. Für den klinisch tätigen Arzt stellt sich bei diesen Präparaten die Frage, wie diese zu beurteilen sind. Dieser Unsicherheit wegen sollte auf die Kategorie grenzwertig-repräsentativ besser ganz verzichtet werden oder durch intensiven Erfahrungsaustausch zwischen dem Präparat-herstellenden Arzt und dem Präparat-beurteilenden Zytologen die Präparatequalität soweit verbessert werden, dass auf diese Kategorie möglichst ganz verzichtet werden kann.

#### **4.1.4 Einflussfaktoren auf das Ergebnis der Feinnadelpunktion**

##### **4.1.4.1 Punktierende Abteilungen**

Am UKE führten die Abteilungen Endokrinologie und Nuklearmedizin Feinnadelpunktionen durch. Die Qualität der Feinnadelpunktion beider Abteilungen wurde anhand der Repräsentativität der gewonnenen Präparate und anhand des Anteils an diagnostischen Präparaten verglichen.

In den Vergleichen hatte die Endokrinologie gegenüber der Nuklearmedizin gering höhere Raten repräsentativer (78,9 % versus 69,3 %), als auch diagnostischer Präparate (85,1 % versus 83,6 %). Dieser Unterschied zwischen den beiden Abteilungen war jedoch nicht signifikant und beide Abteilungen erreichten bei den diagnostischen

Präparaten ein etwa gleich hohes Niveau wie in der Literatur und dementsprechend eine ähnlich hohe Qualität.

Angesichts der gegenwärtigen Ökonomisierungstendenzen im Krankenhausbetrieb stellt sich die Frage, ob es vertretbar ist, dass an ein und demselben Krankenhaus zwei verschiedene Abteilungen dieselbe Prozedur durchführen. Am UKE führen beide Abteilungen pro Jahr in etwa dieselbe Anzahl Punktionen in ähnlich hoher Qualität durch. Diese Arbeitsteilung dürfte allerdings schon deshalb nicht unökonomisch sein, da beide Abteilungen ihre Ausstattung nicht ausschließlich für Schilddrüsenprozeduren, sondern noch zahlreiche anderen Aufgaben nutzen. Vielmehr lässt eine derartige Struktur einen fruchtbaren Wettbewerb erwarten mit daraus resultierender Leistungssteigerung, sofern die Abteilungen einen wechselseitigen Erfahrungsaustausch etablieren.

#### 4.1.4.2 Punktierende Ärzte

Nach der Literatur hängt die Qualität des Punctionsergebnisses von der Erfahrung des Punktierenden ab. Die Erfahrung wird sowohl anhand der Gesamtzahl durchgeführter Punktionen als auch anhand der Anzahl der Punktionen pro Zeitintervall durch den jeweiligen Arzt gemessen (Ljung et al. 2001, Kocjan 1991, De Fiori et al. 2010).

In Analogie zum Abteilungsvergleich wurde die Ergebnisqualität der punktierenden Ärzte anhand der Repräsentativität und anhand des Anteils diagnostischer Punktionen verglichen. Die Repräsentativität des gewonnenen Materials differierte signifikant ( $p = 0.02$  im Chi-Quadrat-Test) unter den vier punktierenden Ärzten. Beim Anteil diagnostischer Punktionen dagegen unterschieden sich die Ärzte nicht signifikant voneinander ( $p = 0.2669$  im Chi-Quadrat-Test).

Die beiden Ärzte mit der höchsten Anzahl an Punktionen (Arzt B und E) stellten die meisten repräsentativen Präparate her, Arzt C mit der geringsten Anzahl produzierte erwartungsgemäß die wenigsten repräsentativen Präparate. Arzt A hingegen stellte ähnlich viele repräsentative Präparate her wie Arzt E, obwohl er weniger als halb so viele Punktionen durchführte. Ein Arzt mit langjähriger Erfahrung und Tätigkeit als Supervisor (Arzt A), der selbst relativ wenig punktierte (46 Punktionen), hatte eine ähnlich hohe Trefferanzahl, wie der Arzt (Arzt E), der häufig punktierte (106 Punktionen).

Der Anteil repräsentativer Präparate nahm mit der Punktionshäufigkeit erwartungsgemäß zu, der Anteil nicht-repräsentativer oder grenzwertig-repräsentativer Präparate entsprechend ab, jedoch nur in geringem Ausmaß. Die Punktionshäufigkeit spielte also für die Qualität der Feinnadelpunktion zwar eine Rolle, die sich aus der Datendokumentation nicht entnehmen ließ.

#### 4.1.4.3 Lernerfolg bei Punktionen der Schilddrüse

De Fiori et al. untersuchten 2010 den Lernerfolg bei Schilddrüsenpunktionen. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein Arzt mindestens 200 Punktionen durchgeführt haben muss, um das in der Literatur angegebene Niveau diagnostischer Punktionen zu erlangen (De Fiori et al. 2010). Wir untersuchten die ersten 350 konsekutiv von einer Ärztin des UKE durchgeführten Punktionen. Dabei ermittelten wir den Anteil diagnostischer Punktionen nach jeweils 50 Punktionen. Die betrachtete Ärztin lag bereits nach den ersten 50 Punktionen mit 88 % diagnostischer Präparate nahe dem in der Literatur als erforderlich angesehenen Niveau von 90 % (Baloch et al. 2008). Eine Erklärung könnte darin liegen, dass die Ärztin die Punktionen durchgehend unter Supervision eines erfahrenen Punktierenden durchführte oder sich durch besondere Geschicklichkeit auszeichnete. Die Ärztin führte die ersten 50 Punktionen in einem Zeitintervall von 245 Tagen durch, dies entspricht nur durchschnittlich 1,4 Punktionen pro Woche. Das folgende Zeitintervall zählte 145 Tage, was durchschnittlich 2,4 Punktionen pro Woche entspricht. In diesem zweiten Intervall stieg der Anteil diagnostischer Punktionen nochmals auf 96 % an. Im nächsten Intervall fiel der Anteil diagnostischer Punktionen trotz durchschnittlich 3,3 Punktionen pro Woche wieder ab.

