

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

(Prof. Dr. med. B. M. Ghadimi)

im Zentrum Chirurgie

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Bedeutung der früh-postoperativen Schilddrüsenstoffwechsellage
und des Non-Thyroidal-Illness-Syndroms für das Auftreten einer
Wundheilungsstörung oder Anastomoseninsuffizienz nach
viszeralchirurgischen Eingriffen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Kamran Zierke

aus Bremerhaven

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

1. Berichterstatter: PD. Dr. med. K. Homayounfar

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dirk Raddatz

3. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Komplikationen viszeralchirurgischer Eingriffe	1
1.1.1	Wundheilung	2
1.1.1.1	Einflussfaktoren auf die Wundheilung	3
1.1.2	Anastomosenheilung	4
1.1.2.1	Einflussfaktoren auf die Anastomosenheilung.....	6
1.2	Die Schilddrüse	7
1.2.1	Zirkulierende Hormone und ihre Aufnahme in die Zelle	8
1.2.2	Regulation der Schilddrüsenaktivität.....	9
1.3	Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenhormonlage.....	9
1.3.1	Nonthyroidal-Illness-Syndrom	10
1.3.2	Einfluss von Operationen auf den Schilddrüsenhormonstatus.....	11
1.3.3	Schilddrüsenerkrankungen	12
1.3.4	Einfluss von Medikamenten auf den Schilddrüsenhormonstatus	13
1.4	Fragestellung.....	14
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Patientenkollektiv.....	15
2.2	Datenerfassung	16
2.3	Einteilung der Stoffwechsellage	20
2.4	Statistische Auswertung	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Wundheilungsstörung.....	22
3.1.1	Kollektiv.....	22
3.1.2	Liegezeit.....	23
3.1.3	Multivariate Analyse	25
3.1.4	Univariate Analyse	25
3.1.4.1	fT3-Spiegel	25
3.1.4.2	Operationsdringlichkeit.....	26
3.1.4.3	Nikotinkonsum und Operationsdauer	27
3.2	Anastomoseninsuffizienz	28
3.2.1	Kollektiv.....	28
3.2.2	Liegezeit.....	30
3.2.3	Multivariate Analyse	30
3.2.4	Univariate Analyse	31

3.2.4.1	Stoffwechsellage	31
3.2.4.2	Operationsdringlichkeit	33
4	Diskussion	34
4.1	Wundheilungsstörung	34
4.2	Anastomoseninsuffizienz	40
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	52
7	Anhang	71
7.1	Abbildungsverzeichnis	71
7.2	Tabellenverzeichnis	72
7.3	Abkürzungsverzeichnis	73

1 Einleitung

1.1 Komplikationen viszeralchirurgischer Eingriffe

Komplikationen stellen unerwünschte, teilweise unvorhergesehene Ereignisse dar, die infolge eines chirurgischen Eingriffs auftreten können. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, Komplikationen im Zusammenhang mit Operationen zu klassifizieren: nach ihrem Auftretenszeitpunkt (*intra- oder postoperativ*) sowie nach ihrer Kausalität (*chirurgisch oder nicht-chirurgisch*). Zu den intra- sowie postoperativen nicht-chirurgischen Komplikationen zählen kardiale und pulmonale Komplikationen sowie thromboembolische Ereignisse (Bartels 2009).

Sechsmal häufiger jedoch werden chirurgische Komplikationen, also jene, die den OP-Situs betreffen, beobachtet (Bartels 2009). *Intraoperative* chirurgische Komplikationen beinhalten Verletzungen von Strukturen wie Nerven und Blutgefäßen sowie umgebende Organe bei der chirurgischen Präparation.

Zu den *postoperativen* chirurgischen Komplikationen zählen Nachblutungen, postoperativer Ileus, Stenosen und Insuffizienzen der Anastomose (AI) bei gastrointestinalen Eingriffen sowie Wundheilungsstörungen (WHST) (Bartels 2009).

Je nach klinischem Ausmaß der Komplikation können Revisionseingriffe nötig sein. Besonders im Fall der AI mit Peritonitis und konsekutiv septischem Krankheitsbild sind häufig komplexe Therapiekonzepte mit passagerer Anlage eines künstlichen Darmausgangs, Antibiotikatherapie und kreislaufunterstützender Intensivtherapie notwendig (Nesbakken et al. 2001). Anastomoseninsuffizienzen sind ein für das Langzeitüberleben unabhängiger Prognosefaktor (Walker et al. 2004) und führen zu einer Verlängerung des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes (Buchs et al. 2008).

Neben diesen vital bedrohlichen Komplikationen sind auch funktionelle Aspekte zu berücksichtigen. Die in der Folge einer WHST ablaufende sekundäre Wundheilung führt nicht selten zu einer kosmetisch störenden Narbenbildung (Fleischmann et al. 1998). Ebenso beeinträchtigen Inkontinenz und Darmentleerungsstörungen sowie die Anlage eines permanenten Enterostomas nach AI mit Peritonitis die Lebensqualität der Betroffenen (Nesbakken et al. 2001).

1.1.1 Wundheilung

Die Wundheilung ist ein komplexer dynamischer Prozess zur Wiederherstellung der anatomischen Strukturen und deren Funktion. Im klinischen Alltag wird zwischen *primärer* und *sekundärer* Wundheilung unterschieden. Eine primäre Wundheilung liegt bei unkompliziertem Heilungsvorgang mit nicht infizierten, gut adaptierten Wunden vor. Ist der Heilungsvorgang durch lokale Faktoren wie Infektion, Dehiszenz, Mangel durchblutung oder systemische Faktoren, beispielsweise Immunschwäche, gestört, handelt es sich um eine sekundäre Wundheilung (Whipple 1933).

Der *physiologische* Heilungsverlauf des Gewebes wird in drei sich überlappende Phasen unterteilt: Inflammation, Proliferation, Wundmodulation (Kirsner und Eaglstein 1993; Epstein et al. 1999).

Inflammation:

Durch die Gefäßverletzung kommt es zur Exposition der Thrombozyten mit Matrixmolekülen der Gefäßwand wie Kollagen und Fibronectin. Dadurch aggregieren die Thrombozyten (Li et al. 2007). Ferner schütten sie Zytokine wie Wachstumsfaktoren und Mediatoren aus, die die weitere Aggregation triggern (Epstein et al. 1999). Fibrin wird synthetisiert, bildet mit den Thrombozyten das Blutgerinnsel und unterbindet so die Blutung. Das Gerinnsel bietet eine provisorische Matrix, um das Einwandern von Zellen zu gewährleisten. Neutrophile Granulozyten und Makrophagen migrieren in das Wundgebiet. Hier phagozytieren sie Bakterien und Zelltrümmer (Brown 1995) und sezernieren Angiogenesefaktoren, über die die Neovaskularisation eingeleitet wird. Außerdem locken sie Fibroblasten an (Li et al. 2007).

Proliferation:

In der Proliferationsphase wird das Granulationsgewebe gebildet. Sie beginnt mit dem Einwandern der Fibroblasten, die mittels Kollagensynthese eine neue extrazelluläre Matrix bilden und dadurch den provisorisch gebildeten Schorf ersetzen. Als Myofibroblasten, die die Fähigkeit besitzen, sich auszudehnen und zusammenzuziehen, dienen sie der Wundkontraktion (Grinnell 1994). Getriggert

durch das saure und hypoxische Wundmilieu kommt es zur Angiogenese (Detmar et al. 1997). Diese versorgen die einwandernden Zellen mit Nährstoffen und Sauerstoff. Vom Wundrand her und aus Hautanhangsgebilden kommt es zur Migration der Keratinozyten in die Wunde und zu deren Proliferation (Parks 1999).

Remodulierung:

Die Remodulierung kann bis zu einem Jahr dauern und beschreibt Umbauvorgänge der Extrazellulärmatrix. Sie dient der Wiederherstellung von Funktion und Integrität des Gewebes. Hierbei wird das anfangs überwiegend synthetisierte prämaturre Kollagen III durch das reife Kollagen I ersetzt. Dieses hat in gesunder Haut einen Anteil von ca. 80 % und gewährleistet die Reißfestigkeit der jetzt verschlossenen Wunde (Li et al. 2007).

1.1.1.1 Einflussfaktoren auf die Wundheilung

In der Vergangenheit sind zahlreiche Faktoren, die einen negativen Einfluss auf die Wundheilung haben, identifiziert worden. Dabei wird zwischen lokalen und systemischen Einflussfaktoren unterschieden (Guo und DiPietro 2010). Grundsätzlich bestehen zwei Mechanismen, welche die Wundheilung lokal stören können: Infektionen und Sauerstoffmangel (Hopf und Hunt 1997). Letzterer wiederum wird durch systemische Faktoren wie Diabetes mellitus, pulmonale und kardiale Vorerkrankungen, Nikotinkonsum, aber auch fortgeschrittene Adipositas ausgelöst (Jensen et al. 1991; Guo und DiPietro 2010; Sørensen et al. 2005; Dindo et al. 2003).

Zu den systemischen Faktoren zählt auch die Wirkung von Schilddrüsenhormonen. Sie haben einen bedeutenden Einfluss auf die Stoffwechselforgänge der Haut. So gehen klinisch relevante Hypothyreosen mit trockener und dicker Haut mit dünnem, brüchigem Haar und Hyperthyreosen mit warmer, feuchter Haut einher (Heymann 2008).

Dies liegt u.a. an der bei hypothyreoten Patienten reduzierten und bei hyperthyreoten Patienten gesteigerten Hautperfusion (Weiss et al. 1993). Die Hautperfusion stellt zudem eine wichtige Voraussetzung für die Wundheilungsfähigkeit dar (Lo et al.

2009). Ebenso führt eine geringere Kollagensynthese, die im Falle einer Hypothyreose vorliegt, zu einer verlangsamten Wundheilung (Natori et al. 1999).

Schilddrüsenhormonrezeptoren werden in Fibroblasten, Keratinozyten, vaskulären Endothelzellen und Haarfollikelzellen exprimiert (Ahsan et al. 1998). Die Wirkung des Schilddrüsenhormons Triiodothyronin (T3) auf die Haut ist komplex und interagiert mit Mediatoren der hauteigenen Zellen. So stimuliert *in vitro* T3 die Proliferation der Fibroblasten und Keratinozyten. Kokultiviert ist jedoch das Keratinozytenwachstum gehemmt (Safer et al. 2003).

1.1.2 Anastomosenheilung

Die Anastomosenheilung ähnelt der kutanen Wundheilung und wird nach Marjanovic und Hopt (2010) ebenfalls in drei sich überlappende Phasen eingeteilt:

Inflammation:

Unmittelbar nach Herstellung der Anastomose beginnt die inflammatorische Phase. Durch Exposition der subendothelial gelegenen Kollagenfasern kommt es zur Anlockung von Thrombozyten. Durch deren Aggregation wird die Gerinnungskaskade aktiviert. Durch die Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren kommt es zur Chemotaxis anderer, für die Anastomosenheilung essentieller Zellen: Neutrophile Granulozyten, Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen (Marjanovic und Hopt 2010).

Die neutrophilen Granulozyten bilden antimikrobielle Barrieren. Makrophagen phagozytieren Bakterien und Zellreste, bilden Kollagenasen, synthetisieren Matrixmoleküle, triggern die Angiogenese und aktivieren wiederum andere Zellen wie Lymphozyten. Diese synthetisieren zusätzlich zur erworbenen Immunantwort Wachstumsfaktoren, die einen Effekt auf das Remodeling des Wundgewebes und damit die Wundfestigkeit haben (Marjanovic und Hopt 2010).

Besonders in der früh-postoperativen Phase bis zum fünften Tag bestimmt das Gleichgewicht zwischen Kollagenabbau und Neusynthese in der Submukosa die

mechanische Stabilität der Anastomose. Diese spiegelt die Nahthaltekapazität wider. Da bis zum dritten postoperativen Tag das Gleichgewicht zugunsten einer Kollagenolyse durch die Makrophagen verschoben ist, nimmt die Zugfestigkeit primär ab (Marjanovic und Hopt 2010).

Proliferation:

Die proliferative Phase ist gekennzeichnet durch einen hohen Anteil an Fibroblasten und Endothelzellen. Die Fibroblasten übernehmen die Synthese von Kollagen. Anders als bei der Wundheilung beteiligen sich zusätzlich die glatten Muskelzellen der Muscularis mucosae und der Muscularis propria an der Kollagensynthese, wodurch es schneller zu einer Zunahme der Wundstärke kommt (Perr et al. 1992; Thá Nassif et al. 2009). Es bildet sich eine neue Bindegewebs- und Epithelschicht. Durch narbigen Umbau erhöht sich die Widerstandsfähigkeit der Anastomose. Es kommt zur Angio- und Vaskulogenese (Marjanovic und Hopt 2010).

Ein weiterer Unterschied zur Wundheilung besteht in der Synthese von Kollagen V, das ca. 12% des Kollagens ausmacht und in der Haut fehlt (Marjanovic und Hopt 2010). Außerdem befinden sich im Darmtrakt zusätzlich zu aeroben Bakterien Anaerobier (Wang et al. 1996). Besonders empfindlich reagiert der Körper in hypovolämischen Zuständen. Hier entsteht eine Minderperfusion des Darmtrakts. Dies wiederum beeinträchtigt die Barrierefunktion und begünstigt das Einwandern von Bakterien (Kreimeier 2000).

Von besonderer Bedeutung für die Stabilität der Anastomose ist ähnlich der Wundheilung das richtige Verhältnis der Kollagensubtypen I und III. Dieses verändert sich während der Anastomosenheilung.

Zunächst kommt es v.a. zur Synthese von Kollagen Typ III. Dieses gewährleistet eine hohe Elastizität, während das Typ-I Kollagen für die Zugfestigkeit und damit die mechanische Stabilität der Anastomose verantwortlich ist und konstant synthetisiert wird (Binnebösel et al. 2008; Stumpf et al. 2005).

Reparation:

Die Umverteilung des Kollagens verläuft auch in der reparativen Phase der Wundheilung. Hier kommt es auch zu einer Änderung der Kollagenanordnung. Je nach Lokalisation der Anastomose kann diese Phase bis zu einem Jahr dauern (Marjanovic und Hopt 2010).

1.1.2.1 Einflussfaktoren auf die Anastomosenheilung

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die sich mit Risikofaktoren für die Entstehung von AI beschäftigen. Da es sich um unterschiedliche Patientenkollektive mit teils unterschiedlichen Anastomosenlokalisationen und Techniken handelt, sind auch deren Ergebnisse mitunter verschieden oder widersprüchlich. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse relevanter Studien zusammen.

Autor	Buchs et al. 2008	Mäkelä et al. 2003	Trencheva et al. 2013	Akasu et al. 2010	Sørensen et al. 1999	Briel et al. 2004	Van Berge Henegouwen et al. 1997
	prospektiv	retrospektiv	prospektiv	retrospektiv	retrospektiv	retrospektiv	retrospektiv
n	811	88	616	120	333	363	269
Lokalisation	Kolon Rektum	Rektum	Kolon Rektum	Rektum	Kolon Rektum	Ösophagus	Pancr.- jejunost.
AI %	3,8		5,7	13,0	15,9	10,9	11,0
Univariat signifikant	OP>3h BMI>25	EK- Transfusion Steroid ≥2 Vorerkrankungen OP>2h Kontamination des Situs	CCI*≥3	EK- Transfusion Pulmonale Vorerkrank.	Nikotin EK- Transfusion		

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer AI Zusammenstellung veröffentlichter Arbeiten, die Risikofaktoren für die Entstehung von AI untersucht haben im Zeitraum von 1997-2013, Signifikante Zusammenhänge sind gegeben bei $p < 0.05$

Autor	Buchs et al. 2008	Mäkelä et al. 2003	Trencheva et al. 2013	Akasu et al. 2010	Sørensen et al. 1999	Briel et al. 2004	Van Berge Henegouwen et al. 1997
Univariat <i>Nicht signifikant</i>	OP-Dringlichkeit EK-Transfusion	BMI Diabetes Übergewicht OP-Dringlichkeit	EK-Transfusion Kontamination des Situs Diabetes	OP≥6h BMI≥25 Diabetes Kardiovaskuläre Vorerkrank. Nikotin	BMI Diabetes Pulmonale Vorerkrank. OP-Dringlichkeit OP-Zeit		EK-Transfusion OP-Zeit
Multivariat <i>signifikant</i>	OP>3h	EK-Transfusion OP>2h Kontamination des Situs	CCI≥3*	EK-Transfusion Pulmonale Vorerkrank.	Nikotin	≥1 Vorerkrankung*	
Multivariat <i>Nicht signifikant</i>	EK-Transfusion OP-Dringlichkeit BMI>25	BMI Diabetes ≥2 Vorerkrank. Übergewicht Steroid	EK-Transfusion Kontamination des Situs Diabetes		EK-Transfusion	Gewicht Nikotin	
Zusatz		Fall/Kontroll Studie	*CCI= Charlson Komorbiditäts-Index			*Diabetes, kardiovaskulär, pulmonal	

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer AI Zusammenstellung veröffentlichter Arbeiten, die Risikofaktoren für die Entstehung von AI untersucht haben im Zeitraum von 1997-2013, Signifikante Zusammenhänge sind gegeben bei $p < 0.05$

1.2 Die Schilddrüse

Schilddrüsenhormone greifen in viele Regelkreisläufe unterschiedlicher Organsysteme ein. Veränderungen der Schilddrüsenstoffwechsellage führen daher zu vielschichtigen Störungen des menschlichen Organismus (Polikar et al. 1993; Yaylali et al. 2009).

Ein Einfluss des SD-Hormonspiegels auf die Komplikationsrate nach viszeralchirurgischen Eingriffen lässt sich aufgrund vorhandener tierexperimenteller Studien und In-vitro-Untersuchungen vermuten (Karaman et al. 2012; Thá Nassif et al. 2009). So stellten Thá Nassif et al. (2009) bei Ratten mit induzierter Hypothyreose eine um mehr als 50% verminderte Zugfestigkeit der Anastomose fest. Nach

Kolektomie konnte diese nach Substitution des Schilddrüsenhormons T3 um 14% gesteigert werden (Karaman et al. 2012).

Der Einfluss der Schilddrüsenhormonstoffwechsellage auf postoperative chirurgische Komplikationen beim Menschen ist bisher lediglich in einer retrospektiven Arbeit und einzelnen Falldarstellungen unzureichend untersucht.

Ladenson et al. (1984) fanden bei Patienten mit präoperativer Hypothyreose keine Häufung von WHST im postoperativen Verlauf im Vergleich zu euthyreoten Patienten. Die Falldarstellungen von Cannon (1994), Talmi et al. (1989) sowie Alexander et al. (1982) behandelten ebenfalls Patienten mit Hypothyreose und chronischen Wunden nach Tumorsektion und Radiatio im Oropharynx- und Larynxbereich, bei denen es nach Levothyroxine-Substitution zu einem Abheilen der Wunden kam.

Studien zur Untersuchung der Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage liegen bisher nicht vor. Ein Grund dafür ist, dass vor elektiven chirurgischen Eingriffen eine Euthyreose angestrebt wird, um keine perioperative thyreotoxische Krise zu riskieren (Schiff und Welsh 2003).

1.2.1 Zirkulierende Hormone und ihre Aufnahme in die Zelle

Der überwiegende Teil des von der Schilddrüse (SD) synthetisierten und extrahierten Hormons ist T4. Nur einen geringen Teil stellt die aktive Form T3 dar. 80% des T3 entsteht erst in peripherem Gewebe durch enzymatische Konversion aus T4. Sowohl die enzymatische Konversion als auch der Abbau von Schilddrüsenhormonen erfolgt über Deiodasen. Es handelt sich um membranintegrale Selenproteine, die drei Isoformen besitzen: Deiodase 1 (D1) und Deiodase 2 (D2) katalysieren die Synthese von T4 in seine biologisch aktive Form T3. Die Deiodase 3 (D3) inaktiviert sowohl T4 als auch T3, eine Reaktion, die auch D1 herbeiführen kann. Letzteres wird v.a. in den Zellen von SD, Leber und Niere exprimiert, D2 hingegen in der Hypophyse, dem zentralen Nervensystem (ZNS), in braunem Fettgewebe, der Haut, der quergestreiften Muskulatur und dem Herzmuskel (Williams und Bassett 2011).

95% der Schilddrüsenhormone sind an Transportproteine gebunden und dadurch biologisch inaktiv. Nur ein geringer Teil der Schilddrüsenhormone ist im Plasma frei löslich: freies T3 (fT3) und freies T4 (fT4) (Kirsten 2000). Der Transport der Schilddrüsenhormone in die Zelle verläuft energie- (ATP) und meist auch Na⁺-abhängig über verschiedene Transportproteine (Heuer und Visser 2008).

Die Aktivität der Schilddrüsenhormone wird über deren intrazelluläre Konzentration bestimmt. Sie wirken in der Zelle über Schilddrüsenhormonrezeptoren (THR). T3 weist im Vergleich zu T4 eine ca. 15-mal höhere Affinität zum Rezeptor auf (Cheng et al. 2010).

1.2.2 Regulation der Schilddrüsenaktivität

Die SD-Aktivität wird über unterschiedliche Regelkreise gesteuert. So wird im paraventriculären Kern des Hypothalamus das Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) gebildet. Dieses wiederum steuert die Synthese des Thyroidea-stimulierenden-Hormons (TSH) im Hypophysenvorderlappen. TSH wirkt über den TSH-Rezeptor in der SD. Es kommt zur Aktivierung verschiedener SD-Gene, wodurch die Synthese des Thyreoglobulins ermöglicht wird (Yen 2001). Außerdem kommt es zu zellulärem Wachstum und Vaskularisierung der SD. Gleichzeitig besteht ein negativer Feedback-Mechanismus. Schilddrüsenhormone inhibieren die Synthese von TSH in der Hypophyse und TRH im Hypothalamus, um die Schilddrüsenhormon-Spiegel auf physiologischem Niveau zu halten (Williams und Bassett 2011).

1.3 Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenhormonlage

Wie bereits erwähnt, haben Schilddrüsenhormone Einfluss auf zahlreiche Stoffwechselvorgänge des Organismus. Umgekehrt können Pathologien der SD sowie Erkrankungen anderer Organe Einfluss auf den SD-Stoffwechsel und im Wesentlichen auf die gemessenen Laborwerte der Schilddrüsenhormone nehmen (Schussler et al. 1978). Die Interpretation der Hormonspiegel ist häufig erschwert, da sowohl Medikamente (Barbesino 2010) als auch akute und chronische Krankheiten,

insbesondere deren Ausprägung, Operationen sowie die zirkadiane Rhythmik Einfluss auf die gemessenen SD-Werte nehmen. Hormonverschiebungen bei hospitalisierten Patienten sind selten Ausdruck einer SD-Pathologie, sondern das Ergebnis eines veränderten Gleichgewichts in der Wechselwirkung zwischen SD, Hypophyse und Hypothalamus und dem Hormon-metabolisierenden Gewebe (Reinhardt und Mann 1998). Im Folgenden werden diese Einflussfaktoren beschrieben.

1.3.1 Nonthyroidal-Illness-Syndrom

Veränderte Schilddrüsenhormonkonzentrationen können bei Sepsis, nach Operationen, Myokardinfarkt, Verbrennungen, Nahrungskarenz oder Fastenperioden und anderen akuten oder chronischen organischen Störungen beobachtet werden und somit Schilddrüsenstoffwechselstörungen vortäuschen. Normabweichungen der SD-Parameter bei Erkrankungen, die nicht die SD betreffen, sind ein häufiges Phänomen bei chronisch kranken und hospitalisierten Patienten. Dies wird als Nonthyroidal-Illness-Syndrom (NTIS) bezeichnet (Adler und Wartofsky 2007). Niedrige T3-Spiegel, die bei besagtem Syndrom zu beobachten sind, stellen das Hauptmerkmal des NTIS dar. Daher wird in der Literatur auch häufig der Begriff "Low-T3-Syndrom" verwendet. Bereits kurz nach Stressreaktionen reagiert der Körper mit sinkenden T3-Spiegeln (Van den Berghe 2002). Diese können vielfältige Ursachen haben und wirken sich auf unterschiedliche Gewebe jeweils verschieden aus. Das NTIS sollte nicht als isoliertes pathologisches Ereignis gesehen werden, sondern als Teil einer systemischen Reaktion auf eine Erkrankung. Nicht nur niedrige T3-Spiegel charakterisieren das NTIS, auch Veränderungen des TSH und Thyroxins sind möglich. So kann das T4 sämtliche Normabweichungen zeigen. Bei Schwerkranken sowie im Endstadium einer Erkrankung werden niedrige T4-Spiegel gemessen (Wajner und Maia 2012). Auch sinkende TSH-Spiegel sind möglich. Andererseits kann es im Zustand der Besserung bei kranken Patienten zu einer kurzfristigen Erhöhung des TSH-Spiegels kommen (Van den Berghe 2002).

Normabweichungen der SD-Parameter können Hinweise auf die Schwere einer Erkrankung bzw. den Patientenzustand geben. So wiesen Patienten mit

Herzinsuffizienz und niedrigem fT3-Spiegel eine erhöhte Mortalität auf im Vergleich zu Patienten mit einem fT3-Spiegel im Normbereich. Zudem zeigen Patienten im NYHA-Stadium III-IV signifikant häufiger Abweichungen der SD-Parameter im Sinne eines NTIS als diejenigen im NYHA-Stadium I-II (Iervasi et al. 2003).

Der akute Myokardinfarkt sowie die instabile Angina pectoris führen zu sinkenden TSH-, T3- und T4-Spiegeln. Bei diesen Patienten kommt es nach Herztransplantationen zu einer Normalisierung der SD-Funktionswerte (Opasich et al. 1996). Zusätzlich niedrige fT4-Spiegel wurden bei Intensivpatienten beobachtet und verschlechtern deren Prognose (Plikat et al. 2007; Ray et al. 2002). Im Falle einer Sepsis korreliert das Ausmaß des Abfalls der T3- und T4-Spiegel direkt mit der Schwere der Sepsis (Adler und Wartofsky 2007).

Die Mechanismen, die das NTIS bedingen, sind nicht vollständig bekannt. Es wurde bisher angenommen, dass der sinkende T3-Spiegel aus einer geminderten Synthese von T3 aus T4 resultiert, die durch eine Abnahme der Deiodaseaktivität (v.a. D1) bedingt ist.

Der niedrige T3-Spiegel sei außerdem begründet durch einen verminderten Transport von T4 in T3-synthetisierende Gewebe wie die Leber. Als Ursache wird hier eine verminderte Energiereserve der Leberzellen angesehen, wodurch das Transportvolumen gesenkt wird (Hennemann et al. 2001). Auch metabolische Stoffe, die im Falle einer Erkrankung erhöht sein können, inhibieren den Transport von T4 in Leberzellen (Dietrich et al. 2008). Neuere Daten legen jedoch nahe, dass zumindest die verminderte Deiodaseaktivität eher Folge als Ursache des NTIS ist (St. Germain et al. 2009).

1.3.2 Einfluss von Operationen auf den Schilddrüsenhormonstatus

Bereits 1979 konnten Prescott et al. einen Zusammenhang zwischen dem NTIS und elektiven Operationen zeigen. Noch häufiger tritt das NTIS nach Notfalleingriffen auf, und die niedrigen T3-Werte persistieren länger als dies bei elektiven Eingriffen der Fall ist (Halabe Cherem et al. 1992).

Insgesamt betrachtet kommt es zu einem Absinken des fT3 sowie des totalen T3, wobei das Ausmaß der Operation mit dem Ausmaß des Absinkens des T3 korreliert. Das Minimum des T3 und fT3 wird 24 Stunden postoperativ erreicht (Michalaki et al.

2001). Bezüglich einer korrespondierenden TSH-Reaktion ist die Datenlage uneinheitlich: Michalaki et al. (2001) beschreiben den Verlust des nächtlichen Gipfels, und Kehlet et al. (1979) konnten ebenfalls ein postoperatives Absinken des TSH beobachten, während Wolfson et al. (1981) sowie Prescott et al. (1979) keine Änderung des TSH-Wertes beschrieben haben.

1.3.3 Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenstoffwechselstörungen sind ein häufiges Phänomen in der Bevölkerung. Besonders ältere Menschen sind betroffen (Seck et al. 1997). Im Zustand der manifesten Hypothyreose dominieren klassische Symptome wie Gewichtszunahme, Bradykardie, Hypotonie, Obstipationsneigung, allgemeine Schwäche, Kälteintoleranz sowie depressive Verstimmungen des Patienten. Liegt eine latente Unterfunktion der SD vor, fehlen die genannten Symptome oder sind schwächer ausgeprägt (Fink und Hintze 2010). Patienten mit manifester SD-Überfunktion hingegen sind tachykard, zeigen Wärmeintoleranz mit vermehrter Schweißneigung und leiden unter Gewichtsverlust trotz gesteigertem Appetit (Trivalle et al. 1996). Tabelle 2 zeigt die häufigsten Ursachen der Hypo- und Hyperthyreose.

Hypothyreose	Hyperthyreose
Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)	Funktionelle Autonomie
Radioiodtherapie	Immunhyperthyreose (Morbus Basedow)
Thyreoidektomie	Floride Phase der Immunthyreoiditis
Thyreostatika	Floride Phase der subakuten Thyreoiditis de Quervain
Thyreoiditis de Quervain	Hyperthyreosis factitia

Tabelle 2: Ursachen der Hypo- und Hyperthyreose (Brabant et al. 2006)

1.3.4 Einfluss von Medikamenten auf den Schilddrüsenhormonstatus

Der Einfluss von Medikamenten auf das gemessene TSH sowie die freien und gebundenen Schilddrüsenhormone ist in Studien untersucht worden. Tabelle 3 fasst die Ergebnisse einiger häufig verwendeter Arzneimittel mit Einfluss auf das TSH und die peripheren Hormonspiegel zusammen.

Medikament	Auswirkung	Besonderheit	Studie
Kortikosteroide	TSH↓, fT3↓	Normalisierung bei Langzeitgabe	(Chopra et al. 1975)
Betablocker <i>Propranolol</i>	fT3↓		(Wilkins et al. 1985)
<i>Amiodaron</i>	TSH -↑, fT3↓, fT4↑, T4↑,	Normalisierung des TSH und T3 bei Langzeitgabe, Gefahr der tyreotoxischen Krise bei SD-Autonomie und Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln	(Eskes und Wiersinga 2009)
<i>Dopamin</i>	TSH↓, fT3↓, fT4↓, T3↓, T4↓		(Haugen 2009)
<i>Heparin i.v.</i>	T4↓, fT4↑ transient		(McDougall et al. 1982)
<i>Furosemid</i>	fT4↑,		(Reinhardt und Mann 1998)
Östrogene als Kontrazeptivum	T4↑, fT4↓, TSH ↑	Zügige Normalisierung	(Tahboub und Arafah 2009)
Androgene	T4↓, fT4-, TSH-	In hypothyreoter Stoffwechsellaage unter T4-Therapie: fT4↑, TSH↓	(Tahboub und Arafah 2009)
<i>Metformin</i>	TSH -	In hypothyreoter Stoffwechsellaage unter T4-Therapie: TSH↓	(Díez und Iglesias 2012)
<i>Aspirin</i> täglich	fT3↓, fT4↓, T3↓, T4↓		(Samuels 2003)

Tabelle 3: Einfluss von Medikamenten auf die gemessenen SD-Parameter

1.4 Fragestellung

AI und WHST sind, wie bereits erwähnt, häufig auftretende postoperative Komplikationen nach Allgemein- und viszeralchirurgischen Eingriffen mit teils gravierenden Folgen für den Patienten. Zwar liegen bereits umfassende Studien vor, die sich mit Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen beschäftigen, die Daten zum Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellage auf die Wund- und Anastomosenheilung sind jedoch unzureichend. Der Einfluss des NTIS auf diese Parameter ist bisher nicht untersucht.

Folgende Fragestellungen sollen daher in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

- Wie viele Patienten zeigen Veränderungen des SD-Stoffwechsels, insbesondere eines NTIS
- Haben die früh-postoperative Schilddrüsenstoffwechsellage und insbesondere das NTIS einen Einfluss auf die Rate an WHST?
- Haben die früh-postoperative Schilddrüsenstoffwechsellage und insbesondere das NTIS einen Einfluss auf die Rate an AI?
- Welche Schlussfolgerungen lassen sich aus den Ergebnissen für den klinischen Alltag ableiten?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die retrospektive Untersuchung wurden alle Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen eingeschlossen, welche die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Operation im Zeitraum vom 08.01.2008 – 06.07.2012 (elektiver- und Notfalleingriff)
- postoperative Aufnahme auf der chirurgischen Intensivstation der Klinik
- früh-postoperative Bestimmung der Schilddrüsenhormonspiegel (fT3, fT4, TSH)

Von den damit definierten 1100 Patienten wurden nachträglich Patienten mit zervikalen Eingriffen (n=17) sowie Patienten, deren Blutentnahme zur Bestimmung der Schilddrüsenhormone ≤ 1 Tag präoperativ oder ≥ 2 Tage postoperativ entnommen wurde (n=134), ausgeschlossen. Das verbleibende Gesamtkollektiv umfasste 949 Patienten. Das durchschnittliche Alter aller 949 Patienten betrug $63,2 \pm 13,7$ Jahre.

Als Subkollektiv wurden von den 949 Patienten jene zusammengefasst, bei denen eine Nahtverbindung angelegt worden war. Von diesen 606 Patienten wurden jene, bei denen eine AI innerhalb der ersten zwei Tage nach der Operation auftrat (n=16), unter der Annahme eines technisch bedingten Fehlers (Floodeen et al. 2013) ausgeschlossen (n=590, Kollektiv Bezeichnung: „Anastomose>2T“).

Die Schilddrüsenhormone wurden durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen bestimmt. Folgende Referenzwerte gelten dabei für TSH und freie Hormonkonzentrationen:

Hormon	Referenzwert
fT3	2,4-4,4 ng/l
fT4	8,9-17 ng/l
TSH	0,45-3,2 mIU/l

Tabelle 4: Referenzwerte freier Schilddrüsenhormone

Die Durchführung der Studie erfolgte mit Genehmigung der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen.

2.2 Datenerfassung

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte anhand der an der Universitätsmedizin Göttingen vorhandenen Patientendaten in Form der Behandlungsakte der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, inklusive der digitalen Dokumentation der chirurgischen Intensivstation. Die Daten wurden in einer eigens eingerichteten Excel-Datenbank in anonymisierter Form gesammelt.