Diese Schwankungen im Verlauf sind durchaus zu erwarten. Denn zum Punktionserfolg tragen neben dem Geschick des Arztes eine Reihe weitere Faktoren bei. Zu den wichtigsten zählen die aktuelle Verfassung des Punktierenden, z.B. ob er unter Zeitdruck steht oder nicht, desgleichen die aktuelle Verfassung des Schallkopf-führenden Assistenten, die Kooperation des Patienten während der Untersuchung, die Lage, Größe und Art des Zielgewebes, das Vorhandensein eines gut eingestellten hochauflösenden Ultraschallgerätes und schließlich die Verarbeitung des gewonnenen Materials. Die Ergebnisqualität hängt folglich nicht nur von der Punktionshäufigkeit ab. Wir konnten zeigen, dass unter Anleitung eines Erfahrenen erheblich weniger als 200 Punktionen erforderlich sind, um das von der AACE/AME/ETA geforderte Niveau

zu erreichen. Unter Berücksichtigung, dass das Zusammenwirken zahlreicher Faktoren für das Ergebnis der Feinnadelpunktion bestimmend ist und diese optimal aufeinander abgestimmt werden sollten, kann davon ausgegangen werden, dass bereits die Durchführung von 50 Punktionen unter Anleitung eines erfahrenen Punkteurs das Erreichen einer hinreichenden Ergebnisqualität möglich macht.

#### **4.1.5 Bedeutung der Wiederholungspunktion**

Am UKE wurden im untersuchten Zeitraum 282 Erstpunktionen durchgeführt. 38 erwiesen sich als nicht-diagnostisch. 12 dieser Patienten wurde eine Wiederholung der Punktion empfohlen, nur sieben Patienten (58 %) erschienen. Ob die anderen fünf Patienten keine erneute Feinnadelpunktion wünschten oder ob sie diese an einer anderen Institution als dem UKE vornehmen ließen, ließ sich nicht klären.

Das Material dieser sieben Zweitpunktionen wurde in 57,1 % als diagnostisch und in 42,9 % als nicht-diagnostisch bewertet. Der Anteil diagnostischer Präparate war hier weitaus niedriger als im Gesamtkollektiv. Dieses deckt sich mit den Literaturangaben. Laut Kini kommt es bei Wiederholungspunktionen nur in 62 % zu einem diagnostischen Ergebnis, in 30-38 % liegt auch nach mehrmaliger Feinnadelpunktion kein diagnostisches Ergebnis vor (Kini 2008).

## **4.2 SCHILDDRÜSENOPERATIONEN**

### **4.2.1 Präoperative Diagnosen und Radikalität der Operationen**

Die Resektionsformen und damit die Radikalität bei Schilddrüsenoperationen werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Schilddrüsen mit multiplen Knoten werden häufig operiert, nur in seltenen Fällen findet sich in der histologischen Aufarbeitung dieser Schilddrüsen ein Schilddrüsenkarzinom. Dies macht eine Nachresektion erforderlich, die mit einem höheren Komplikationsrisiko als die Erstoperation einhergeht. Nach subtotalen Schilddrüsenresektionen kann es des Weiteren zu einer Rezidivstrumabildung kommen, welche eine erneute Operation erforderlich macht. Aus diesen Gründen sprechen sich einige Autoren primär für eine totale Thyreoidektomie aus (Tezelman et al. 2009, Mishra et al. 2001). Anders wird der Sachverhalt von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) gesehen. Sie empfiehlt auch bei malignitätsverdächtigen Läsionen eine Hemithyreoidektomie (DGAV 2010).

Die Schilddrüsenresektionen wurden am UKE von Ärzten der Allgemeinchirurgie und der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde vorgenommen. Beide Abteilungen unterschieden sich in den gewählten Resektionsformen signifikant. In der Allgemeinchirurgie wurden signifikant mehr Thyreoidektomien als in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde durchgeführt, in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde mehr Hemithyreoidektomien. Gleiches galt für die Neck dissection, welche die Allgemeinchirurgie häufiger (35,9 % der Operationen) als die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (16 % der Operationen) durchführte. Dieser Sachverhalt ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass in der Allgemeinchirurgie signifikant häufiger Patienten mit maligner oder malignitätsverdächtiger, in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde hingegen mit benigner präoperativer Diagnose operiert wurden. Damit handeln beide Abteilungen gemäß der in der Literatur vertretenen Meinung (Tezeman et al. 2009, Dralle 2007) sowie entsprechender Leitlinien (DGAV 2010). Warum in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde häufiger Patienten mit präoperativ gutartiger Diagnose und in der Allgemeinchirurgie häufiger Patienten mit präoperativ bösartiger Diagnose operiert wurden, lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht erschließen.

#### **4.2.2 Komplikationen nach Schilddrüsenoperation**

##### **4.2.2.1 Unterschiede in der Häufigkeit von Stimmlippenlähmungen zwischen den operierenden Abteilungen**

Stimmlippenlähmungen durch Schädigung des NLR sind neben der Hypokalzämie die häufigste Komplikation nach Schilddrüsenoperationen (Dralle 2004). Die laryngoskopische Untersuchung der Stimmlippen sollte vor jeder Operation der Schilddrüse erfolgen um vorbestehende Stimmlippenlähmungen von operationsbedingten Schädigungen trennen zu können (Zielke und Rothmund 2000). Ebenfalls kann ein auffälliger präoperativer laryngoskopischer Status im Falle eines zytologischen Malignomverdachts einen Hinweis auf die Invasivität des Karzinoms geben (Randolph und Kamani 2006).

Im UKE war die Stimmlippeninspektion Bestandteil der routinemäßigen präoperativen Untersuchung und wurde von Ärzten der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde durchgeführt. In den elektronischen Akten fanden sich bei 12,5 % der operierten Patienten dennoch keine Angaben zum laryngoskopischen Stimmlippenstatus. Hier handelt es sich mutmaßlich um Dokumentationsmängel in den elektronischen Patientenakten.

74,5 % der Patienten mit präoperativ intakter Stimmlippenfunktion hatten auch postoperativ eine intakte Stimmlippenfunktion, 20 % jedoch eine ein- oder beidseitige Stimmlippenlähmung. Wir führten eine Regressionsanalyse durch und stellten fest, dass alleine durch die Neck dissection das Risiko einer postoperativen Stimmlippenlähmung um das 2,7-fache anstieg. Mit der Erweiterung der Operation auf das umliegende lymphatische Gewebe, stieg also auch das Risiko für eine Stimmlippenlähmung (DGAV 2010). Das Resektionsausmaß - totale Thyreoidektomie im Vergleich zu Hemithyreoidektomie - stellte jedoch kein erhöhtes Risiko für eine Stimmlippenlähmung dar. Die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und die Allgemeinchirurgie unterschieden sich signifikant in Bezug auf die Anzahl der postoperativen Stimmlippenlähmungen. Stimmlippenlähmungen waren in der Allgemeinchirurgie häufiger als in der HNO, Operationen mit Neck dissection allerdings auch, so dass die größere Häufigkeit von Stimmlippenlähmungen in der Chirurgie der Erwartung entsprach. Allerdings war auch die relative Häufigkeit der genannten Komplikationsart in der Allgemeinchirurgie signifikant häufiger.

Gewöhnlich nimmt die Komplikationsrate mit steigenden Operationszahlen ab, dies ist in dieser Arbeit nicht der Fall. Naheliegend ist deshalb die Annahme, dass die Grundkrankheit selbst, d.h. wie ausgedehnt, wie fortgeschritten ein Befund ist, als Ursache infrage kommt. Letztendlich lassen sich über die genauen Ursachen jedoch nur Mutmaßungen anstellen, aus der gegebenen Datendokumentation lassen sie sich nicht ableiten.

#### 4.2.2.2 Postoperatives Monitoring und Therapie von Hypokalzämien

Neben der Stimmlippenlähmung ist der Hypoparathyreoidismus mit nachfolgender Hypokalzämie eine schwerwiegende Komplikation von Schilddrüseneingriffen (Pattou et al. 1998, Hermann, 2008). Die Entlassung mit einer Hypokalzämie kann für den Patienten ein erhebliches Risiko darstellen (Goltzman 2010). Zur Risikovermeidung und nicht zuletzt auch aus ökonomischen Gründen sind eine Identifizierung der gefährdeten Patienten und eine Therapie mit geeigneten Medikamenten daher erforderlich (Pattou et al. 1998).

Die postoperativ betreuenden Abteilungen unterschieden sich signifikant darin, ob postoperativ der Kalziumwerte bestimmt und ob dieser bei Entlassung kontrolliert wurde. Eine Ausnahme stellten Patienten mit einer schweren postoperativen Hypokalzämie dar, bei diesen ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Kontrolle der

Kalziumwerte bei Entlassung. Die Abteilungen unterschieden sich ebenfalls signifikant darin, ob ein Patient mit einer Hypokalzämie entlassen wurde. Eine Erklärung mag in der unterschiedlichen medikamentösen Therapie und der Häufigkeit der PTH-Bestimmung in den Abteilungen liegen.

Zur Identifikation der Hypokalzämie setzen Endokrinologie, Allgemeinchirurgie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde den Kalzium-Spiegel ein. Unter allen Patienten hatten 73,5 % unmittelbar postoperativ eine zum Teil schwere Hypokalzämie. Bei diesen wurde vor Entlassung in 79,8 % der Kalziumspiegel kontrolliert, er lag in 49,5 % unter dem Grenzwert von 2,13 mmol/l. Unter Patienten mit postoperativ schwerer Hypokalzämie, also einem Kalziumspiegel unter 1,9 mmol/l, wurde in 90,5 % eine Kontrolle vor Entlassung vorgenommen, 31,6 % wiesen weiterhin eine schwere Hypokalzämie auf, trotzdem wurden sie entlassen. Anzunehmen ist, dass die laborchemische Hypokalzämie zum Zeitpunkt der Entlassung bei den Patienten klinisch inapparent war. Wie häufig Patienten mit einer Störung des Kalziumstoffwechsels entlassen wurden, hing von der postoperativ betreuenden Abteilung ab. Von der Allgemeinchirurgie betreute Patienten hatten nach dem erstellten logistischen Regressionsmodell ein 1,4-fach höheres Risiko mit einer laborchemischen Hypokalzämie entlassen zu werden als Patienten, die in der Endokrinologie betreut wurden. Die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde wies keinen signifikanten Unterschied zur Endokrinologie auf. Ein signifikanter Unterschied bestand ebenfalls bei der Entlassung von Patienten mit schweren Hypokalzämien. Die Endokrinologie entließ 10 % der Patienten mit einer schweren Hypokalzämien, die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 20 % und die Allgemeinchirurgie sogar 69,2 %. Hierfür könnte die postoperative Therapie, vor allem der Einsatz von aktivem Vitamin D<sub>3</sub>, mitverantwortlich sein. Die Endokrinologie therapierte bei Patienten mit postoperativer Hypokalzämie in der überwiegenden Anzahl der Fälle (84,9 %) mit einer Kombination aus Kalzium und aktivem Vitamin D<sub>3</sub>, die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde nur in 57,1 %. Die Allgemeinchirurgie verordnete in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine Monotherapie mit Kalzium, nur 23,1 % erhielten zusätzlich aktives Vitamin D<sub>3</sub>. Nach diesem Maßstab beurteilt, ist die postoperative medikamentöse Behandlung der Endokrinologie gegenüber der Allgemeinchirurgie effektiver.