Tabelle 5 zeigt alle weiterhin erhobenen Parameter und ihre Kategorisierung. Die Intensivzeit beinhaltet die Summe aus allen postoperativ auf der Intensivstation oder der *Intermediate Care Unit* behandelten Tage.

Parameter	Kategorie
Diabetes mellitus	ja/nein
Pulmonale Vorerkrankung	ja/nein
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	ja/nein
Nikotinkonsum	ja/nein
Immunsuppr. u./o. Steroide	ja/nein
Septisch u./o. hämodynamisch instabil	ja/nein
OP-Dringlichkeit	Notfall/Elektiv
Wundheilungsstörung	ja/nein
Anastomoseninsuffizienz	ja/nein
Anastomoseninsuffizienz > 2T	ja/nein
fT3	niedrig/normal/hoch
fT4	niedrig/normal/hoch
TSH	niedrig/normal/hoch
Diagnose	
Therapie	
OP-Dauer	in Minuten
Erythrozytenkonzentrate transfundiert	ja/nein
Hospitalisierungszeit/Intensivzeit	in Tagen

Tabelle 5: Erhobene klinische Parameter und deren Kategorisierung

Sämtliche postoperative Komplikationen wurden erfasst. Bei den WHST wurden auch kleine, nicht therapiebedürftige Dehiszenzen eingeschlossen; es wurde nicht unterschieden zwischen WHST, die revisionsbedürftig waren, und solchen, die mit konservativen Maßnahmen therapiert wurden.

Als Anastomosen wurden Darmanastomosen, Magen- und Ösophagusanastomosen sowie biliodigestive Anastomosen und Pankreatikojejunostomien definiert. Auch bei den AI wurde nicht zwischen konservativer und operativer Behandlung der Komplikation unterschieden. Analog zu den Kriterien der *Study Group for Rectal Cancer* (ISREC) (Rahbari et al. 2010) wurden auch AI als solche definiert, die asymptomatisch verliefen und bei der digitorektalen Untersuchung oder lediglich per Bildgebung auffielen (u.a. Endoskopie, Sonografie, Radiologie, Computertomographie). Es wurde vermerkt, ob sich die AI innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage entwickelte.

Die Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose folgte der Definition der Galleleckage durch die *International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS) (Koch et al. 2011). Der Nachweis einer Nahtinsuffizienz erfolgte klinisch, röntgenologisch durch endoskopisch retrograde oder perkutan transhepatische Darstellung des Gallengangssystems sowie durch intraoperative Sichtung bei Revisionseingriffen.

Analog dazu wurde bei Insuffizienzen der Pankreatikojejunostomie verfahren. Auch klinisch wenig relevante Pankreasfisteln wurden als AI definiert, wie es die Klassifikation der *International Study Group of Pancreatic Fistula* (ISGPF) vorsieht (Bassi et al. 2005).

Komplikationen wurden erfasst, sofern sie während des stationären Verlaufs oder nachstationär in ambulanten Verlaufskontrollen manifest wurden. Es wurden ebenfalls nicht-chirurgische Komplikationen erhoben. Diese wurden eingeteilt in Komplikationen des Herzkreislauf-Systems (neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, venöse Thromben und arterielle Embolien) und pulmonale Komplikationen (Pleuraerguss, Pneumothorax, Pneumonie, Atelektase, Asthmaanfall, Lungenembolie, Pleuraempyem, ARDS sowie neu aufgetretene akute respiratorische Insuffizienz).

Aus Körpergröße und Körpergewicht wurde der Body-Mass-Index errechnet und dieser anhand der WHO-Klassifikation eingeteilt (Seidell und Flegal 1997).

Die Operationen sind nach Lokalisation des Eingriffs in Tabelle 6 unterteilt. Als multiviszerale Eingriffe wurden solche definiert, die mehrere Organsysteme betrafen und gleichzeitig nicht klar in eine andere Kategorie einzuteilen waren. So wurde eine Pankreatikoduodenektomie in der Spalte „Pankreas“, eine palliative Operation bei

Pankreaskopftumor, die eine biliodigestive Anastomose sowie eine Gastroenterostomie umfasst, in der Spalte „Multiviszeral“ vermerkt. Unter die letzte Gruppe fielen auch Operationen, die ein ausgedehntes Tumorbulking an unterschiedlichen Organen notwendig machten.

Eingriff	Anzahl
Darm	356
Magen	97
Ösophagus	67
Pankreas	126
Leber, Gallengang und Gallenblase	125
Multiviszeral	91
Hernie, Hiatoplastik	31
Andere	56
Total	949

Tabelle 6: Anzahl operativer Eingriffe nach Lokalisation

2.3 Einteilung der Stoffwechsellage

Die Einteilung der früh-postoperativen Stoffwechsellage erfolgte in fünf Kategorien und orientierte sich an den gemessenen Hormonkonzentrationen (TSH, fT3, fT4). Es wurde unterteilt in Euthyreose, Hypo- und Hyperthyreose sowie NTIS. Konstellationen, die nicht in die genannten Kategorien fielen, wurden unter „Andere“ vermerkt.

Als „Hypothyreose“ wurden sowohl latente, sekundäre als auch laborchemisch manifeste Hypothyreosen eingestuft. Latente und manifeste Hyperthyreosen wurden in der Gruppe „Hyperthyreose“ eingeteilt. Tabelle 7 zeigt die jeweiligen Hormonkonstellationen und ihre klinische Einordnung in die jeweilige früh-postoperative Stoffwechsellage.

Stoffwechsellage	Schilddrüsenhormone		
	TSH	fT3	fT4
Euthyreose	-	-	-
	-	-	↑
Hypothyreose	↑	-	-
	↑	↓	↓
	↑	↓	-
	↑	-	↓
	↓	↓	↓
Hyperthyreose	↓	-	-
	↓	↑	↑
	↓	↑	-
	↓	-	↑
	↑	↑	↑
NTIS	-	↓	-
	-	↓	↓
	-	↓	↑
	↓	↓	-
	↓	↓	↑

Tabelle 7: Hormonkonstellationen und deren Einteilung in früh-postoperative Stoffwechsellagen

Beim NTIS kann auch ein erhöhtes TSH vorliegen. Dies ist jedoch lediglich im Zustand der Besserung nach Erkrankung beschrieben (Warner und Beckett 2010). Da hiervon im Fall einer Operation nicht ausgegangen werden kann, wurden Patienten mit niedrigem fT3-Spiegel und hohem TSH nicht als „NTIS“ deklariert, sondern fallen in die Kategorie „Hypothyreose“.

2.4 Statistische Auswertung

Die binäre logistische Regression wurde angewandt, um mögliche Einflussfaktoren der Wund- und Anastomosenheilung zu identifizieren. Zur Analyse der Einflussfaktoren auf die Wundheilung und Anastomosenheilung wurden als Variablen jeweils die Vorerkrankungen des Patienten (pulmonal, kardial sowie Diabetes mellitus), der Nikotinkonsum, die Operationsdringlichkeit, der BMI, die Einnahme von Steroiden und/oder Immunsuppressiva, die Operationsdauer, Erythrozytenkonzentrat-Substitution mit der früh-postoperativen Stoffwechsellage bzw. in einem zweiten Modell mit dem früh-postoperativen fT3-Spiegel im binären logistischen Regressionsmodell untersucht.

Ferner wurden signifikante Einflussfaktoren in der multivariaten Analyse univariaten Analysen mittels des *Fisher exact tests* für nominal skalierte Variablen und des *Mann-Whitney-Tests* für ordinal skalierte Variablen unterzogen.

Die Dauer der Intensiv- und Hospitalisierungszeit bei Patienten mit und ohne WHST bzw. AI wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben auf ihre Signifikanz geprüft. P-Werte wurden korrigiert für multiples Testen. P-Werte < 0.05 wurden als signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels *R statistical computing environment Version 2.15.2* (RDS 2012).

3 Ergebnisse

3.1 Wundheilungsstörung

3.1.1 Kollektiv

Die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Wundheilung erfolgte am Gesamtkollektiv von 949 Patienten. Eine WHST entwickelten 206 Patienten (21,7%) postoperativ. Das Risikoprofil des Kollektivs zeigt Tabelle 8.

Demographische Daten und Risikoprofil		
	Anzahl der Patienten (Prozent % des Gesamtkollektivs)	
	949	
Geschlecht	♀ 419 (44,2%)	♂ 530 (55,8%)
Alter	62,8 Jahre	63,5 Jahre
Diabetes mellitus	201 (21,2%)	
<i>Oral eingestellt</i>	97 (10,2%)	
<i>Insulinpflichtig</i>	91 (9,6%)	
<i>Diätisch eingestellt</i>	13 (1,4%)	
Pulmonale Vorerkrankung	145 (15,3%)	
<i>COPD</i>	88 (9,3%)	
<i>Asthma</i>	19 (2,0%)	
<i>Lungenembolie</i>	16 (1,7%)	
<i>Lungenfibrose</i>	3 (0,0%)	
<i>Pulmonale Hypertonie</i>	7 (0,7%)	
<i>Schlafapnoe</i>	24 (2,5%)	

Tabelle 8: Demographische Daten und Risikoprofil

Demographische Daten und Risikoprofil	
Kardiale Vorerkrankungen	604 (56,3%)
Arterieller Hypertonus	534 (56,3%)
Herzinsuffizienz	107 (11,3%)
KHK	140 (14,8%)
Herzrhythmusstörung	117 (12,3%)
Myokardinfarkt	73 (7,7%)
Kardiomyopathie	26 (2,7%)
Art. Verschlusskrankheit	42 (4,4%)
Tiefe Venenthrombose	50 (5,3%)
Raucher	184 (19,4%)
Immunsuppr. u./o. Steroide	69 (7,3%)
Septisch u./o hämodynamisch instabil	9 (0,9%)
Notfalleingriffe	153 (16,1%)
Erythrozytenkonzentrate transfundiert	160 (16,9%)

Tabelle 8: Demographische Daten und Risikoprofil

Postoperativ entwickelten 48 Patienten (5,1%) kardiale und 91 (9,6%) pulmonale Komplikationen. Eine statistische Auswertung der Korrelation der nicht chirurgischen Komplikationen mit der SD-Stoffwechsellage erfolgte nicht.

3.1.2 Liegezeit

Die durchschnittliche Liegezeit aller Patienten auf der Intensiv- bzw. *Intermediate Care Unit* betrug $8,4 \pm 12,4$ Tage (Median 5,0; Range 1-90). Der Gesamtaufenthalt in der Klinik lag bei $18,2 \pm 15,7$ Tagen (Median 14,0; Range 5-151)

Die Liegezeit auf der Intensiv- bzw. *Intermediate Care Unit* war bei Patienten mit WHST gegenüber derer ohne WHST (siehe Abbildung 1) hochsignifikant verlängert ($p < 0.001$). Ebenso waren Patienten mit WHST postoperativ hochsignifikant länger hospitalisiert gegenüber Patienten ohne WHST ($p < 0.001$).

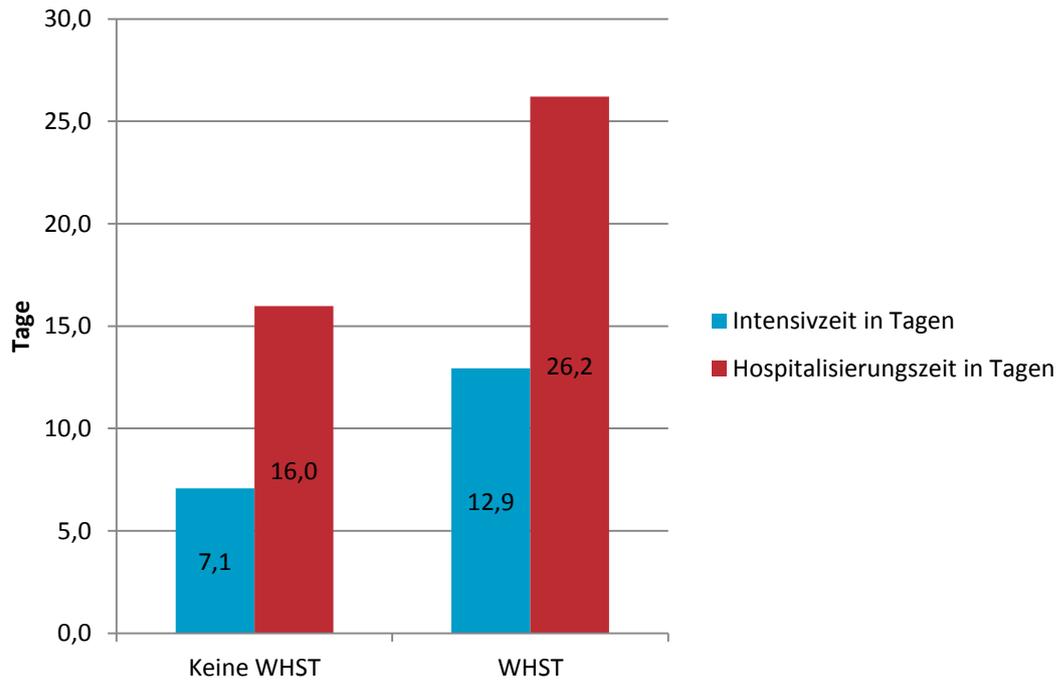


Abbildung 1: Postoperative Intensiv- und Hospitalisierungszeit der Patienten mit und ohne WHST Die Abbildung vergleicht die durchschnittliche postoperative Hospitalisierungs- und Intensivzeit in Tagen bei Patienten mit und ohne WHST

3.1.3 Multivariate Analyse

Als signifikante Einflussfaktoren auf die Wundheilung erwiesen sich der Nikotinkonsum ($p=0.037$), die Operationsdringlichkeit ($p=0.005$) sowie die OP-Dauer ($p=0.001$). Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Stoffwechsellage. In dem zweiten Modell wurde anstatt der Stoffwechsellage in der multivariaten Analyse der früh-postoperative fT3-Spiegel betrachtet. Hierfür ergab sich eine signifikante Korrelation ($p=0.006$) (siehe Tabelle 9).

Variable	WHST	WHST
	(Variable: Stoffwechsellage)	(Variable: fT3-Spiegel)
fT3-Spiegel	-	**
Stoffwechsellage	n.s	-
Nicotinkonsum	*	*
OP-Dringlichkeit	**	**
OP-Dauer	***	***

Tabelle 9: Signifikante Einflussfaktoren auf die Wundheilung, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$, - = Variable nicht enthalten, n.s. = nicht signifikant

3.1.4 Univariate Analyse

3.1.4.1 fT3-Spiegel

Der fT3-Spiegel wurde als ordinale Variable mittels *Mann-Whitney-Test* untersucht. Bei 348 Patienten zeigte sich früh-postoperativ ein niedriger fT3-Spiegel, 584 hatten einen normalen, 17 Patienten einen hohen fT3-Spiegel.

WHST entwickelten 95 der 348 Patienten (27,3%) mit niedrigem fT3-Spiegel, 107 von 584 der Patienten (18,3%) mit normalem fT3-Spiegel sowie 4 von 17 Patienten

(23,5%) mit hohem fT3-Spiegel (siehe Abbildung 2). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von WHST zwischen niedrigem und normalem fT3-Spiegel ($p=0,003$). Keine signifikanter Zusammenhang bestand bei hohem gegenüber normalem fT3-Spiegel ($p=0,587$).

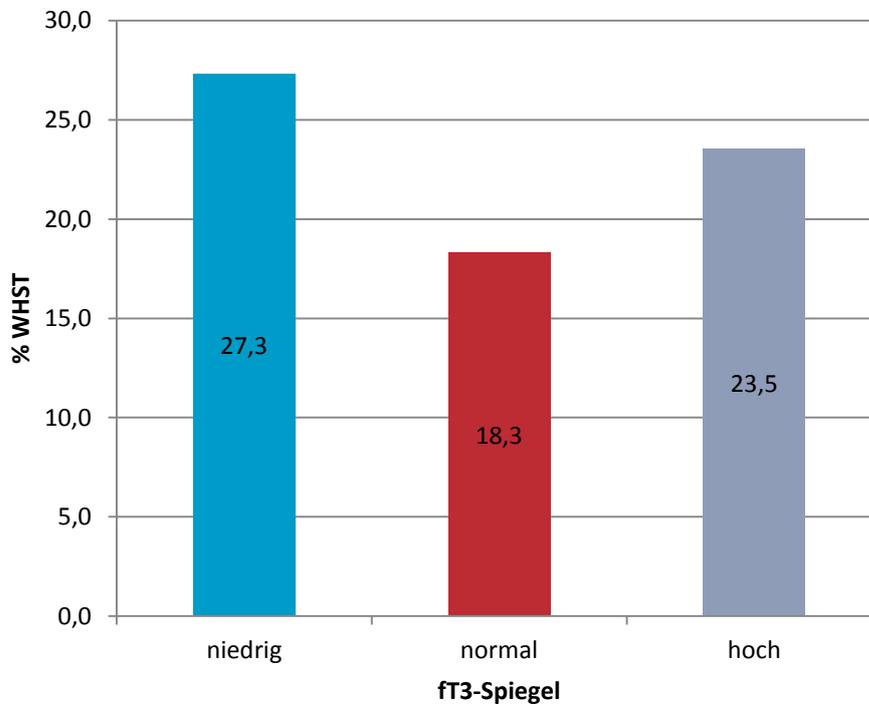


Abbildung 2: Häufigkeit einer WHST der unterschiedlichen fT3-Spiegel Die Abbildung vergleicht die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer WHST in Abhängigkeit vom fT3-Spiegel

3.1.4.2 Operationsdringlichkeit

Es entwickelten 51 der 153 notfallmäßig operierten Patienten (33,3%) eine WHST gegenüber 155 der 796 Patienten mit Elektivoperationen (19,5%) (siehe Abbildung 3). Der Unterschied war hochsignifikant ($p=0,0008$).

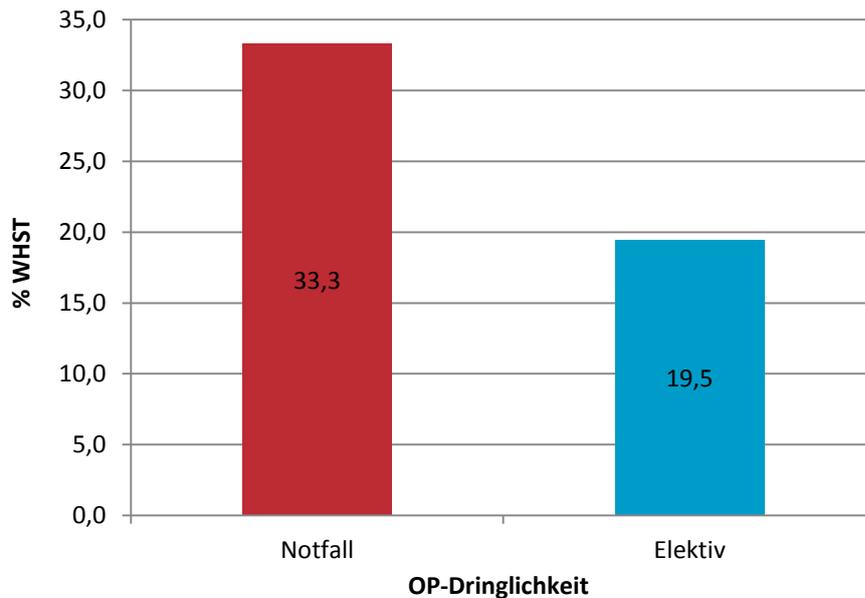


Abbildung 3: Häufigkeit einer WHST bei Notfall- und Elektivoperationen Die Abbildung vergleicht die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer WHST in Abhängigkeit von der Dringlichkeit des Eingriffs

3.1.4.3 Nikotinkonsum und Operationsdauer

Es wiesen 157 (20,2%) der Nichtraucher eine WHST auf gegenüber 49 der 184 (26,3%) Raucher ($p=0,074$).

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug $160,0 \pm 74,4$ min. Bei Patienten mit WHST lag die Operationsdauer bei $169,5 \text{ min} \pm 84,4$ min. Patienten ohne WHST wiesen eine Operationszeit von $157,0 \text{ min} \pm 71,2$ min auf. Es handelt sich damit um einen Unterschied des Mittelwertes von 12,5 Minuten.

3.2 Anastomoseninsuffizienz

3.2.1 Kollektiv

Das Kollektiv der Patienten mit einer intestinalen Anastomose umfasste 590 Patienten. Bei 58 Patienten mit intestinaler Anastomose (9,8%) trat eine AI am dritten postoperativen Tag oder später auf. Sechs der Patienten mit AI starben im Verlauf des stationären Aufenthalts. Fünf dieser Patienten starben infolge der durch die AI bedingten Sepsis mit Multiorganversagen (8,6%). Ein weiterer Patient verstarb infolge einer beidseitigen fulminanten Lungenembolie während intensivmedizinischer Behandlung nach AI und Sepsis.

Aufgeteilt nach Art und Lokalisation der Anastomose ergaben sich die in Abbildung 4 gezeigten AI-Raten.

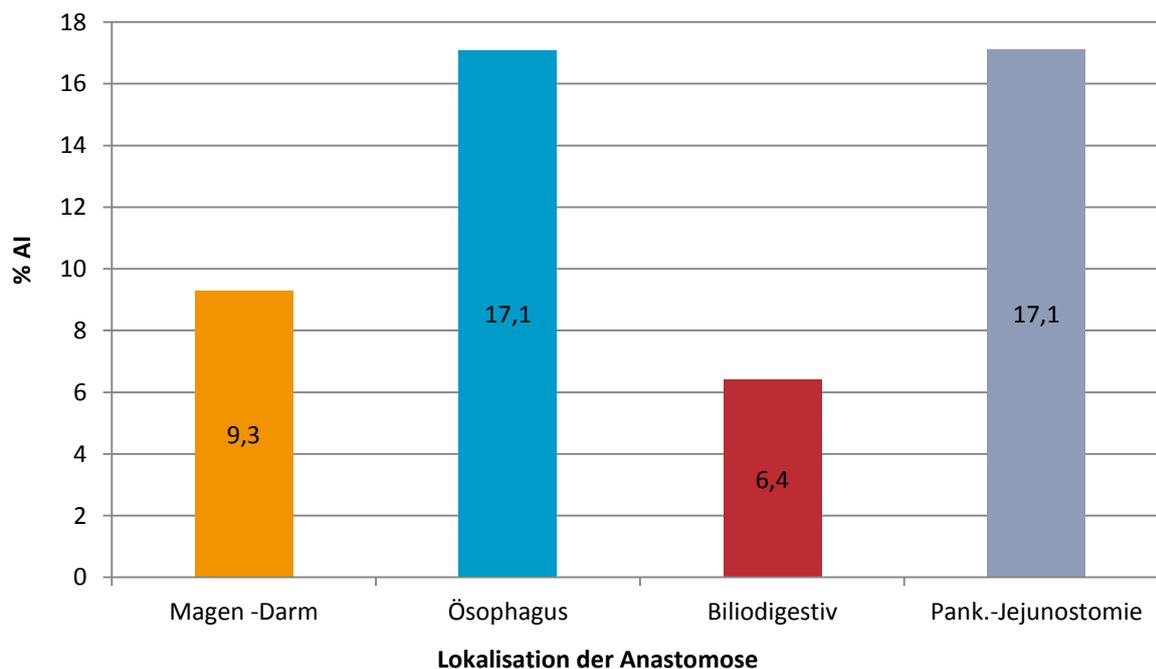


Abbildung 4: AI-Rate der verschiedenen Anastomosenarten und -lokalisationen Die Abbildung vergleicht die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer AI in Abhängigkeit von der Anastomosenart und -lokalisation

Das Risikoprofil des Kollektivs "AI>2T" fasst Tabelle 10 zusammen.

Demographische Daten und Risikoprofil		
	Anzahl der Patienten (Prozent % des "Anastomose>2T" Kollektivs)	
	590	
Geschlecht	♀ 244 (41,4%)	♂ 346 (58,6%)
Alter	64,1 Jahre	63,8 Jahre
Diabetes mellitus	123(20,8%)	
<i>Oral eingestellt</i>	52 (8,8%)	
<i>Insulinpflichtig</i>	62 (10,5%)	
<i>Diätisch eingestellt</i>	9 (1,5%)	
Pulmonale Vorerkrankung	98 (16,6%)	
<i>COPD</i>	59 (10,0%)	
<i>Asthma</i>	13 (2,2%)	
<i>Lungenembolie</i>	11 (1,9%)	
<i>Lungenfibrose</i>	2 (0,3%)	
<i>Pulmonale Hypertonie</i>	6 (1,0%)	
<i>Schlafapnoe</i>	13 (2,2%)	
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	398 (65,7%)	
<i>Arterieller Hypertonus</i>	342 (58,0%)	
<i>Herzinsuffizienz</i>	67 (11,%)	
<i>KHK</i>	91 (15,%)	
<i>Herzrhythmusstörung</i>	74 (12,5%)	
<i>Myokardinfarkt</i>	49 (8,3%)	
<i>Kardiomyopathie</i>	18 (3,1%)	
<i>Art. Verschlusskrankheit</i>	26 (4,4%)	
<i>Tiefe Venenthrombose</i>	36 (6,1%)	
Raucher	124 (21,0%)	
Immunsuppr. u./o. Steroide	40 (6,8%)	
Septisch u./o hämodynamisch instabil	5 (0,8%)	
Notfalleingriffe	72 (12,2%)	
Erythrozytenkonzentrate transfundiert	102 (17,2%)	

Tabelle 10: Demographische Daten und Risikoprofil des Kollektivs "AI>2T"

3.2.2 Liegezeit

Die durchschnittliche Liegezeit auf der Intensivstation betrug $9,0 \pm 13,1$ Tage (Median 6,0; Range 1-90). Der Gesamtaufenthalt in der Klinik belief sich auf $19,2 \pm 16,8$ Tage (Median 14,0; Range 6-151) (Siehe Abbildung 5). Die Unterschiede der Intensivliegezeit und die Hospitalisierungsdauer waren für Patienten mit AI gegenüber denjenigen ohne AI jeweils hochsignifikant verlängert ($p < 0,001$).

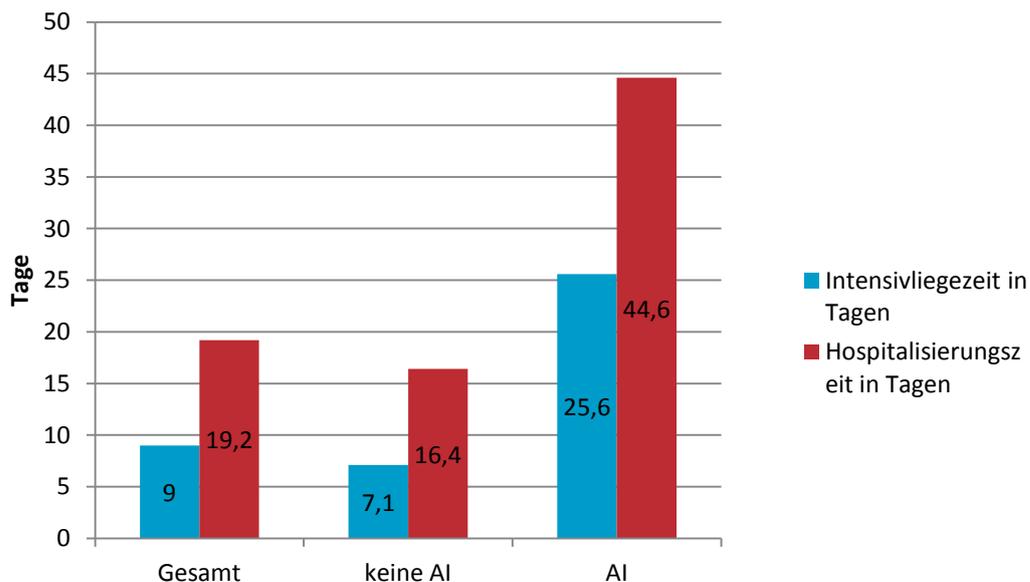


Abbildung 5: Postoperative Intensiv- und Hospitalisierungszeit der Patienten mit und ohne AI
Die Abbildung vergleicht die durchschnittliche postoperative Hospitalisierungs- und Intensivzeit in Tagen bei Patienten mit und ohne AI

3.2.3 Multivariate Analyse

Als signifikante Einflussfaktoren auf die Anastomosenheilung erwiesen sich die frühpostoperative Schilddrüsenstoffwechsellage ($p=0.002$) sowie die Operationsdringlichkeit ($p=0.020$) (Siehe Tabelle 11).

Variable	AI
Stoffwechsellage	**
OP-Dringlichkeit	*

Tabelle 11: Signifikante Einflussfaktoren der Anastomosenheilung; * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$

3.2.4 Univariate Analyse

3.2.4.1 Stoffwechsellage

Die absolute Verteilung der früh-postoperativen Stoffwechselklassen zeigt Abbildung 6.

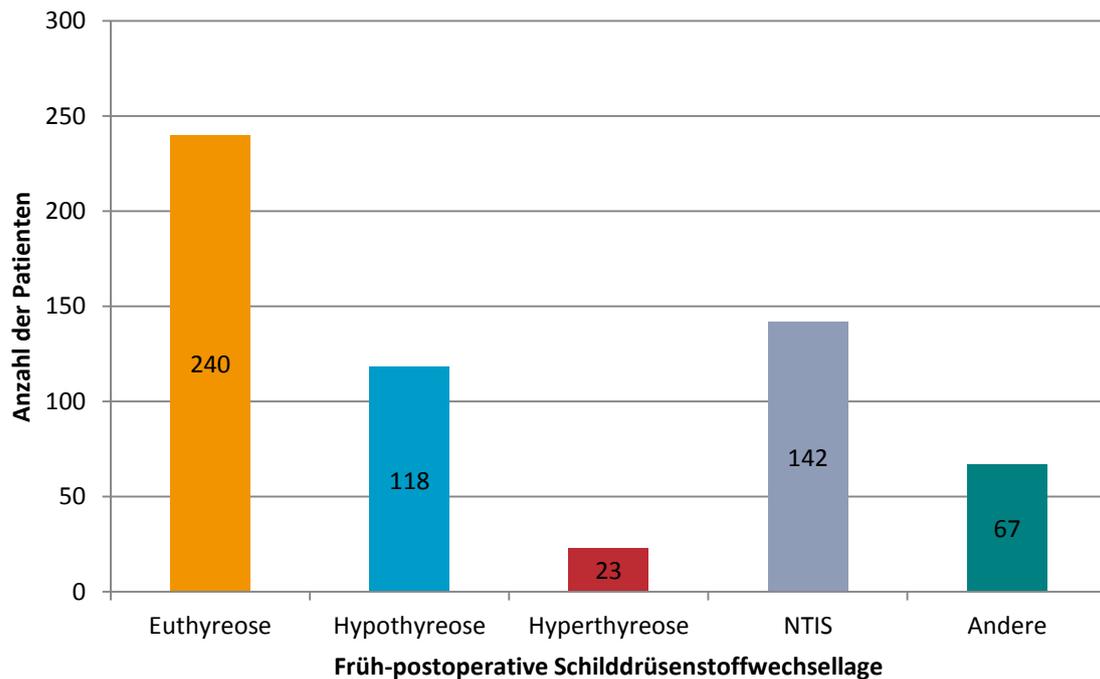


Abbildung 6: Verteilung der Stoffwechselklassen Die Abbildung zeigt die absolute Häufigkeit der jeweiligen früh-postoperativen Stoffwechselklassen des Kollektivs "AI>2T"

Keiner der 23 hyperthyreoten Patienten entwickelte eine AI. 15 der 240 euthyreoten Patienten (6,3%) entwickelten eine AI gegenüber 18 von 118 der Hypothyreoten (15,3%). Der Paarvergleich zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0.021$) zwischen Patienten mit Euthyreose und Hypothyreose. Ebenso ergab der Paarvergleich der euthyreoten gegenüber Patienten mit NTIS signifikante ($p=0.021$) Unterschiede. 21 von 142 Patienten (14,8%) wiesen eine AI auf (Siehe Abbildung 7 und Abbildung 8).

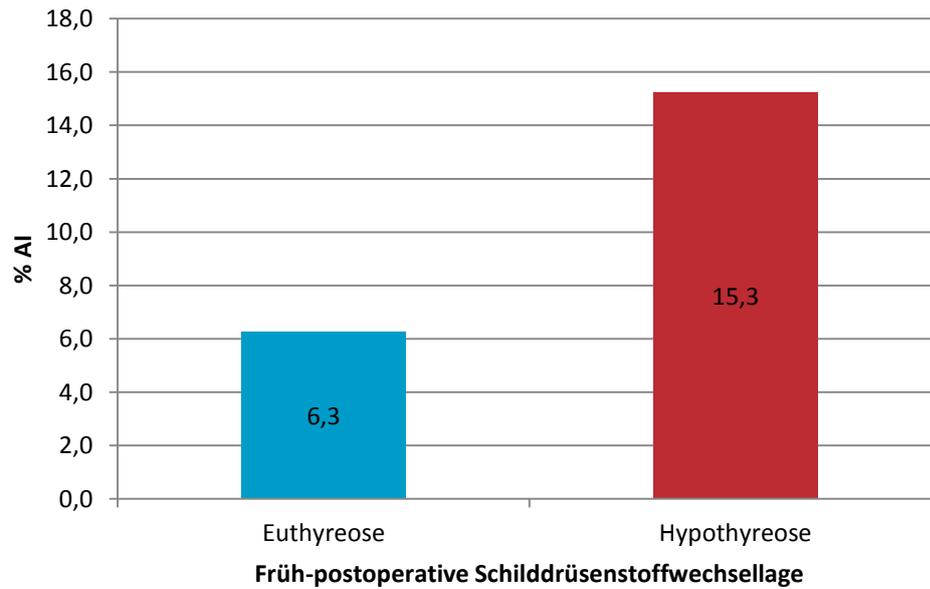


Abbildung 7: Häufigkeit einer AI bei Hypothyreose und Euthyreose Die Abbildung vergleicht die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer AI bei Patienten im Zustand einer früh-postoperativen Euthyreose und Hypothyreose

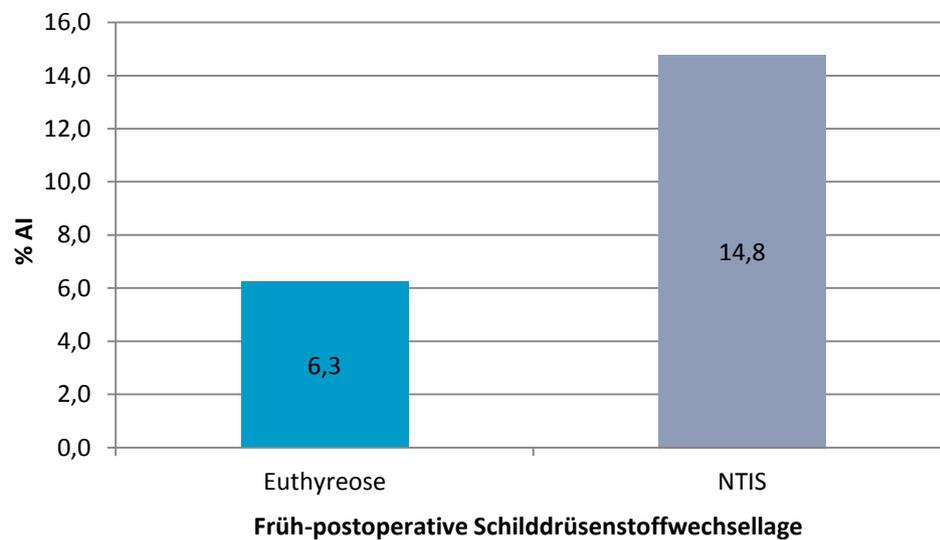


Abbildung 8: Häufigkeit einer AI bei NTIS und Euthyreose Die Abbildung vergleicht die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer AI bei Patienten im Zustand einer früh-postoperativen Euthyreose und eines NTIS

Im Paarvergleich der hyperthyreoten Patienten gegenüber euthyreoten ergab sich keine Signifikanz bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer AI ($p=0,051$). Allerdings handelte es sich hierbei nur um eine sehr kleine Subgruppe von 23 Patienten, von denen keiner eine AI entwickelte.