Ein weiterer Grund, dass Patienten in der Endokrinologie seltener mit schweren Hypokalzämien entlassen wurden, mag in der häufigeren Bestimmung des postoperativen PTH-Werts als Prädiktor für das Auftreten schwerer Hypokalzämien liegen. Die



Endokrinologie führte postoperativ signifikant häufiger PTH-Bestimmungen durch als die Allgemeinchirurgie. Sie bestimmte den postoperativen PTH-Wert bei 82,6 % der dort nachbetreuten Patienten, die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bei 69,0 % und die Allgemeinchirurgie bei 14,3 %. Die Allgemeinchirurgie stützte sich bei der Risikostratifizierung und der Einleitung einer medikamentösen Therapie also nicht oder nur selten auf PTH-Werte.

Die Indikation für eine medikamentöse Therapie, wie z.B. ein PTH-Wert unterhalb der Norm, oder ob anhand der Kalziumwerte therapiert wurde, konnte den Akten nicht entnommen werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass sowohl ein Absinken des postoperativen PTH-Wertes auf weniger als 65 % des präoperativen Werts als auch der absolute PTH-Wert helfen könnten, Patienten zu identifizieren, welche signifikant häufiger schwere Hypokalzämien entwickeln. Der PTH-Wert könnte demnach auch routinemäßig am UKE für die Entscheidung zur medikamentösen Therapie genutzt werden. Ebenfalls könnte in einer weiteren Studie ermittelt werden, ob es einen postoperativen Cut Off-Wert für das PTH gibt, ähnlich der in den Studien von Tartaglia, Wirowski und Raffaelli empfohlenen, unter welchem eine medikamentöse Therapie sinnvoll ist. Die routinemäßige Bestimmung des PTH-Wertes könnte ermöglichen Risikopatienten zu identifizieren und diese frühzeitiger und intensiver zu therapieren. Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit eine schwere Hypokalzämie zu entwickeln, könnten zum Nutzen für Patient und Gesundheitswesen eventuell sogar früher entlassen werden.

Die Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperationen stellt sich in der Regel 24-48 Stunden nach Operation ein (Noordzij et al. 2007). Bei den Patienten unseres Kollektivs bestand jedoch bei 27,3 % der Patienten mit postoperativer Normokalzämie bei Entlassung eine Hypokalzämie, bei 4,5 % sogar eine schwere Hypokalzämie mit erheblichem Komplikationsrisiko. Gerade vor diesem Hintergrund erscheint der Einsatz geeigneter Messgrößen wichtig, um Patienten mit einem gestörten Kalziumhaushalt früh zu identifizieren.

Wie bei den Schilddrüsenpunktionen wäre ein Austausch über die Operationsergebnisse und die postoperative Betreuung zwischen den operierenden und den postoperativ behandelnden Abteilungen wünschenswert. So könnte von der Erfahrung der einzelnen Abteilungen profitiert und ein Beitrag geleistet werden, um Risiken für den Patienten und Kosten für das Gesundheitswesen zu senken.

### **4.2.3 Unterschiede in der Liegedauer nach Schilddrüsenoperationen zwischen den postoperativen Abteilungen**

Die Allgemein Chirurgie und Endokrinologie hatten im Median dieselbe Liegedauer (Median sechs Tage). Die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde hatte dagegen eine längere Liegedauer (Median neun Tage), obwohl die Operationen weniger ausgedehnt waren als in der Allgemein Chirurgie (65,7 % totale Thyreoidektomien in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde versus 80,8 % in der Allgemein Chirurgie), weniger Neck dissection durchgeführt wurden (16 % in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde versus 35,9 % in der Allgemein Chirurgie) und relativ weniger Komplikationen i.S. einer Stimmlippenlähmung auftraten. Die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde betreute die Patienten mit komplikationsträchtigen Operationen, d.h. Operationen mit Neck dissection, postoperativ in 82,4 % der Fälle selbst, die Allgemein Chirurgie in 75 %. Gründe für eine längere Liegedauer fanden sich nicht in den erhobenen Daten. Zur Klärung dieser ökonomisch wichtigen Frage müssten weitere Einflussgrößen untersucht werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Wertigkeit der Feinnadelpunktion (FNP) in der Diagnostik von Schilddrüsenknoten steht außer Frage. Sie wurde am UKE im untersuchten Zeitraum durch die Abteilungen Endokrinologie und Nuklearmedizin durchgeführt. Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, FPV und FNV lagen innerhalb der in der Literatur angegebenen Spannen, die Qualität der FNP am UKE damit auf dem Niveau internationaler Standards. Die Zytologen des UKE benutzten uneinheitliche Formulierungen, was zu mehreren falsch negativen Diagnosen zur Folge hatte. Eine normierte Terminologie, angelehnt an internationale Klassifikationen, wäre daher für Zwecke der Vergleichbarkeit und der Patientensicherheit sehr wünschenswert. Im Vergleich der Abteilungen erwiesen sich Unterschiede in der Ergebnisqualität zwischen Endokrinologie und Nuklearmedizin als nicht signifikant. Im Vergleich der einzelnen Ärzte stieg mit der Punktionshäufigkeit der Anteil diagnostischer Präparate - bereits nach der geringen Anzahl von 50 Punktionen hatte er das Literaturniveau erreicht.

Operationen der Schilddrüse wurden am UKE von der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Allgemeinchirurgie durchgeführt, postoperativ betreute zusätzlich die Endokrinologie einen Teil der Patienten. Sie unterschieden sich hinsichtlich präoperativer Diagnosen, Resektionsform, Häufigkeit einer Neck dissection sowie Komplikationsraten. 20 % der Patienten mit präoperativ intakter Stimmlippenfunktion wiesen postoperativ eine Schädigung auf. Die Regressionsanalyse zeigte, dass nur die Erweiterung des Eingriffs um eine Neck dissection das Risiko für eine Stimmlippenlähmung um das 2,7-fache signifikant erhöhte. Stimmlippenlähmungen waren bei Operationen mit Neck dissection in der Allgemeinchirurgie, trotz häufigerer Durchführung, signifikant häufiger als in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

Über 70 % der Patienten entwickelten postoperativ eine Hypokalzämie ( $\text{Ca}^{2+} < 2,13 \text{ mmol/l}$ ), annähernd 25 % eine schwere Hypokalzämie ( $\text{Ca}^{2+} < 1,9 \text{ mmol/l}$ ). Der postoperative Parathormonwert wurde bei über 50 % der Patienten bestimmt, am häufigsten in der Endokrinologie, am seltensten in der Allgemeinchirurgie. Patienten mit postoperativer Hypokalzämie wurden in 32,9 % mit einer Hypokalzämie entlassen, 28,6 % mit einer schweren Hypokalzämie - signifikant häufiger in der Allgemeinchirurgie als in den anderen beiden Abteilungen. Dies resultiert am ehesten aus der häufigeren Kalzium- und frühen PTH-Bestimmung sowie der daraus abgeleiteten effektiveren Therapie mit einer Kombination aus Kalzium und aktivem Vitamin  $\text{D}_3$ .

## 6 AUSBLICK

Die Qualität der Feinnadelpunktion und die Nachsorge nach Operationen an der Schilddrüse ist am UKE im Vergleich zur internationalen Literatur überwiegend gleichwertig. Im internen Vergleich liegen einige Abteilungen jedoch unter den qualitativen Möglichkeiten anderer Abteilungen. Solange diese Tatsache den Abteilungen nicht bekannt ist, können daraus keine Konsequenzen gezogen werden. Durch den Vergleich der Abteilungen, wie in dieser Arbeit geschehen, lassen sich Unterschiede aufdecken. Werden die Ergebnisse des Vergleichs den Abteilungen zugänglich gemacht könnte der interne Abteilungsvergleich Ansporn sein zur Überprüfung und Verbesserung der Qualität in der jeweils eigenen Abteilung. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sind dank EDV gespeichert. Deren regelmäßige Prüfung, Fortschreibung und Mitteilung an die entsprechenden Abteilungen, könnte als Beitrag zum Qualitätsmanagement genutzt werden.

Gegenwärtig besteht eine Tendenz zur Zusammenlegung von Abteilungen mit gleicher Leistung. Dies mag auf den ersten Blick aus Gründen der Ökonomisierung sinnvoll erscheinen, andererseits kann die Verhinderung des Wettbewerbs durch Zentrumsbildung den Anreiz zur permanenten Qualitätsverbesserung mindern. Aus der Verteilung gleicher Leistungen auf unterschiedliche Abteilungen könnte ein fruchtbarer Wettbewerb und durch Transparenz sowie Erfahrungsaustausch zwischen den Abteilungen eine fortgesetzte Leistungsverbesserung resultieren. Jede Qualitätsverbesserung wäre ein Beitrag, vermeidbare Operationen zu verhindern, Patienten vor Operationsschäden zu bewahren und der Versichertengemeinschaft Kosten zu ersparen.

Abschließend sei nochmals betont, dass die Mitteilung der in dieser Arbeit ermittelten Qualitätsindikatoren, insbesondere die Herstellung von Transparenz, als geeignetes Mittel zu einer laufenden Qualitätsverbesserung erscheint.

## 7 ABSTRACT

Fine-needle aspiration (FNA) plays a crucial role in the diagnostics of diseases of the thyroid gland. At the university hospital of Hamburg-Eppendorf (UKE) FNAs were routinely performed by the departments of endocrinology and nuclear medicine. The quality of FNA was evaluated with regard to sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, false-positive and false-negative results. These criteria were found to be in good agreement with the values in literature and therefore meet international standards. The cytologists used inconsistent phrasing for certain diagnoses, which lead to false-negatives. A nomenclature reflecting international classifications would be desirable for better comparability and patients' safety. There was no significant difference in the quality of the FNA performed at the departments of nuclear medicine and endocrinology. The percentage of diagnostic FNAs increased with the frequency of performing FNAs but after only 50 FNAs the proportion of diagnostic results required by literature was achieved and therefore the learning curve over the 350 evaluated consecutive FNAs only showed a coefficient of correlation of 0,17.