3.2.4.2 Operationsdringlichkeit

3 der 72 Patienten mit Notfalleingriffen (4,3%) entwickelten AI gegenüber 55 von 518 der elektiv Operierten (11,9%) (siehe Abbildung 9). Es bestanden in der univariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede ($p=0,093$).

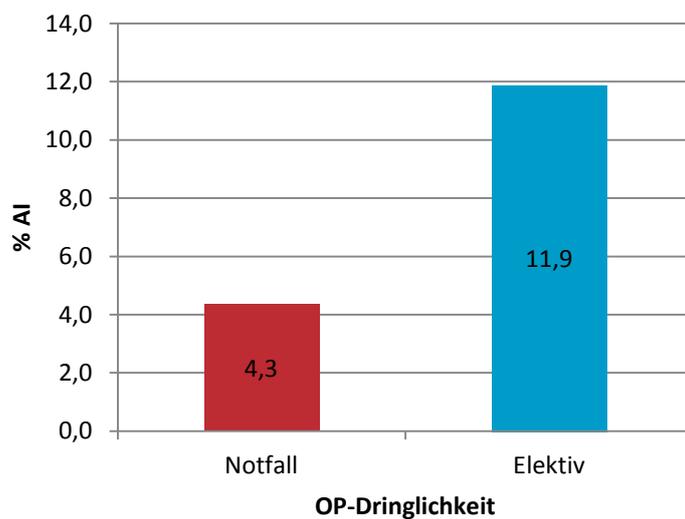


Abbildung 9: Häufigkeit einer AI bei Notfall- und Elektivoperationen Die Abbildung vergleicht die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer AI in Abhängigkeit von der Dringlichkeit des Eingriffs

4 Diskussion

Bisher lagen keine Daten zum Einfluss des früh-postoperativen Schilddrüsenhormonstatus auf die Wundheilung bzw. Anastomosenheilung am Menschen vor. Lediglich in einer retrospektiven klinischen Studie ist der Zusammenhang der präoperativ erhobenen Stoffwechsellage am Menschen untersucht worden (Ladenson et al. 1984).

4.1 Wundheilungsstörung

Ladenson et al. (1984) wiesen in ihrer retrospektiven monozentrischen Studie den Zusammenhang einer hypothyreoten Stoffwechsellage und peri- sowie postoperativen Komplikationen nach. Dazu wurde der klinische Verlauf von 40 hypothyreoten Patienten, die sich herzchirurgischen-, viszeralchirurgischen-, neurochirurgischen- sowie urologischen Operationen unterzogen hatten, mit 80 euthyreoten Kontrollpatienten verglichen. Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage zeigten in der postoperativen Phase signifikant häufiger Darmmotilitätsstörungen bis hin zum Ileus und neuropsychiatrische Auffälligkeiten. In der Subgruppe der Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen kam es bei hypothyreoten Patienten signifikant häufiger zu Herzversagen, wohingegen hypothyreote Patienten intraoperativ im Zuge viszeralchirurgischer-, neurochirurgischer- und urologischer Eingriffe signifikant häufiger hypotone Blutdruckwerte zeigten.

Eine Hypothyreose, so die Autoren, habe jedoch keinen Einfluss auf die Wundheilung. Die hier vorliegende Studie zeigt, dass niedrige *früh-postoperativ* gemessene fT3-Spiegel signifikant mit einer höheren Rate an WHST korrelieren. Dies muss kein Widerspruch sein, da der operative Eingriff eine Akute-Phase-Reaktion auslöst, die zu Verschiebungen der Schilddrüsenhormone, insbesondere einer Erniedrigung des fT3, führt (Michalaki et al. 2001; Halabe Cherem et al. 1992).

Ein möglicher Pathomechanismus, der das Entstehen von WHST begünstigt, konnte von Natori et al. bereits 1999 im Tierexperiment gefunden werden. Sie zeigten, dass die Hydroxyprolin-Synthese in hypothyreoten Ratten nach Thyreoidektomie geringer ausfällt als bei euthyreoten Tieren. Hydroxyprolin kann als direkter Marker der Kollagensynthese angesehen werden und ist verantwortlich für die Zugfestigkeit während der Wundheilung. Dies und eine geringere Kollagen-V-Synthese in der inflammatorischen und proliferativen Phase veranlasste die Autoren zu der Aussage, dass Schilddrüsenhormone eine unmittelbare Rolle in der Proliferation und Sekretion der Fibroblasten im Wundheilungsprozess spielen. Außerdem weisen hypothyreote Mäuse mit niedrigen fT3-Spiegeln eine verminderte Kollagendichte und Kollagen-Typ I zu III-Verteilung im spätpostoperativen Verlauf auf. Das von den Fibroblasten synthetisierte Kollagen I trägt in größerem Maße zum Gewebswiderstand bei als Typ-III-Kollagen. Auch kommt es zu einer Verlängerung der inflammatorischen Phase durch eine längere und intensivere Leukozyten-Proliferation (Zimmermann et al. 2009). Eine verlängerte Inflammation beeinträchtigt die Wundheilung ebenfalls (Bucknall 1980).

Dies bestätigten auch Safer et al. (2004). Thyreoidektomierte Mäuse in hypothyreoter Stoffwechsellage ohne T3-Substitution zeigten hier eine verlangsamte Wundheilungstendenz gegenüber Tieren mit intraperitoneal injiziertem T3.

Als Grund für den proliferativen Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf epidermale Strukturen sehen die Autoren die Expression von Keratin-Genen (K6a, K16, K17) an, die unter Schilddrüsenhormoneinfluss steigt (Ramot et al. 2009). Keratin-Gene sind eng verknüpft mit der epidermalen Proliferation und Reparationsvorgängen im Wundheilungsablauf (Safer 2005). Sie kodieren für Intermediärfilamente, die 30% des Proteins der Epidermis ausmachen (Safer 2011). Eine Unterexpression der Gene führt zu Verzögerungen in der follikulären Reepithelialisierung (Wojcik et al. 2000). Mehregan und Zamick (1974) zeigten, dass systemisch verabreichtes T3 zu einer besseren Organisation der Kollagenfasern bei Ratten führte und deren Narben zudem weicher und glatter waren. Ebenso hat topisch angewendetes T3 einen signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Wundheilung (Safer 2005) und stimuliert die epidermale Proliferation sowie das Tiefenwachstum der epidermalen und dermalen Hautschicht (Safer et al. 2001; Kassem et al. 2012).

Es kann folglich angenommen werden, dass insbesondere T3 eine unentbehrliche Rolle im Wundheilungsprozess spielt, indem es auf zellulärer Ebene wirkt. Die Proliferation dermalen Zellen sowie die Synthese von Strukturproteinen der Haut sind abhängig von T3. In-vivo-Tierexperimente und In-vitro-Studien stützen diese Hypothese (Kassem et al. 2012; Mehregan und Zamick 1974; Safer et al. 2001). Die in der vorliegenden Studie ermittelten Daten legen für den Menschen ähnliche Schlussfolgerungen nahe.

Demnach wäre auch eine Substitution von topischem T3 im Falle einer auftretenden oberflächlichen WHST denkbar. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die topische Anwendung von T3 in Form einer Creme nach zugefügten Wunden die Fibroblastenzahl erhöhte sowie die Epitheldicke zunahm (Tarameshloo et al. 2012).

Eine solche Applikation ließe sich während des täglichen Verbandswechsels ohne erheblichen Zeitaufwand durchführen und wäre zudem kostengünstig. Denkbar wäre auch eine prophylaktische Applikation, um das Entstehen einer WHST zu verhindern (Waqar et al. 2005). Außerdem ist bei topischer Anwendung in geringen Dosen mit verminderten systemischen Auswirkungen, die denen einer Hyperthyreose entsprechen, mit Tachykardien bis hin zu pectangiösen Beschwerden, Arrhythmien sowie Hyperhidrosis und Tremor zu rechnen (Safer et al. 2003; Trivalle et al. 1996).

Andererseits kommen niedrige T3-Spiegel bei chronisch Kranken mit ohnehin geschwächtem Immunsystem vor (Reinhardt und Mann 1998). Es könnte also sein, dass nicht der fehlende T3-Trigger die Wundheilung negativ beeinflusst, sondern eher Resultat eines schlechten Patientenzustandes ist, der auch die Wundheilung negativ beeinflusst.

Um zu klären, ob das erniedrigte SD-Hormon oder der reduzierte Allgemeinzustand des Patienten ursächlich für die insuffiziente Wundheilung ist, müssten drei Patientenkollektive miteinander verglichen werden: 1) Patienten ohne relevante Vorerkrankungen mit präoperativ normaler Hormonkonstellation und postoperativ erniedrigtem T3; 2) Patienten ohne relevante Vorerkrankungen mit präoperativ normaler Hormonkonstellation und postoperativ weiterhin normwertigem T3-Spiegel;

3) Patienten mit anderen relevanten Vorerkrankungen und bereits präoperativ erniedrigtem T3.

Wäre nur im Kollektiv der Patienten mit relevanten Vorerkrankungen und bereits präoperativ niedrigem T3 eine erhöhte WHST-Häufigkeit festzustellen, spräche dies für den reduzierten Allgemeinzustand als Trigger einer reduzierten Wundheilung.

Weitere Einflussfaktoren der Wundheilung

Der Einfluss des Nikotinkonsums auf die Wundheilung ist im Gegensatz zu dem der Schilddrüsenhormone Gegenstand vieler Studien gewesen. Sauerstoffradikale im Zigarettenrauch stimulieren Proteine, die ihrerseits zwar die Überlebensdauer der Fibroblasten verlängern, gleichzeitig aber die Zellmigration inhibieren, wodurch die Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren im Wundgebiet und damit der Aufbau und das Remodeling der Extrazellulärmatrix gestört werden (Wong und Martins-Green 2004).

Ebenfalls ist bei Rauchern eine Abnahme der Makrophagedichte in der Wunde zu verzeichnen, deren Konzentration einen entscheidenden Anteil an der inflammatorischen Phase hat. Die Inflammation verschiebt sich bei Rauchern vermehrt in Richtung marginaler Zonen des Wundgebiets und vollzieht sich nicht günstigerweise im Wundzentrum (Sørensen et al. 2010).

Es ist nach wie vor nicht hinreichend geklärt, wie sich eine perioperative Rauchabstinenz auf die Wundheilung auswirkt. In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten als Raucher definiert, die im Zeitraum um die Operation aktiv Nikotin konsumiert haben. Eine eventuelle Rauchervergangenheit in Pack Years wurde nicht beachtet. Die vorliegend ermittelten Daten decken sich mit denen in der Literatur, wonach Patienten mit Nikotinkonsum häufiger WHST entwickeln als Nichtraucher (Abbas und Hill 2009; Spear et al. 2005; Nickelsen et al. 2005).

Dass Notfalloperationen mit einer erhöhten WHST-Rate korrelieren, ist in der Literatur bereits beschrieben (Murtaza et al. 2010; Davidson et al. 1971; Mäkelä et al. 1995). Die vorliegende Studie zeigt eine signifikant höhere Inzidenz an WHST nach Notfalloperationen gegenüber Elektivoperationen und deckt sich mit der Untersuchung von Sørensen et al. (2005). Dies scheint nicht verwunderlich, da bei

Notoperationen schon häufig präoperativ eine intraabdominale Infektion oder zumindest eine Kontamination des Operationsgebietes mit Bakterien der Darmflora vorliegt (Schein et al. 1994).

In der retrospektiven monozentrischen Studie von Sørensen et al. (2005) wurde ein Kollektiv von 4855 Patienten nach gastrointestinalen Operationen untersucht. Deren Rate an WHST bei Notfalloperationen lag bei 16%. In der Studie wurden oberflächliche und tiefe Wundinfekte sowie Faszien-, Anastomosen- und Wunddehiszenzen als WHST klassifiziert.

Andere Studien hingegen klassifizieren lediglich Wundinfekte als WHST (Renvall et al. 1980). Demnach liegt ein Wundinfekt bei Nachweis eines Keimes aus dem Wundabstrich oder dem Drainagesekret vor. Ebenfalls als Nachweis dienen klinische Zeichen wie das Vorhandensein von Eiter sowie die klassischen Symptome einer Entzündung: Rötung, Schwellung und Überwärmung (Garner et al. 1988).

In der hier vorliegenden Studie ist eine wesentlich höhere Rate an WHST ermittelt worden, da zusätzlich zu den Wundinfekten auch kleinste Wunddehiszenzen und Verzögerungen der Wundheilung als WHST definiert wurden.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit anderen Autoren hat die Dauer der Operation einen signifikanten Einfluss auf die Wundheilung (Renvall et al. 1980; Procter et al. 2010). Zum einen spiegelt die Dauer der OP deren Umfang wider. Zum anderen kann vermutet werden, dass mit zunehmender OP-Zeit auch die bakterielle Kontamination der Wunde zunimmt und entsprechend auch die Rate an Wundinfekten (Varma et al. 1974), wobei die Studienlage zur Korrelation der OP-Dauer und Bakterienkontamination nicht eindeutig ist (Nandyala und Schwend 2013; Ives und Hirshfeld 1938; Claesson und Holmlund 1988).

Der Unterschied der durchschnittlichen OP-Dauer lag jedoch lediglich bei 12,5 Minuten zwischen Patienten mit und ohne WHST. Bei einer durchschnittlichen Eingriffsdauer von 160 Minuten im Gesamtkollektiv ist dieser Unterschied demnach marginal und hätte für den klinischen Alltag keine Konsequenz.

Eine adäquate Mikrozirkulation ist unerlässlich für eine ausreichende Versorgung des kutanen und subkutanen Gewebes. Sie führt diesem Nährstoffe zu, entfernt

Abfallprodukte und reguliert die Wundheilung. Ein gestörter Glukosemetabolismus führt zu Schäden des mikrozirkulatorischen Systems (Ekmektzoglou und Zografos 2006). Die Zahl an Wachstumsfaktoren (Moulin et al. 1998) und die Zellproliferation sind bei Diabetikern gemindert (Hehenberger et al. 1998). Nagachinta et al. (1987) sowie Latham et al. (2001) fanden eine eingeschränkte Wundheilung bei Patienten mit Diabetes mellitus, die sich kardiothorakalen Eingriffen unterzogen hatten.

In der vorliegenden Untersuchung hatte das Vorliegen eines Diabetes mellitus jedoch keinen Einfluss auf die Wundheilung. Diese Erkenntnis deckt sich nur tendenziell mit der von Pavlidis et al. (2001), deren Patientenkollektiv sich ebenfalls abdominalen Eingriffen unterzogen hat. Hier korrelierte lediglich die Wunddehiszenz-Rate mit der Diabetiker-Rate.

Entsprechend verhält es sich mit Patienten, die übergewichtig sind. Das nach WHO-Klassifikation eingeteilte Gewicht hatte keinen Einfluss auf die Wundheilung. Im Gegensatz dazu beobachteten Dindo et al. (2003) einen Einfluss des Körpergewichts auf die Rate an Wundinfekten, jedoch ausschließlich bei Patienten mit offenen Elektiveingriffen. Allerdings wurde in der genannten Studie, anders als in der vorliegenden, das Kollektiv der Patienten mit Übergewicht und Normalgewicht, also mit einem $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$, zusammengefasst und mit adipösen Patienten verglichen. In der vorliegenden Studie wurden die Gewichtsklassen in der statistischen Analyse separat betrachtet und verglichen.

4.2 Anastomoseninsuffizienz

Der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf den Prozess der Anastomosenheilung nach intestinalen Eingriffen ist, wie bereits erwähnt, bisher lediglich im Tierexperiment untersucht worden. Hier gibt es deutliche Hinweise, dass die Schilddrüsenstoffwechsellage die Anastomosenheilung beeinflusst.

Thá Nassif et al. (2009) induzierten bei Ratten eine Hypothyreose durch Thyreoidektomie. Dies führte zu geringerer Zugfestigkeit und Kollagendichte der Anastomose. Es zeigten sich sowohl eine geringere Dichte an reifem Kollagen Typ I als auch die Zunahme des prämaturnen Kollagen Typ III im Vergleich zu Anastomosen bei euthyreoter Stoffwechsellage. Dass das Verhältnis der Kollagensubgruppen einen Einfluss auf die Anastomosenheilung hat, bestätigen auch Stumpf et al. (2005). Der histologische Vergleich von intakten und insuffizienten Anastomosen bei Patienten mit kolorektalen Anastomosen zeigte eine geringere Kollagen-Typ I zu III-Verteilung bei insuffizienten Anastomosen.

Im Tierversuch ergab sich jedoch kein Unterschied in Bezug auf Inflammation, Abzessbildung und Gefäßproliferation (Thá Nassif et al. 2009).

Die vorliegende Studie bestätigt eine Korrelation von hypothyreoter Stoffwechsellage und Anastomosenheilung. Hypothyreote Patienten mit intestinalen Anastomosen wiesen eine signifikant höhere Rate an AI auf als euthyreote. Dieser Sachverhalt rechtfertigt die prä-, peri- und postoperative Bestimmung des TSH-Wertes, um mögliche Risikopatienten zu detektieren.

Zudem zeigten Studien an Ratten, dass nach Kolektomien die Konzentration von freiem T3 im Sinne eines NTIS sinkt und eine Substitution des Hormons zu einer um 14% gesteigerten Zugfestigkeit und erhöhter Kollagenablagerung der Anastomose sowie zu geringerer Nekrose- und Ödem-Rate führt (Karaman et al. 2012).

In der vorliegenden Studie wiesen Patienten im Zustand eines früh-postoperativen NTIS ähnlich hohe AI-Raten auf wie hypothyreote Patienten.

Diese Erkenntnisse werfen in der Zusammenschau mit den Ergebnissen von Karaman et al. (2012) die Frage auf, ob eine Substitution von T3, die einer Hormon-Konstellation entsprechend dem NTIS entgegenwirken würde, ähnliche Resultate beim Menschen hätte. Zu untersuchen wäre, ob die im Tierversuch beschriebenen histologischen Änderungen nach Substitution von T3 auch beim Menschen zu beobachten wären und ob diese zu einer Senkung der AI-Rate führen würden.

Hierzu wäre eine endoskopisch geführte Probeentnahme der Anastomose in der früh-postoperativen Phase notwendig. Bedenken, die früh-postoperative Endoskopie könnte die Integrität der Anastomose gefährden, wurden zumindest für Ösophagogastrostomien widerlegt (Griffin et al. 2001).

Die bisherigen Studien zur Substitution von Schilddrüsenhormonen bei nicht-thyreoidalen Erkrankungen beim Menschen beziehen sich jeweils auf nicht-chirurgische postoperative Komplikation und sind zwiespältig. Klemperer et al. (1995) untersuchten Patienten nach Bypass-Operationen, die postoperativ ein NTIS entwickelten. Sie konnten keine Reduktion der Inzidenz neurologischer sowie pulmonaler Komplikationen nach Substitution von T3 feststellen. Sie zeigten jedoch, dass der Herzindex (Herzzeitvolumen/Körperoberfläche) der Patienten durch die Substitution von T3 erhöht werden kann gegenüber Patienten ohne Substitution. Güden et al. (2002) konnten bei entsprechendem Studiendesign keine signifikante Erhöhung des Herzindex feststellen. Gemeinsames Ergebnis beider Untersuchungen war, dass eine Substitution keinen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität hat. Ebenfalls keinen Vorteil im Hinblick auf die Mortalitätsrate hatten eine T4-Therapie bei Intensivpatienten mit niedrigen T4-Spiegeln (Brent und Hershman 1986) sowie eine T3-Substitution bei Verbrennungsoffern (Becker et al. 1982).

Die genannten Studien (Brent und Hershman 1986; Becker et al. 1982; Güden et al. 2002) stützen die dominierende Meinung, dass die Veränderung des SD-Metabolismus bei nicht-thyreoidalen Erkrankungen eher als ein Adaptationsmechanismus im Sinne einer Energieersparnis zu betrachten ist und keiner Substitution mit SD-Medikamenten bedarf (Utiger 1995). Demgegenüber steht das Tierexperiment von Karaman et al. (2012), bei dem es zu einer gesteigerten Zugfestigkeit und erhöhter Kollagenablagerung der Anastomose nach T3-Substitution kam.

Klemperer et al. (1995) zeigten, dass bei Substitution von T3 in adäquater Dosierung unter laborchemischer Kontrolle zumindest nicht mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Unklar ist, ob systemisch verabreichte Hormone im Zielgewebe wirken, da lokale Mechanismen die Aktivierung und den Abbau von Schilddrüsenhormonen beeinflussen können und es während der Inflammation zu Veränderungen der lokalen Schilddrüsenhormon-metabolisierenden Enzyme kommen kann (Boelen et al. 2011). Um dies zu klären, müsste das Tierexperiment von Karaman et al. (2012) - zusätzlich zu der histologischen Untersuchung der Anastomose - um die Messung der lokalen Schilddrüsenkonzentration erweitert werden (Simonides et al. 2008).

NTIS als Mortalitäts- und Morbiditätsmarker

Die Ausprägung des NTIS dient als Marker für den Zustand des Patienten. Morbidität und Mortalität können durch Hormonkonstellationen abgeschätzt werden (Zargar et al. 2004). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass im Zustand des NTIS auch AI begünstigt werden. So kommt dem NTIS eine ähnliche Aussagekraft zu wie dem Charlson Comorbidity Index (Trencheva et al. 2013). Dieser generiert anhand von Vorerkrankungen einen Score, der Aufschluss über den Zustand des Patienten gibt (D'Hoore et al. 1993). Außerdem sind mögliche Organschäden vermerkt, die als Folge eines Diabetes auftreten.

Aus der Korrelation von NTIS- und AI-Rate kann nicht geschlossen werden, dass niedrige SD-Werte und daraus resultierende histologische Änderungen allein für das Zustandekommen einer AI verantwortlich sind. Ein Kausalzusammenhang ist nicht zwingend gegeben. Das NTIS könnte ein Resultat des eingeschränkten Allgemeinzustandes des Patienten sein, der AI begünstigt, Außerdem resultieren aus einer erhöhten Komplexität der Operation stärkere Hormonabweichungen (Halabe Cherem et al. 1992). Dass komplexe Operationen ein erhöhtes AI-Risiko mit sich bringen, zeigten bereits Post et al. (2012).

Auch wenn im Zustand des NTIS niedrige fT3-Spiegel im Blut gemessen werden, kann es möglich sein, dass der Körper über lokale Mechanismen wie eine erhöhte Deiodase-Aktivität und transmembranen Transport sowie eine stärkere Expression des THR adäquate, biologisch aktive Hormonmengen im benötigten Gewebe und damit auch im Bereich der Anastomose bereitstellt.

Im Fall einer akuten Entzündung wurde dieser vermutete Schutzmechanismus in quergestreifter Muskulatur bereits beschrieben. Die Deiodase Typ 2, die T4 in seine aktive Form T3 konvertiert und damit die intrazelluläre Konzentrierung des T3 gewährleistet, wird hochreguliert (Maia et al. 2005; Kwakkel et al. 2008). Die Deiodase Typ 3, die T3 deaktiviert, herunterreguliert (Kwakkel et al. 2010). Daraus resultiert eine kompensatorisch erhöhte lokale T3-Konzentration.

Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wurde hingegen ein gegenteiliger Mechanismus beobachtet. Es kommt zur Abnahme der D2- und Zunahme der D3-Expression (Boelen et al. 2011).

Dies zeigt, dass das NTIS eine heterogene Gruppe darstellt, je nachdem, ob akute Ereignisse wie eine Operation oder chronische Zustände, wie beispielsweise die zur Operation führende zugrunde liegende Erkrankung oder andere Vorerkrankungen vorliegen. Aus einer niedrigen Blut-T3-Konzentration resultieren demnach nicht automatisch geringe lokale T3-Spiegel.

Übertragen auf die Anastomosenheilung bedeutet dies, dass die Ätiologie des NTIS wahrscheinlich eine Rolle spielt für das Risiko, eine AI zu entwickeln, da die genannten Pathomechanismen vermutlich nur dann gelten, wenn niedrige lokale T3-Konzentrationen vorliegen.

Interpretationen zu Patienten mit früh-postoperativer Hyperthyreose und latenter Hyperthyreose lassen sich aufgrund der geringen Fallzahl von 23 Patienten nicht treffen. Festzuhalten ist, dass keiner dieser Patienten eine AI entwickelte.

Es besteht, wie erwähnt, kaum Erfahrung mit der Substitution von Schilddrüsenhormonen bei NTIS im Zusammenhang mit der Anastomosenheilung. Anders sehen die Erfahrungen bei Patienten mit Hypothyreose und WHST aus. Alexander et al. (1982) und Talmi et al. (1989) untersuchten jeweils ein kleines

Kollektiv von Patienten nach Larynx-Karzinom. Hypothyreote Patienten mit therapierefraktärer Fistel profitierten von Schilddrüsenhormonen, wodurch es zu einem Verschluss der Fistel kam.

Eine ähnliche Beobachtung machte Cannon (1994). Bei einer Patientin, die nach Radiatio und Operation mit Neckdissektion aufgrund eines Oropharynx-Karzinoms ein ausgeprägtes Hypopharynxödem aufwies, zeigte sich laborchemisch ein erhöhtes TSH. Nach Substitution von Levothyroxine kam es zu einem deutlichen Abschwellen des Ödems.

In der vorliegenden Studie handelt es sich bei der großen Mehrheit der Patienten mit Hypothyreose um subklinische Hypothyreosen (64%) mit lediglich erhöhtem TSH. In Anbetracht der Tatsache, dass subklinische Schilddrüsenstoffwechselstörungen eine Prävalenz von bis zu sechs Prozent in der Bevölkerung aufweisen (Brabant et al. 2006), stellt sich die Frage, ob entgegen den Empfehlungen (Surks et al. 2004), latente Hypothyreosen nicht zu therapieren, eine Substitution von Schilddrüsenhormonen schon vor der Operation nicht doch sinnvoll wäre, um AI vorzubeugen. Eindeutige Daten liegen hierzu bisher nicht vor.

Ladenson et al. (1984) sahen in einer Hypothyreose keine Kontraindikation zur Operation. Es sollte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse bei elektiven Operationen zumindest über eine präoperative Normalisierung des TSH-Wertes nachgedacht werden. Voraussetzung wäre ein präoperatives TSH-Screening. Eine Routinebestimmung wird bisher präoperativ nicht empfohlen, ist in vielen Kliniken jedoch bereits Bestandteil des präoperativen Labors (Geldner et al. 2010).

Anastomoseninsuffizienz-Rate

Das Studienkollektiv umfasste sämtliche Anastomosen des Gastrointestinaltrakts. In der Literatur variiert je nach Lokalisation der Anastomose die Rate an AI. Im Gegensatz zu niedrigen Insuffizienzraten im Bereich des Kolons von unter sechs Prozent (Post et al. 2012) weisen Anastomosen nach Rektumresektionen (Rullier et al. 1998) und abdomino-thorakalen Ösophagusresektionen wesentlich höhere AI-Raten auf.

Auch in der vorliegenden Studie unterscheidet sich die AI-Rate in Abhängigkeit von der Anastomosenlokalisierung (siehe Abbildung 4) (Akasu et al. 2010; Buchs et al. 2008; Van Berge Henegouwen et al. 1997). Da bisher keine Daten zum Einfluss der Schilddrüsenhormonstoffwechsellage auf die Anastomosenheilung am Menschen vorliegen, wurden zunächst alle Anastomosen des Gastrointestinaltrakts in die Untersuchung mit aufgenommen. Durch die hier gewonnenen Erkenntnisse sollte der Einfluss des Hormonspiegels auf spezifische Anastomosenlokalisationen in einer prospektiven Studie kontrolliert werden, da sich auch die Histologie und demnach der Heilungsverlauf der einzelnen Anastomosen unterscheiden (Braskén 1991).

Eine beobachtete AI-Rate des Gesamtkollektivs von 9,8% liegt im mittleren bis hohen Bereich im Vergleich zu Angaben aus der Literatur. Dies ist zum einen zurückzuführen auf die Definition der AI in der vorliegenden Studie, die auch asymptomatische AI einschließt; zum anderen umfasst das Studienkollektiv Eingriffe, die mehrere Anastomosen vorweisen wie beispielsweise Pankreaskopfresektionen nach Traverso, bei denen Pankreatikojejunostomien, biliodigestive Anastomosen und Duodenojejunostomien genäht werden. Die Insuffizienz *einer* Anastomose genügt zur Kategorisierung einer „AI“. So steigt die Wahrscheinlichkeit für den Patienten, eine AI zu entwickeln.

Die AI-Rate variiert nicht nur in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation. Auch bei gleicher Lokalisation sind in der Literatur unterschiedliche Insuffizienzraten beschrieben. Die Rate an Insuffizienzen nach biliodigestiven Anastomosen wird mit 0,4–9% (de Castro et al. 2005; Miedema BW et al. 1992) und im Bereich von Pankreatikojejunostomien mit bis zu 18 Prozent angegeben (Yeo et al. 1995; Cullen et al. 1994; Miedema et al. 1992). Vergleichbare Studiendesigns ergaben stark divergierende Insuffizienzraten nach Ösophagusresektion von 10,9 (Briel et al. (2004), 21 (Rizk et al. 2004) und 25 Prozent (Lorentz et al. 1989). Sørensen et al. (1999) beobachteten in ihrer retrospektiven Analyse von 333 Patienten mit kolorektalen Eingriffen in 15,9 Prozent der Fälle eine AI, wohingegen bei ähnlichem Studiendesign Buchs et al. (2008) eine AI-Rate von lediglich 3,8 Prozent ermittelten. Die ermittelten AI-Raten der vorliegenden Studie fasst Abbildung 4 (Seite 28) zusammen.

Zahlreiche unterschiedliche Definitionen für AI behindern den Vergleich publizierter Ergebnisse und erklären die extremen Unterschiede der angegebenen Daten. Zwar existiert die Konsensus-Definition für Insuffizienzen nach Rektumresektionen der *International Study Group for Rectal Cancer (ISREC)* (Rahbari et al. 2010), in der auch asymptomatische AI als solche definiert sind. Für Anastomosen anderer Darmlokalisationen fehlt eine solche Klassifikation jedoch. Zudem gibt es keine standardisierte postoperative Kontrolle der Anastomosen (Siewert et al. 2004). Diese ist klinisch auch nicht sinnvoll. Dadurch werden jedoch asymptomatische AI häufig übersehen und gehen in die statistische Auswertung nicht mit ein.

Die im Vergleich zu der in der vorliegenden Studie (8,6%) in der Literatur festgestellte höhere Mortalitätsrate nach AI (10-15%) (Hyman et al. 2007) ist ebenfalls mit der AI-Definition zu erklären. Es ist offensichtlich, dass die Mortalitätsrate höher liegt, sofern nur symptomatische AI als solche definiert werden. Ebenso wenig verwundert unter diesen Umständen eine signifikant längere Intensiv- und Hospitalisierungszeit bei Patienten mit AI.

Weitere Einflussfaktoren der Anastomosenheilung

Es hat sich in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen pulmonalen und kardialen Vorerkrankungen sowie einem Diabetes mellitus und AI ergeben. Dies bestätigen auch Trencheva et al. (2013) in einer prospektiven Unicenter Studie anhand eines Kollektivs von 616 Patienten nach Kolon- und Rektumresektionen. Die Autoren stellten jedoch fest, dass, sofern die Komorbiditäten zusammen analysiert werden, wie es beim *Charlson Comorbidity Index* der Fall ist, eine Korrelation vorliegt.

Buchs et al. (2008) konnten den BMI und die Substitution von Erythrozytenkonzentraten als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer AI ausschließen. Die Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Studie.

De Castro et al. (2005) betrachteten in ihrer Untersuchung lediglich Anastomosen in Form einer Hepatikojejunostomie. Hier war der BMI unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer AI, wobei wiederum von einer Übergewichtsgrenze des BMI > 35 kg/m² ausgegangen wurde. Melis et al. 2011 hingegen werteten einen erhöhten BMI

nicht als Risikofaktor nach Ösophagusanastomosen. Ob der BMI einen Einfluss auf die Anastomosenheilung hat, bleibt demnach umstritten.

Im Zusammenhang mit WHST wurde bereits auf die Bedeutung des Nikotins hingewiesen. Bestandteile des Zigarettenrauchs führen unter anderem zu verminderter Gewebperfusion durch vasokonstriktorisch wirkende Substanzen (Sørensen et al. 2009). Rauchen als Risikofaktor für das Auftreten von AI ist beschrieben nach kolorektalen Resektionen (Sørensen et al. 1999; Fawcett et al. 1996), konnte durch die vorliegende Studie in der multivariaten Analyse aber nicht als Einflussfaktor bestätigt werden.

Auch die Anwendung von Steroiden und/oder Immunsuppression zeigte keinen Einfluss auf die AI-Rate. Die Ergebnisse decken sich mit frühen Studien von Jex et al. (1987) und Schrock et al. (1973), deren Kollektive Patienten mit Magen- und Darmanastomosen umfassten. Nach Proktokolektomien sahen Lake et al. (2004) eine dosisabhängige Korrelation von steroidaler Medikation und der AI-Rate; diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Einen signifikanten Zusammenhang beschreibt hingegen die Studie von Suding et al. (2008) bei Patienten nach elektiven kolorektalen Eingriffen. Es sei angemerkt, dass bei höheren Dosen vermutlich auch die Grunderkrankung fortgeschrittener ist. Den Studien ist gemein, dass sie lediglich die Anwendung von Steroiden untersuchten. Colombel et al. (2004) sahen keine Korrelation in der Anwendung von immunsuppressiver Medikation und postoperativen Komplikationen. Unterschiedliche Kollektive mit verschiedenen Ergebnissen erschweren abermals die Vergleichbarkeit der Daten.

Zunächst widersprüchlich erscheint die Tatsache, dass der Anteil an AI nach Notoperationen geringer ist als der Anteil nach Elektivoperationen, selbst wenn dieser Unterschied in der univariaten Analyse nicht signifikant ist. Der Einfluss von Notoperationen auf die AI-Rate wurde bereits in frühen Studien erörtert (Schrock et al. 1973). Im Falle von Notfalloperationen, die einer Anastomose bedürfen, handelt es sich häufig um Perforationen eines gastrointestinalen Abschnitts nach Inkarzeration oder Ileus. Die Gefahr einer Kontamination des Bauchraums mit Fäkalien ist hier erhöht. Es ist anzunehmen, dass der erfahrene Operateur intraoperativ das Ausmaß dieser Kontamination überblickt und sich bei erhöhtem AI-Risiko gegen eine primäre Anastomose und stattdessen zugunsten eines zumindest

vorläufigen Enterostomas entscheidet, bis eine Besserung des klinischen Zustandes des Patienten erreicht ist. Dies erklärt die niedrige Rate an AI nach Notfalloperationen.

Die vorliegenden Daten zeigen also, dass die Operationsdringlichkeit, die Operationsdauer, der Nikotinkonsum und der fT3-Spiegel einen Einfluss auf die Wundheilung haben. Die AI-Rate wurde beeinflusst durch die Operationsdringlichkeit sowie den Schilddrüsenhormonspiegel. Andere in der Literatur angegebene Risikofaktoren, die das Auftreten von AI und WHST begünstigen, konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Die Operationsdringlichkeit ist nicht zu beeinflussen. Die niedrige Rate an AI bei Notfalleingriffen zeigt vielmehr, dass in den meisten Fällen Patienten nur dann primär eine Anastomose erhielten, sofern mit einer adäquaten Heilung zu rechnen war. Auch die Operationsdauer bietet kaum einen Spielraum. Zum einen arbeiten Chirurgen bereits unter Zeitdruck; eine Verschärfung könnte zu Fehlern führen. Zum anderen lag der Unterschied in der Operationsdauer des Kollektivs mit AI und ohne AI, wie erwähnt, lediglich bei 12 Minuten. Der Einfluss des Nikotinkonsums auf die Wundheilung kann nur durch den Patienten selbst beeinflusst werden. Dieser wird damit in die Pflicht genommen, sich zumindest im Zeitraum vor und nach der Operation nikotinabstinent zu verhalten.

Damit bleibt als letzter Einflussfaktor die Schilddrüsenstoffwechsellage. Sowohl bei der Wundheilung als auch bei der Anastomosenheilung scheinen Schilddrüsenhormone einen entscheidenden Anteil zu haben. Bei der Anastomosenheilung spielt die früh-postoperative Schilddrüsenstoffwechsellage, die sich aus den Parametern fT3, fT4 und TSH ergibt, in seiner Gesamtheit eine entscheidende Rolle. Bei der Wundheilung ist es lediglich der fT3-Spiegel.

Die Ursache für diesen Unterschied kann nur vermutet werden. Die Gegebenheiten des intestinalen Gewebes unterscheiden sich von denen der Haut. Bei der Anastomosenheilung sind zusätzlich glatte Muskelzellen der Muscularis mucosae und Muscularis propria an der Kollagensynthese beteiligt (Perr et al. 1992). Außerdem sind anaerobe Bakterien vorhanden (Wang et al. 1996).

Es gibt Hinweise darauf, dass nicht nur T3- und T4-Rezeptoren in Zielzellen der Schilddrüsenhormone exprimiert werden, sondern auch TSH- Rezeptoren (Cianfarani et al. 2009). Dies lässt vermuten, dass verschiedene Gewebe über unterschiedliche Rezeptor-Quantitäten und -Qualitäten verfügen und sich demzufolge auch deren Einfluss auf das Zielgewebe unterscheidet.

Weiterführende Studien sollten folgende Fragen beantworten:

- 1) Liegen bei systemisch gemessenen reduzierte SD-Werten auch lokal erniedrigte Hormonkonzentrationen vor?
- 2) Gibt es ähnlich dem Tierexperiment ein histologisches Korrelat zur insuffizienten Anastomosenheilung bei Patienten im Zustand eines NTIS und einer Hypothyreose?
- 3) Bestätigt sich der nachgewiesene Einfluss der SD-Hormone für sämtliche Anastomosen des Gastrointestinaltrakts oder bestehen je nach Lokalisation der Anastomose Unterschiede?

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass Abweichungen der Schilddrüsenhormone ein häufiges Phänomen in der früh-postoperativen Phase darstellen. 37% des Gesamtkollektivs wiesen reduzierte fT3-Spiegel auf. Abweichungen der SD-Hormone hatten einen signifikanten Einfluss auf die Wund- und Anastomosenheilung. Auch wenn weiterführende Studien zunächst klären müssen, ob eine Kausalität zwischen der Histologie der Wund- und Anastomosenheilung und Veränderungen der Hormonspiegel besteht, rechtfertigen die vorliegenden Daten die Bestimmung der Schilddrüsenhormonspiegel.

5 Zusammenfassung

Wundheilungsstörungen (WHST) und Anastomoseninsuffizienzen (AI) gehören nach wie vor zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen nach viszeralchirurgischen Eingriffen, obwohl in der Vergangenheit zunehmend Einflussfaktoren, die deren Entstehung begünstigen, eruiert wurden. Sie führen zu steigenden Kosten im Gesundheitssystem und stellen eine physische und psychische Belastung für den Patienten dar. Es gibt Hinweise darauf, dass Hormonabweichungen der Schilddrüse die Wund- sowie Anastomosenheilung beeinflussen. Studien, die sich mit Schilddrüsenhormonabweichungen und deren Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate beschäftigen, sind jedoch überschaubar. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der früh-postoperativen Schilddrüsenstoffwechsellage auf die Rate an WHST und AI nach viszeralchirurgischen Eingriffen untersucht.

Es wurden retrospektiv 949 Patienten analysiert, die zwischen 01/2008 und 07/2012 postoperativ auf der chirurgischen Intensivstation behandelt und deren früh-postoperative Schilddrüsenhormonspiegel (freies T3 (fT3), freies T4 (fT4), TSH) bestimmt wurden. Informationen über WHST und AI wurden dokumentiert. Als Anastomose wurden sämtliche intestinale Anastomosen klassifiziert, d.h. biliodigestive Anastomosen und Pankreatikojejunostomien, Anastomosen des Dün- und Dickdarms sowie Magen- und Ösophagusanastomosen. Patienten, deren AI innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage auftrat, wurden unter der Annahme eines technisch bedingten Fehlers von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Als weitere potentielle Risiko- und Einflussfaktoren wurden Vorerkrankungen des kardiovaskulären Systems und der Lunge, bestehender Diabetes mellitus, immunsuppressive Medikation und/oder Steroide, präoperative hämodynamische Instabilität und/oder Sepsis, Nikotinkonsum sowie Operationsdauer, Operationsdringlichkeit (Elektiv vs. Notfall) und intraoperative Substitution von Erythrozytenkonzentraten berücksichtigt. Binäre logistische Regressionsmodelle wurden angewandt, um Prädiktoren der Wund- und Anastomosenheilung zu identifizieren. In der multivariaten Analyse signifikante Einflussfaktoren wurden zusätzlich in univariaten Analysen untersucht.

206 der 949 Patienten (21,7%) entwickelten postoperativ eine WHST. Der fT3-Spiegel, Nikotinkonsum, Operationsdauer und Operationsdringlichkeit waren unabhängige signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten einer WHST. Bei 58 von

590 Patienten mit intestinaler Anastomose (9,8%) trat eine AI auf. Die Schilddrüsenstoffwechsellage und die Operationsdringlichkeit waren unabhängige signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten einer AI.

Hypothyreote Patienten und Patienten im Zustand eines Non-Thyroidal-Illness-Syndroms hatten ein signifikant höheres Risiko, eine AI zu entwickeln als euthyreote Patienten, während Patienten nach Notfalloperationen eine geringere Inzidenz an AI zeigten im Vergleich zu Patienten nach elektiven Eingriffen. Notfalloperationen sowie Patienten mit Nikotinkonsum hatten eine höhere Inzidenz an WHST, wobei sich keine signifikante Korrelation des Nikotinkonsums mit der Häufigkeit des Auftretens einer WHST zeigte. Patienten mit WHST wiesen eine längere Operationsdauer auf als Patienten ohne WHST. 95 von 348 Patienten (27,3%) mit niedrigem fT3-Spiegel entwickelten WHST und 107 von 584 Patienten mit normalem fT3-Spiegel (18,3%).

Die vorliegende Studie bestätigt die These, dass früh-postoperativer Mangel und Abweichungen der Schilddrüsenhormone einen Einfluss auf die Wund- und Anastomosenheilung haben. Weiterführende Studien müssen ergründen, ob jene Abweichungen Ursache oder vielmehr Folge der Komplikation sind. Dennoch ist Vorsicht geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Laborparameter Anzeichen einer Hypothyreose, NTIS oder lediglich geringe fT3-Spiegel zeigen.

6 Literaturverzeichnis

- Abbas SM, Hill AG (2009): Smoking is a major risk factor for wound dehiscence after midline abdominal incision; case–control study. *ANZ J Surg* 79, 247–250
- Adler SM, Wartofsky L (2007): The Nonthyroidal Illness Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36, 657–672
- Ahsan MK, Urano Y, Kato S, Oura H, Arase S (1998): Immunohistochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin. *J Med Invest* 44, 179–184
- Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y (2010): Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 14, 104–111
- Alexander MV, Zajtchuk JT, Henderson RL (1982): Hypothyroidism and wound healing: occurrence after head and neck radiation and surgery. *Arch Otolaryngol* 108, 289–291
- Barbesino G (2010): Drugs Affecting Thyroid Function. *Thyroid* 20, 763–770
- Bartels H (2009): Spezielle Gesichtspunkte postoperativer Komplikationen in der Viszeralchirurgie. *Chirurg* 80, 780–789
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M (2005): Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138, 8–13

- Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, Seraile LG, Goldfarb IW, Mansour EH, Pruitt BA, Mason AD (1982): Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 10, 870–875
- Binnebösel M, Junge K, Kaemmer DA, Krones CJ, Titkova S, Anurov M, Schumpelick V, Klinge U (2008): Intraperitoneally applied gentamicin increases collagen content and mechanical stability of colon anastomosis in rats. *Int J Colorectal Dis* 24, 433–440
- Boelen A, Kwakkel J, Fliers E (2011): Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev* 32, 670–693
- Brabant G, Schicha H, Reiners C, Kahaly GJ (2006): Milde Formen der Schilddrüsenfehlfunktion. *Dtsch Arztebl* 103, 2110–2115
- Braskén P (1991): Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl* 566, 1–51
- Brent GA, Hershman JM (1986): Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 63, 1–8
- Briel JW, Tamhankar AP, Hagen JA, DeMeester SR, Johansson J, Choustoulakis E, Peters JH, Bremner CG, DeMeester TR (2004): Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition. *J Am Coll Surg* 198, 536–541; discussion 541–542
- Brown EJ (1995): Phagocytosis. *BioEssays* 17, 109–117
- Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P (2008): Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after

- colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 23, 265–270
- Bucknall TE (1980): The effect of local infection upon wound healing: An experimental study. *Br J Surg* 67, 851–855
- Cannon CR (1994): Hypothyroidism in head and neck cancer patients: experimental and clinical observations. *Laryngoscope* 104, 1–21
- Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ (2010): Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 31, 139–170
- Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH (1975): Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab* 41, 911–920
- Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, Marchioni E, Lembo L, Teson M, Persechino S, Zambruno G, Ulisse S, Odorisio T, et al. (2009): TSH Receptor and Thyroid-Specific Gene Expression in Human Skin. *J Invest Dermatol* 130, 93–101
- Claesson BE, Holmlund DE (1988): Predictors of intraoperative bacterial contamination and postoperative infection in elective colorectal surgery. *J Hosp Infect* 11, 127–135
- Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, Harmsen WS, Schleck CD, Sandborn WJ (2004): Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 99, 878–883

- Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM (1994): Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. *Am J Surg* 168, 295–298
- D’Hoore W, Sicotte C, Tilquin C (1993): Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med* 32, 382–387
- Davidson AE, Clark C, Smith G (1971): Postoperative wound infection: a computer analysis. *Br J Surg* 58, 333–337
- De Castro SMM, Kuhlmann KFD, Busch ORC, van Delden OM, Laméris JS, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ (2005): Incidence and management of biliary leakage after hepaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg* 9, 1163–1173
- Detmar M, Brown LF, Berse B, Jackman RW, Elicker BM, Dvorak HF, Claffey KP (1997): Hypoxia Regulates the Expression of Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor (VPF/VEGF) and its Receptors in Human Skin. *J Invest Dermatol* 108, 263–268
- Dietrich JW, Brisseau K, Boehm BO (2008): Resorption, Transport und Bioverfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen. *Dtsch med Wochenschr* 133, 1644–1648
- Díez JJ, Iglesias P (2012): Relationship between serum thyrotropin concentrations and metformin therapy in euthyroid patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78, 505–511
- Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien P-A (2003): Obesity in general elective surgery. *The Lancet* 361, 2032–2035

- Ekmektzoglou KA, Zografos GC (2006): A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in wound healing. *World J Gastroenterol* 12, 2721–2729
- Epstein FH, Singer AJ, Clark RA (1999): Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 341, 738–746
- Eskes SA, Wiersinga WM (2009): Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23, 735–751
- Fawcett A, Shembekar M, Church JS, Vashisht R, Springall RG, Nott DM (1996): Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut* 38, 714–718
- Fink H, Hintze G (2010): Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis): aktuelle Diagnostik und Therapie. *Med Klin* 105, 485–493
- Fleischmann W, Russ MK, Moch D (1998): Chirurgische Wundbehandlung. *Chirurg* 69, 222–232
- Floodeen H, Hallböök O, Rutegård J, Sjö Dahl R, Matthiessen P (2013): Early and late symptomatic anastomotic leakage following low anterior resection of the rectum for cancer: are they different entities? *Colorectal Dis* 15, 334–340
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988): CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16, 128–140
- Geldner G, Mertens E, Wappler F, Zwißlers B, Kelm M, Leschke M, Meyer C, Mössner J, Obertacke U, Schwenk W (2010): Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nichtkardiochirurgischen Eingriffen
Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie

- und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. *Perioperative Medizin* 2, 195–206
- Griffin SM, Lamb PJ, Dresner SM, Richardson DL, Hayes N (2001): Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy. *Br J Surg* 88, 1346–1351
- Grinnell F (1994): Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *J Cell Biol* 124, 401–404
- Güden M, Akpınar B, Sağgöbaşı E, Sanisoğlu I, Cakali E, Bayındır O (2002): Effects of intravenous triiodothyronine during coronary artery bypass surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 10, 219–222
- Guo S, DiPietro LA (2010): Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res* 89, 219–229
- Halabe Cherem J, Nellen Hummel H, Gordon Barabejski F, Chong Martínez BA, Lifshitz Guinzberg A (1992): Thyroid function and abdominal surgery. A longitudinal study. *Arch Med Res* 23, 143–147
- Haugen BR (2009): Drugs that suppress TSH or cause central Hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23, 793–800
- Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A (1998): Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of L-lactate. *Wound Repair Regen* 6, 135–141
- Hennemann G, Docter R, Friesema ECH, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ (2001): Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. *Endocr Rev* 22, 451–476

- Heuer H, Visser TJ (2008): Pathophysiological Importance of Thyroid Hormone Transporters. *Endocrinology* 150, 1078–1083
- Heymann WR (Hrsg.): *Thyroid Disorders with Cutaneous Manifestations*. Springer, London 2008
- Hopf H, Hunt TK (1997): Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 132, 997–004
- Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA (2007): Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis. *Ann Surg* 245, 254–258
- Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abbate A, Donato L (2003): Low-T3 Syndrome A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease. *Circulation* 107, 708–713
- Ives HR, Hirshfeld JW (1938): The bacterial flora of clean surgical wounds. *Ann Surg* 107, 607–617
- Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK (1991): Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 126, 1131–1134
- Jex RK, van Heerden JA, Wolff BG, Ready RL, Ilstrup DM (1987): Gastrointestinal anastomoses. Factors affecting early complications. *Ann Surg* 206, 138–141
- Karaman K, Bostanci EB, Dincer N, Ulas M, Ozer I, Dalgic T, Ercin U, Bilgihan A, Ginis Z, Akoglu M (2012): Effects of thyroid hormone supplementation on anastomotic healing after segmental colonic resection. *J Surg Res* 176, 460–467
- Kassem R, Liberty Z, Babaev M, Trau H, Cohen O (2012): Harnessing the skin–thyroid connection for wound healing: a prospective controlled trial in guinea pigs. *Clin Exp Dermatol* 37, 850–856

- Kirsner RS, Eaglstein WH (1993): The wound healing process. *Dermatol Clin* 11, 629–640
- Kirsten D (2000): The thyroid gland: physiology and pathophysiology. *Neonatal Netw* 19, 11–26
- Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, Isom OW, Krieger K (1995): Thyroid Hormone Treatment after Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med* 333, 1522–1527
- Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, et al. (2011): Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 149, 680–688
- Kreimeier U (2000): Pathophysiology of fluid imbalance. *Crit Care* 4, 3–7
- Kwakkel J, Chassande O, van Beeren HC, Wiersinga WM, Boelen A (2008): Lacking thyroid hormone receptor beta gene does not influence alterations in peripheral thyroid hormone metabolism during acute illness. *J Endocrinol* 197, 151–158
- Kwakkel J, Chassande O, van Beeren HC, Fliers E, Wiersinga WM, Boelen A (2010): Thyroid Hormone Receptor α Modulates Lipopolysaccharide-Induced Changes in Peripheral Thyroid Hormone Metabolism. *Endocrinology* 151, 1959–1969
- Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC, Daniels GH (1984): Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med* 77, 261–266
- Lake JP, Firoozmand E, Kang J, Vassiliu P, Chan LS, Vukasin P, Kaiser AM, Beart RW (2004): Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after

- proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 8, 547–551
- Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS (2001): The Association of Diabetes and Glucose Control With Surgical-Site Infections Among Cardiothoracic Surgery Patients •. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22, 607–612
- Li J, Chen J, Kirsner R (2007): Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 25, 9–18
- Lo T, Sample R, Moore P, Gold P (2009): Prediction of wound healing outcome using skin perfusion pressure and transcutaneous oximetry: a single-center experience in 100 patients. *Wounds* 21, 310–316
- Lorentz T, Fok M, Wong J (1989): Anastomotic leakage after resection and bypass for esophageal cancer: lessons learned from the past. *World J Surg* 13, 472–477
- Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR (2005): Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 115, 2524–2533
- Mäkelä JT, Kiviniemi H, Juvonen T, Laitinen S (1995): Factors influencing wound dehiscence after midline laparotomy. *Am J Surg* 170, 387–390
- Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S (2003): Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 46, 653–660
- Marjanovic G, Hopt UT (2010): Physiologie der Anastomosenheilung. *Chirurg* 82, 41–47

- McDougall IR, Bayer MF, Nierenberg D, Lewis SJ (1982): Disparate effects of heparin on free thyroxine as measured by two radioimmunoassays: concise communication. *J Nucl Med* 23, 507–510
- Mehregan AH, Zamick P (1974): The Effect of Triiodothyronine in Healing of Deep Dermal Burns and Marginal Scars of Skin grafts. A Histologic Study. *J Cutan Pathol* 1, 113–116
- Melis M, Weber JM, McLoughlin JM, Siegel EM, Hoffe S, Shridhar R, Turaga KK, Dittrick G, Dean EM, Karl RC, et al. (2011): An elevated body mass index does not reduce survival after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol* 18, 824–831
- Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V (2001): Dissociation of the early decline in serum T3 concentration and serum IL-6 rise and TNF-alpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 4198–4205
- Miedema BW, Sarr MG, Heerden J, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D (1992): Complications following pancreaticoduodenectomy: Current management. *Arch Surg* 127, 945–950
- Moulin V, Lawny F, Barritault D, Caruelle JP (1998): Platelet releasate treatment improves skin healing in diabetic rats through endogenous growth factor secretion. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 44, 961–971
- Murtaza B, Saeed S, Sharif MA (2010): Postoperative complications in emergency versus elective laparotomies at a peripheral hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 22, 42–47

- Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk BF (1987): Risk Factors for Surgical-Wound Infection Following Cardiac Surgery. *J Infect Dis* 156, 967–973
- Nandyala SV, Schwend RM (2013): Prevalence of Intra-Operative Tissue Bacterial Contamination in Posterior Pediatric Spinal Deformity Surgery. *Spine* 38, 482-486
- Natori J, Shimizu K, Nagahama M, Tanaka S (1999): The influence of hypothyroidism on wound healing. An experimental study. *J Nippon Med Sch* 66, 176–180
- Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC (2001): Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 88, 400–404
- Nickelsen TN, Jørgensen T, Kronborg O (2005): Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncol* 44, 218–223
- Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, Riccardi PG, Febo O, Ferrari R, Cobelli F, Tavazzi L (1996): Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 17, 1860–1866
- Parks WC (1999): Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen* 7, 423–432
- Pavlidis TE, Galatianos IN, Papaziogas BT, Lazaridis CN, Atmatzidis KS, Makris JG, Papaziogas TB (2001): Complete dehiscence of the abdominal wound and incriminating factors. *Eur J Surg* 167, 351–354
- Perr HA, Grider JR, Mills AS, Kornstein M, Turner DA, Diegelmann RF, Graham MF (1992): Collagen production by human smooth muscle cells isolated during intestinal organogenesis. *Anat Embryol* 185, 517–527

- Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Schölmerich J, Wrede CE (2007): Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metab Clin Exp* 56, 239–244
- Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P (1993): The thyroid and the heart. *Circulation* 87, 1435–1441
- Post IL, Verheijen PM, Pronk A, Siccama I, Houweling PL (2012): Intraoperative blood pressure changes as a risk factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 27, 765–772
- Prescott RW, Yeo PP, Watson MJ, Johnston ID, Ratcliffe JG, Evered DC (1979): Total and free thyroid hormone concentrations after elective surgery. *J Clin Pathol* 32, 321–324
- Procter LD, Davenport DL, Bernard AC, Zwischenberger JB (2010): General Surgical Operative Duration Is Associated with Increased Risk-Adjusted Infectious Complication Rates and Length of Hospital Stay. *J Am Coll Surg* 210, 60–65
- Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tietz E, Moriya Y, et al. (2010): Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 147, 339–351
- Ramot Y, Paus R, Tiede S, Zlotogorski A (2009): Endocrine controls of keratin expression. *Bioessays* 31, 389–399
- Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ (2002): Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med* 28, 1301–1308

- RDC (R Development Core Team) (2012): R: Language and Environment for statistical Computing. URL: <http://www.r-project.org/>
- Reinhardt W, Mann K (1998): „Non-Thyroidal Illness“ oder Syndrom veränderter Schilddrüsenhormonparameter bei Patienten mit nichtthyreoidalen Erkrankungen. *Med Klin (Munich)* 93, 662–668
- Renvall S, Niinikoski J, Aho AJ (1980): Wound infections in abdominal surgery. A prospective study on 696 operations. *Acta Chir Scand* 146, 25–30
- Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, Brennan MF, Rusch VW (2004): The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg* 198, 42–50
- Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M (1998): Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 85, 355–358
- Safer JD (2005): Topical Thyroid Hormone Accelerates Wound Healing in Mice. *Endocrinology* 146, 4425–4430
- Safer JD (2011): Thyroid hormone action on skin. *Dermatoendocrinol* 3, 211–215
- Safer JD, Fraser LM, Ray S, Holick MF (2001): Topical triiodothyronine stimulates epidermal proliferation, dermal thickening, and hair growth in mice and rats. *Thyroid* 11, 717–724
- Safer JD, Crawford TM, Fraser LM, Hoa M, Ray S, Chen TC, Persons K, Holick MF (2003): Thyroid hormone action on skin: diverging effects of topical versus intraperitoneal administration. *Thyroid* 13, 159–165

- Safer JD, Crawford TM, Holick MF (2004): A role for thyroid hormone in wound healing through keratin gene expression. *Endocrinology* 145, 2357–2361
- Samuels MH (2003): Variable Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Agents on Thyroid Test Results. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 5710–5716
- Schein M, Assalia A, Bachus H (1994): Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: A prospective study. *Br J Surg* 81, 989–991
- Schiff RL, Welsh GA (2003): Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am* 87, 175–192
- Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE (1973): Factor contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 177, 513–518
- Schussler GC, Schaffner F, Korn F (1978): Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med* 299, 510–515
- Seck T, Scheidt-Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J (1997): Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei 50-bis 80jährigen. *Med Klin* 92, 642–646
- Seidell JC, Flegal KM (1997): Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull* 53, 238–252
- Siewert JR, Stein HJ, Bartels H (2004): Insuffizienzen nach Anastomosen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes. *Chirurg* 75, 1063–1070
- Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, Muller A, Zuidwijk MJ, Visser TJ, Wassen FWJS, Crescenzi A, da-Silva WS, Harney J, et al. (2008): Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *J Clin Invest* 118, 975–983

- Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P (1999): Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 86, 927–931
- Sørensen LT, Hemmingsen U, Kallehave F, Wille-Jørgensen P, Kjaergaard J, Møller LN, Jørgensen T (2005): Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 241, 654–658
- Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, Gottrup F (2009): Acute Effects of Nicotine and Smoking on Blood Flow, Tissue Oxygen, and Aerobe Metabolism of the Skin and Subcutis. *J Surg Res* 152, 224–230
- Sørensen LT, Toft B, Rygaard J, Ladelund S, Teisner B, Gottrup F (2010): Smoking attenuates wound inflammation and proliferation while smoking cessation restores inflammation but not proliferation. *Wound Repair Regen* 18, 186–192
- Spear SL, Ducic I, Cuoco F, Hannan C (2005): The effect of smoking on flap and donor-site complications in pedicled TRAM breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 116, 1873–1880
- St. Germain DL, Galton VA, Hernandez A (2009): Defining the Roles of the Iodothyronine Deiodinases: Current Concepts and Challenges. *Endocrinology* 150, 1097–1107
- Stumpf M, Klinge U, Wilms A, Zabrocki R, Rosch R, Junge K, Krones C, Schumpelick V (2005): Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery. *Surgery* 137, 229–234
- Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE (2008): Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg* 143, 907–912

- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, et al. (2004): Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291, 228–238
- Tahboub R, Arafah BM (2009): Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23, 769–780
- Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y (1989): Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98, 267–268
- Tarameshloo M, Norouzian M, Zarein-Dolab S, Dadpay M, Mohsenifar J, Gazor R (2012): Aloe vera gel and thyroid hormone cream may improve wound healing in Wistar rats. *Anat Cell Biol* 45, 170
- Thá Nassif AC, Hintz Greca F, Graf H, Domingues Repka JC, Nassif LS (2009): Wound healing in colonic anastomosis in hypothyroidism. *Eur Surg Res* 42, 209–215
- Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, Michelassi F, Charlson ME, Milsom JW (2013): Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg* 257, 108–113
- Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, Bercoff E (1996): Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 44, 50–53
- Utiger RD (1995): Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? *N Engl J Med* 333, 1562–1563

- Van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ (1997): Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg* 185, 18–24
- Van den Berghe (2002): Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol* 23, 370–391
- Varma S, Ferguson HL, Breen H, Lumb WV (1974): Comparison of seven suture materials in infected wounds— An experimental study. *J Surg Res* 17, 165–170
- Wajner SM, Maia AL (2012): New Insights toward the Acute Non-Thyroidal Illness Syndrome. *Front Endocrinol* 3, 1–7
- Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL (2004): Anastomotic Leakage Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg* 240, 255–259
- Wang RF, Cao WW, Cerniglia CE (1996): PCR detection and quantitation of predominant anaerobic bacteria in human and animal fecal samples. *Appl Environ Microbiol* 62, 1242–1247
- Waqar SH, Malik ZI, Razzaq A, Abdullah MT, Shaima A, Zahid MA (2005): Frequency and risk factors for wound dehiscence/burst abdomen in midline laparotomies. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 17, 70–73
- Warner MH, Beckett GJ (2010): Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 205, 1–13
- Weiss M, Milman B, Rosen B, Zimlichman R (1993): Quantitation of thyroid hormone effect on skin perfusion by laser Doppler flowmetry. *JCEM* 76, 680–682

- Whipple AO (1933): The use of silk in the repair of clean wounds. *Ann Surg* 98, 662–671
- Wilkins MR, Franklyn JA, Woods KL, Kendall MJ (1985): Effect of propranolol on thyroid homeostasis of healthy volunteers. *Postgrad Med J* 61, 391–394
- Williams GR, Bassett JHD (2011): Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase Deiodinases: the balance of thyroid hormone. *J Endocrinol* 209, 261–272
- Wojcik SM, Bundman DS, Roop DR (2000): Delayed Wound Healing in Keratin 6a Knockout Mice. *Mol Cell Biol* 20, 5248–5255
- Wolfson MS, Raouf AA, O’gorman P, Marsden P (1981): Rapid Adaptation of Pituitary Responsiveness to Trh in the Post-Surgical State. the Role of Free T3. *Clin Endocrinol (Oxf)* 15, 579–584
- Wong LS, Martins-Green M (2004): Firsthand cigarette smoke alters fibroblast migration and survival: implications for impaired healing. *Wound Repair Regen* 12, 471–484
- Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M, Akin F, Yuksel D, Demirkan N, Akdag B (2009): Does hypothyroidism affect gastrointestinal Motility? *Gastroenterol Res Pract* 2009, 1–7
- Yen PM (2001): Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81, 1097–1142
- Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, Lillemoe KD, Pitt HA (1995): A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 222, 580–592

Zargar AH, Ganie MA, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI, Wani AI, Salahuddin M

(2004): Prevalence and pattern of sick euthyroid syndrome in acute and chronic non-thyroidal illness--its relationship with severity and outcome of the disorder. *J Assoc Physicians India* 52, 27–31

Zimmermann E, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Ribas CAPM, Nassif PAN, Stieven Filho

E, Przysiezny PE (2009): Tracheal suture in rats with hypothyroidism: wound healing study. *Acta Cir Bras* 24, 276–281

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Postoperative Intensiv- und Hospitalisierungszeit der Patienten mit und ohne WHST	24
Abbildung 2: Häufigkeit einer WHST der unterschiedlichen fT3-Spiegel	26
Abbildung 3: Häufigkeit einer WHST bei Notfall- und Elektivoperationen	27
Abbildung 4: AI-Rate der verschiedenen Anastomosenarten und -lokalisationen	28
Abbildung 5: Postoperative Intensiv- und Hospitalisierungszeit der Patienten mit und ohne AI.....	30
Abbildung 6: Verteilung der Stoffwechselklassen	31
Abbildung 7: Häufigkeit einer AI bei Hypothyreose und Euthyreose.....	32
Abbildung 8: Häufigkeit einer AI bei NTIS und Euthyreose	32
Abbildung 9: Häufigkeit einer AI bei Notfall- und Elektivoperationen	33

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer AI	6
Tabelle 2: Ursachen der Hypo- und Hyperthyreose.....	12
Tabelle 3: Einfluss von Medikamenten auf die gemessenen SD-Parameter	13
Tabelle 4: Referenzwerte freier Schilddrüsenhormone.....	15
Tabelle 5: Erhobene klinische Parameter und deren Kategorisierung	17
Tabelle 6: Anzahl operativer Eingriffe nach Lokalisation	19
Tabelle 7: Hormonkonstellationen und deren Einteilung in früh-postoperative Stoffwechsellagen.....	20
Tabelle 8: Demographische Daten und Risikoprofil.....	23
Tabelle 9: Signifikante Einflussfaktoren auf die Wundheilung	25
Tabelle 10: Demographische Daten und Risikoprofil des Kollektivs "AI>2T"	29
Tabelle 11: Signifikante Einflussfaktoren der Anastomosenheilung	30

7.3 Abkürzungsverzeichnis

Begriff	Abkürzung
Anastomoseninsuffizienz	<i>AI</i>
Body-Mass-Index	<i>BMI</i>
Diabetes mellitus	<i>DM</i>
freies Thyroxin	<i>fT4</i>
freies Triiodothyronin	<i>fT3</i>
Non-Thyroidal-Illness-Syndrom	<i>NTIS</i>
Schilddrüse	<i>SD</i>
Schilddrüsenhormonrezeptor	<i>THR</i>
Thyreotropin	<i>TSH</i>
Thyreotropin- releasing- Hormon	<i>TRH</i>
Thyroxin	<i>T4</i>
Triiodothyronin	<i>T3</i>
Wundheilungsstörung	<i>WHST</i>

Lebenslauf

Am 15.11.1985 wurde ich in Bremerhaven geboren. Von 1991-1998 besuchte ich die Grundschule und Orientierungsstufe in Meinersen, im Anschluss daran das Humboldt Gymnasium in Gifhorn, wo ich 2005 mein Abitur ablegte.

Zwischen 2002-2003 absolvierte ich ein Austauschjahr an der Charlestown High School in Indiana, USA.

Im Wintersemester 2005/2006 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich 2007 ab. Von Oktober 2010 bis Juni 2011 absolvierte ich das Praktische Jahr am Klinikum Oldenburg, am Klinikum Bremerhaven Reinkenheide sowie im Brüderkrankenhaus Paderborn. Den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich im Dezember 2012.

Von Februar bis Juli 2012 war ich als Assistenzarzt in der Klinik für Handchirurgie und angeborene Handfehlbildungen im Marienstift Braunschweig tätig. Die Datenerhebung zur vorliegenden Dissertation führte ich zwischen Juli 2012 und April 2013 durch.

Seit Mai 2013 arbeite ich als Assistenzarzt in der Klinik für Thorax-, Gefäß-, und endovaskuläre Chirurgie im Pius-Hospital Oldenburg .