The departments of otorhinolaryngology and visceral surgery performed operations of the thyroid gland at the UKE. They differed in preoperative diagnosis, type of operation and frequency of neck dissections. Of all patients with a preoperatively intact vocal cord function, 20% showed a postoperative impairment of function. Regression analysis showed that extending the operation to a neck dissection raises the risk for vocal cord damage significantly by the factor 2.7. Vocal cord damage was notably more frequent in operations performed by visceral surgeons although the department performed this operation more frequently. Regarding hypoparathyroidism patients developed a postoperative hypocalcaemia with calcium levels below 2.13 mmol/l in 70 % of cases, in 25 % the calcium level fell under 1.9 mmol/l. The postoperative parathyroid hormone (PTH) level was measured in 50 % of the patients. Endocrinologists measured PTH levels frequently, visceral surgeons infrequently. Of all 114 patients with a postoperative hypocalcaemia 32.9 % were discharged with a hypocalcaemia and even 28.6 % with a severe hypocalcaemia. Patients postoperatively monitored in visceral surgery were more frequently discharged with a hypocalcaemia than in endocrinology and otorhinolaryngology. Probably the reason lies in an earlier and more frequent measuring of calcium and PTH levels and subsequent adequate therapy with calcium and active vitamin D<sub>3</sub>.

**8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AME	Associazione Medici Endocrinologi
ATA	American Thyroid Association
AUS	Atypia of undetermined significance
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
ETA	European Thyroid Association
FLUS	Follicular neoplasm or suspicious for follicular neoplasm
FN	falsch negativ
FNA	Fine-needle aspiration
FNAZ	Feinnadelaspirationszytologie
FNS	Follicular neoplasm
FNV	falsch negativer Wert
FP	falsch positiv
FPV	falsch positiver Wert
G	Gauge
NLR	Nervus laryngeus recurrens
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OR	Odds-Ratio
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PTH	Parathormon, parathyroid hormone
RJT	Radiojodtherapie
SFN	Suspicious for follicular neoplasm
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
V.a.	Verdacht auf

**9 TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Bethesda- und AACE/AME/ETA-Klassifikation im Vergleich .....	12
Tabelle 2: Eingruppierung der zytologischen Diagnosen am UKE in die zytologischen Diagnosegruppen nach AACE/AME/ETA - exemplarische Formulierungen .....	22
Tabelle 3: Eingruppierung der Diagnosen im Wortlaut in die histologischen Diagnosegruppen - exemplarische Formulierungen .....	23
Tabelle 4: Dichotomisierung der zytologischen Kategorien in maligne und benigne Diagnosen .....	24
Tabelle 5: Dichotomisierung der zytologischen Kategorien in diagnostische und nicht-diagnostische Präparate .....	24
Tabelle 6: Dichotomisierung der zytologischen Kategorien in sichere und unsichere Diagnosen .....	25
Tabelle 7: Verteilung der 184 operierten Patienten auf die operierenden Abteilungen .....	27
Tabelle 8: Anzahl der Patienten, die ein- oder mehrfach operiert wurden und Anzahl der Operationen .....	27
Tabelle 9: Verteilung der Patienten auf die postoperativen Abteilungen nach operierender Abteilung .....	28
Tabelle 10: Häufigkeit zytologischer Diagnosen unter den 607 Schilddrüsenpunktionen .....	31
Tabelle 11: Häufigkeit der histologischen Diagnosen unter den 184 operierten Patienten .....	32
Tabelle 12: Übereinstimmung zwischen sicheren zytologischen Diagnosen und histologischen Diagnosen .....	34
Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, falsch positive und falsch negative Anteile der 59 als sicher beurteilten zytologischen Diagnosen .....	34
Tabelle 14: Übereinstimmung zwischen zytologischen und histologischen Diagnosen aller 91 zytologisch diagnostischen Präparate .....	35
Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Anteile falsch positiver und negativer Ergebnisse aller 91 zytologisch diagnostischen Diagnosen, welche mit einer histologischen Diagnose verglichen werden konnten .....	35

Tabelle 16: Anteile der Diagnosestellungen in den Kategorien repräsentativ, grenzwertig-repräsentativ und nicht-repräsentativ.....	36
Tabelle 17: Anzahl der Patienten, die ein- oder mehrfach punktiert wurden und Anzahl der durchgeführten Punktionen .....	42
Tabelle 18: Präoperative zytologische Diagnosen der in der Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde und in der Allgemeinchirurgie operierten Patienten.....	44
Tabelle 19: Resektionsformen in Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Allgemeinchirurgie .....	44
Tabelle 20: Anteil der mit und ohne Neck dissection durchgeführten Operationen in der Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde und der Allgemeinchirurgie .....	45
Tabelle 21: Auftreten schwerer postoperativer Hypokalzämien mit Kalziumwerten unter 1,9 mmol/l in Abhängigkeit vom Absinken des PTH-Wertes postoperativ unter 65 % des präoperativen Werts.....	51
Tabelle 22: Liegedauer in den postoperativ betreuenden Abteilungen.....	53
Tabelle 23: Vergleich der Häufigkeit der Diagnosen des UKE mit der Literatur .....	54



**10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Verteilung der operierten Patienten auf die postoperativ betreuenden Abteilungen .....	28
Abbildung 2: Korrelation zwischen zytologischer und histologischer Diagnose bei den 102 punktierten und anschließend operierten Patienten [modifiziert nach Bakhos et al. 2000].....	33
Abbildung 3: Häufigkeiten der unterschiedlichen Kategorien der Repräsentativität des zytologischen Materials der Feinnadelpunktion in Endokrinologie und Nuklearmedizin.....	37
Abbildung 4: Anteil diagnostischer und nicht-diagnostischer Präparate bei Feinnadelpunktionen der Schilddrüse in den Abteilungen Endokrinologie und Nuklearmedizin .....	38
Abbildung 5: Anteile repräsentativer, grenzwertig-repräsentativer und nicht- repräsentativer Punktionen bei verschiedenen Ärzten .....	39
Abbildung 6: Verhältnis diagnostischer und nicht-diagnostischer Punktionen bei verschiedenen Ärzten .....	40
Abbildung 7: Anteil repräsentativer Punktionen nach jeweils 50 Punktionen .....	41
Abbildung 8: Anteil diagnostischer Punktionen nach jeweils 50 Punktionen .....	42
Abbildung 9: Häufigkeit und Art postoperativer Stimmlippenläsionen bei Patienten mit präoperativ intakter Stimmlippenfunktion .....	46
Abbildung 10: Häufigkeit einer Stimmlippenlähmung bei Operationen mit Neck dissection in Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Allgemeinchirurgie .....	47
Abbildung 11: Anteil der Patienten mit schwerer postoperativer Hypokalzämie, bei denen ein Kalziumwert vor Entlassung bestimmt wurde und Häufigkeit der Entlassungen mit schwerer Hypokalzämie unter diesen Patienten.....	49
Abbildung 12: Häufigkeit der PTH-Bestimmungen in den postoperativen Abteilungen innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ.....	50
Abbildung 13: Antihypokalzämische Medikation bei Patienten mit postoperativer Hypokalzämie ( $\text{Ca}^{2+} < 2,13 \text{ mmol/l}$ ).....	52
Abbildung 14: Antihypokalzämische Medikation bei Patienten mit schwerer postoperativer Hypokalzämie ( $\text{Ca}^{2+} < 1,9 \text{ mmol/l}$ ).....	52

**11 LITERATURVERZEICHNIS**

American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19(11):1167-214.

Bakhos R, Selvaggi SM, DeJong S, Gordon DL, Pitale SU, Herrmann M, Wojcik EM (2000) Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagn Cytopathol* 23(4):233-7.

Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, Abati A (2008) The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytosjournal* 5:6.

Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ (2008) Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36(6):425-37.

Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA (2006) Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4295-301.

Bongiovanni M, Crippa S, Baloch Z, Piana S, Spitale A, Pagni F, Mazzucchelli L, Di Bella C, Faquin W (2012) Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer cytopathol* 120(2):117-25.

Brabant G, (2004) Schilddrüsenkarzinome. In: Schilddrüsenerkrankungen, R Gärtner (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 207-209.

Caraway NP, Sneige N, Samaan NA (1993) Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. *Diagn Cytopathol* 9(3):345-50.

Cibas ES, Ali SZ (2009) NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 132(5):658-65.

Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A (1998) Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 8(1):15-21.

De Fiori E, Rampinelli C, Turco F, Bonello L, Bellomi M (2010) Role of operator experience in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Radiol Med (Torino)* 115(4):612-8.

Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie - Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (2010) AWMF Leitlinien - Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen [Online im Internet; 26.01.2012] URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-002l\\_02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-002l_02.pdf).

Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, Grond S, Muhligh HP, Richter C, Voss J, Thomusch O, Lippert H, Gastinger I, Brauckhoff M, Gimm O (2004) Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 136(6):1310-22.

Dralle H (2007) Inzidentalome der Schilddrüse. Überdiagnostik und -therapie gesunder Schilddrüsenkranker? *Chirurg* 78(8):677-86.

Droese M (1979) Aspirationszytologie der Schilddrüse, Schattauer Verlag, Göttingen.

Führer D, Bockisch A, Schmid KW (2012) Euthyroid goiter with and without nodules — diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 109(29–30): 506–16.

Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P (2010) American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association

- Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocrine Practice* Vol. 16, Supplement 1:1-43
- Goltzman (2010) Clinical manifestations of hypocalcemia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- Goltzman (2011) Etiology of hypocalcemia in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- Goretzki P, Simon D, Lammers B (2004) Hals und Schilddrüse. In: Chirurgie, Bruch H, Trentz O (Hrsg.) 5. Aufl., Urban und Fischer, München, Jena, 557.
- Grimm O, Dralle H (2004) Schilddrüsenchirurgie. In: Schilddrüsenerkrankungen, R Gärtner (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM (2009) Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 39(8):699-706.
- Hanks J (2004) Thyroid. In: Sabiston Textbook of Surgery, Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K, 17 Aufl., Elsevier Saunders, Philadelphia, 947.
- Hermann M, Ott J, Promberger R et al (2008) Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br J Surg* 95(12):1480–1487
- Hörmann R (2005) Schilddrüsenkrankheiten - Leitfaden für Praxis und Klinik, ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, 137.
- Kocjan G (1991) Evaluation of the cost effectiveness of establishing a fine needle aspiration cytology clinic in a hospital out-patient department. *Cytopathology* 2(1):13-8.
- Ljung BM, Drejet A, Chiampi N, Jeffrey J, Goodson WH, Chew K, Moore DH, Miller TR (2001) Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique. *Cancer* 93(4):263-8.
- Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, Traini E, D'Amore AM, Carozza C, Zuppi C, Bellantone R (2004) Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* 136(6):1236-41.
- Menendez Torre E, Pineda Arribas J, Martinez de Esteban JP, Lopez Carballo MT, de Miguel C, Salvador P (2007) Value of repeated fine needle aspiration cytology in patients with nodular goiter. *Acta Cytol* 51(6):850-2.
- Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK (2001) Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg* 25(3):307-10.
- Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, Kussmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram J, Schabram P, Scheuba C, Simon D, Steinmüller T, Trupka AW, Wahl RA, Zielke A, Bockisch A, Karges W, Luster M, Schmid KW; Interdisciplinary Task Force Guidelines of the German Association of Endocrine Surgeons (2011) German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Interdisciplinary task force guidelines of the German Association of Endocrine Surgeons. Langenbecks Arch Surg* 396(5):639–49.
- Nagarajah J, Sheu-Grabellus SY, Leitzen C, Hartung V, Schmid KW, Bockisch A, Gorges R (2011) Optimization of the fine needle aspiration biopsy (FNAB) of thyroid nodules- automatic aspirator versus manual technique. *Nucl Med (Stuttg)* 50(5):189-94.
- Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, Hier MP, Black MJ, Kerr PD, Richards ML, Lo CY, Raffaelli M, Bellantone R, Lombardi CP, Cohen JI, Dietrich MS (2007) Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg* 205(6):748-54.
- Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, Racadot A, Proye C (1998) Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 22(7):718-24.

- Polyzos SA, Anastasilakis AD (2009) Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71(2):157-65.
- Raffaelli M, De Crea C, Carrozza C, D'Amato G, Zuppi C, Bellantone R, Lombardi CP (2012) Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World J Surg* 36(6):1307-13.
- Randolph GW, Kamani D (2006) The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 139(3):357-62.
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM (2004) Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 14(11):926-32.
- Robert-Koch-Institut (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends [Online im Internet; 26.01.2012] URL: [http://www.rki.de/cln\\_109/nn\\_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C73,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C73.pdf](http://www.rki.de/cln_109/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C73,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C73.pdf) (Stand: 23.02.10).
- Robert-Koch-Institut (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland [Online im Internet; 26.01.2012] URL: [http://www.rki.de/cln\\_109/nn\\_1869836/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Praevalenz/Lokalisationen/C15\\_\\_07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C15\\_\\_07.pdf](http://www.rki.de/cln_109/nn_1869836/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Praevalenz/Lokalisationen/C15__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C15__07.pdf) (Stand: 23.02.2010).
- Ross (2010), Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules, Up to Date (Stand 10.11.2010).
- Sakorafas GH (2010) Thyroid nodules; interpretation and importance of fine-needle aspiration (FNA) for the clinician - practical considerations. *Surg Oncol* 19(4):e130-9.
- Sidawy MK, Del Vecchio DM, Knoll SM (1997) Fine-needle aspiration of thyroid nodules: correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases. *Cancer* 81(4):253-9.
- Smith E, Taylor M, Mendoza M, Barkmeier J, Lemke J, Hoffman H (1998) Spasmodic dysphonia and vocal fold paralysis: outcomes of voice problems on work-related functioning. *J Voice* 12(2):223-32.
- Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP (2005) Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 190(3):424-9.
- Tezelman S, Borucu I, Senyurek Giles Y, Tunca F, Terzioglu T (2009) The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. *World J Surg.* 33(3):400-5.
- Wang T, Richards M, Sosa J (2010) Initial and reoperative thyroidectomy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- Wirowski D, Schwarz K, Lammers BJ, Goretzki PE (2011) Bedeutung der postoperativen Hypokalzämie. *Dtsch Arztebl Int* 108(8):133.
- Wong LQ, Baloch ZW (2012) Analysis of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology and similar precursor thyroid cytopathology reporting schemes. *Adv Anat Pathol* 19(5):313-9.
- Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG (2007) Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 111(5):306-15.
- Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H (2010) Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy. *Surgery* ;148(4):841-4
- Zielke A, Rothmund M (2000) Euthyreote Knotenstruma - Operative Therapie. In: Praxis der Viszeralchirurgie – endokrine Chirurgie. J.R. Sievert, F. Harder, M. Rothmund (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 81.

## 12 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Dr. Jens Aberle danke ich sehr für die freundliche Überlassung des Themas sowie die fortwährende Unterstützung und die rasche Beantwortung jedweder Fragen.

Weiterhin danke ich Dr. Viola Dannheim und Dr. Franziska Reining aus der III. Medizinischen Klinik für ihre Hilfestellung bei der Zusammenstellung der Rohdaten sowie Dr. Issa und den Mitarbeitern des zytologischen Labors des Instituts für Pathologie für die Überlassung eines Arbeitsplatzes zur Datenerfassung.

Herrn Gerhard Schön und Herrn Hans-Peter Brose aus dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie bin ich für die tatkräftige Unterstützung bei statistischen Fragestellungen zu großem Dank verpflichtet.

Mein besonders herzlicher Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Nina Sauer, welche mir über die Jahre hinweg viel Freiraum gelassen hat, mich motiviert und konstruktiv unterstützt hat, immer ein offenes Ohr hatte und mit dieser Unterstützung und unerschöpflichen Energie die Arbeit zur Fertigstellung gebracht hat.

Darüber hinaus danke ich meinen lieben Freunden, welche mich über die Jahre in unterschiedlichster Weise mit Korrekturen oder einem offenen Ohr motiviert haben.

Meinem Ehemann Xavier danke ich für seine Geduld und seine positive Art, mit der er mich trotz der knappen Freizeit neben der Arbeit immer wieder bestärkt hat die Arbeit nicht aus den Augen zu verlieren und damit maßgeblich zur Vollendung der Arbeit beigetragen hat.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern aus vollem Herzen, nicht nur für die vielen Anregungen und Ideen zu dieser Arbeit, sondern vor allem für ihre uneingeschränkte Unterstützung, ohne die mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

## 13 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## **14 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: