

Intraoperative Verlaufsbestimmung der Schilddrüsen-Hormonspiegel und Kreislaufparameter bei elektiven subtotalen Strumaresektionen

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereiches Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Moritz, Michael

aus Gießen

Gießen, 2007

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III

Leiter: Prof. Dr.med. R. G. Bretzel
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Gutachter:

Prof. Dr. med R. Bretzel

Gutachter:

Prof. Dr. med S. Wudy

Tag der Disputation:

15.11.2007

1 EINLEITUNG	6
1.1 PROBLEMSTELLUNG	6
1.2 DIE SCHILDDRÜSE	8
1.2.1 Physiologie und Anatomie der Schilddrüse	8
1.2.2 Anatomie der Schilddrüse	9
Histologischer Aufbau der Schilddrüse	10
1.2.3 Synthese, Sekretion und Bindung der Schilddrüsenhormone	10
Auswirkungen der Schilddrüsenhormone auf den Stoffwechsel	12
1.2.4 Hypothalamisch-hypophysäre Steuerung	13
1.3 TSH-REGULATION	14
1.4 THYROXIN-REGULATION	14
1.5 TRIJODTHYRONIN-REGULATION	15
1.6 REVERSES T3 (RT3) - REGULATION	15
1.7 TG-REGULATION	16
1.8 PATHOPHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSE	18
Ätiologie der Schilddrüsenerkrankungen	18
2 MATERIAL UND METHODIK	20
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	20
2.2 DATENERHEBUNG	20
2.3 PROBENGEWINNUNG UND LAGERUNG	20
2.4 POPULATIONS-DESKRIPTIVE DATEN	21
2.4.2 Geschlecht	22
2.4.3 Gewicht	22
2.4.4 Hypertonie	22
2.4.5 Diabetes	22
2.4.6 Anästhesie- und Operationsdauer	22
2.4.7 Blutabnahme	22
2.4.8 Narkotika und Katecholamine	22
2.5 OPERATIVES VORGEHEN BEI DER STRUMARESEKTION	23
2.6 BESTIMMUNG DER SCHILDDRÜSENHORMONE IM SERUM	24

2.7 TSH	25
2.7.1 TSH-Bestimmungsmethode	25
2.8 THYREOTROPIN-RELEASING-HORMON	26
2.8.1 Indikation des TRH-Tests	26
2.9 THYROXIN IM SERUM (T ₃ , T ₄)	27
2.9.1 Thyroxin-Bestimmungsmethode	27
2.10 TRIJODTHYRONIN IM SERUM (T ₃)	28
2.10.1 Trijodthyronin-Bestimmungsmethode	28
2.11 REVERSES T ₃ (rT ₃)	28
2.12 THYROXIN-BINDENDEN GLOBULIN (TBG) IM SERUM	29
2.12.1 TBG-Bestimmungsindikationen	29
2.12.2 TBG-Bestimmungsmethode	29
2.13 THYREOGLOBULIN (TG) IM SERUM	29
2.13.1 TG-Bestimmungsmethode	29
3 ERGEBNISSE	30
3.1 ALLGEMEINES	30
3.2 DEMOGRAPHISCHE ERGEBNISSE	30
3.2.1 Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe	30
3.2.2 Hypertonie	31
3.2.3 Diabetes	31
3.2.4 Kreislaufparameter	31
3.2.5 Narkotika	33
3.3 HORMONBESTIMMUNG	34
3.3.1 TSH	34
3.3.2 Freies T ₄ (fT ₄)	37
3.3.3 Trijodthyronin im Serum (T ₃ -RIA)	40
3.3.4 Reverses T ₃ (rT ₃)	43
3.3.5 Thyroxin-bindendes Globulin im Serum (TBG)	46
3.3.6 Thyreoglobulin im Serum (TG)	49
4 DISKUSSION	52
4.1 DEMOGRAPHISCHE WERTE	52
4.2 SCHILDDRÜSEN-HORMONE	52

5 ZUSAMMENFASSUNG	56
5.1 WERTUNG	56
5.2 SCHILDDRÜSENHORMONE - ANTWORT ZU FRAGE 1	56
5.3 OPERATIONSTECHNISCHES VORGEHEN – ANTWORT ZU FRAGE 2	57
5.4 EMPFEHLUNGEN – ANTWORT ZU FRAGE 3	57
5.5 KURZZUSAMMENFASSUNG	58
6 SUMMARY	59
7 LITERATUR	60
8 ANHANG	66
9 LEBENS LAUF	92
10 DANKSAGUNG	95
11 ERKLÄRUNG	96

1 EINLEITUNG

1.1 PROBLEMSTELLUNG

Bezüglich Häufigkeit und Verteilung haben Schilddrüsenerkrankungen einen besonders ausgeprägten geographischen Bezug. Dies ist in erster Linie mit einer suffizienten oder aber mangelhaften Jodversorgung – möglicherweise aber auch anderen exponierenden Faktoren (Autoimmunthyreoiditis/Strahlung?) – verbunden. Es resultieren daraus regional unterschiedliche Nützlichkeiten und Erfordernisse hinsichtlich der Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Es gilt den Solitärknoten (evtl. mit erhöhtem Malignitätsverdacht) von der blassen Knotenstruma, dem autonomen Adenom, der disseminierten Autonomie oder einer Thyreoiditis mit Über- oder Unterfunktion zu differenzieren. Dementsprechend sensibel ist auch mit der Indikationsstellung einer chirurgisch-operativen Behandlung gegenüber einer nicht-chirurgischen, medikamentösen oder Radioisotopen-Therapie umzugehen. Das in dieser Studie angewandte chirurgische Verfahren ist die klassische subtotale Strumaresektion.

Das St. Josefs-Krankenhaus in Gießen führt jährlich mehrere hundert Schilddrüsenoperationen durch. Das Patientengut der ausführenden chirurgischen Abteilung, repräsentiert den Bevölkerungsquerschnitt dieser Erkrankungen hinsichtlich der Geschlechter- und Risikoverteilung.

Während des chirurgischen Eingriffs (subtotale Strumaresektion) wurde bei zahlreichen Patienten ein deutlicher Anstieg des Blutdrucks beobachtet. Dieses konnte auf dem Narkoseverlaufsprotokoll dokumentiert werden. Potentielle Größen im Sinne der Einflussnahme, bezogen auf die Vitalwerte, stellen neben vielen anderen Parametern vor allem die Risikofaktoren der Patienten, das chirurgische Verfahren sowie auch die anästhesiologische Medikation dar. Änderungen der Lagerungsart, modifiziertes operationstechnisches Vorgehen oder auch das Fraktionieren der anästhesiologischen Medikamente vermochten nicht, die beobachteten Blutdruckschwankungen zu vermindern.

Im Rahmen der Studie sollte geklärt werden, welche der zahlreichen Faktoren, die in den komplexen physiologischen Regelkreisen zusammenwirken und auf das Kreislaufverhalten Einfluß nehmen, den Blutdruckschwankungen ursächlich zugrunde liegen könnten.

Es sollte im Speziellen geklärt werden, ob signifikant messbare Veränderungen im Schilddrüsenhormon-Stoffwechsel während der Operation auftreten und ob sie in Korrelation zu den registrierten kardio-zirkulatorischen Veränderungen stehen. Weiterhin sollte in der Arbeit aufgezeigt werden, in welcher Weise der Eingriff der Strumaresektion und die anästhesiologisch applizierten Medikamente auf den Patienten Einfluss nehmen.

Es ergaben sich daraus folgende Einzelfragen:

1. Kommt es im Verlauf der subtotalen Strumaresektion zu Veränderungen im Schilddrüsenhormonstoffwechsel und in wie weit haben diese Veränderungen Auswirkungen auf intraoperative kardio-zirkulatorische Verlaufsparemeter?
2. Hat das operationstechnische Vorgehen Einfluss auf intraoperative kardio-zirkulatorische Verlaufsparemeter?
3. Können nach Auswertung der Ergebnisse Empfehlungen zur Verbesserung bzw. Optimierung intraoperativer kardio-zirkulatorischer Verlaufsparemeter gegeben werden?

1.2 DIE SCHILDDRÜSE

1.2.1 PHYSIOLOGIE UND ANATOMIE DER SCHILDDRÜSE

Zu dem sogenannten „endokrinen System“, welches eng verbunden ist mit dem Nervensystem, gehören sowohl die Schilddrüsenhormone wie auch die Katecholamine. Gemeinsam koordinieren sie die Funktion von zum Teil weit von einander entfernt liegenden Organen und Organsystemen. Hormone üben in diesem chemisch uneinheitlichen System in Form von Steroiden, Aminosäure-Derivaten, Peptiden oder Proteinen eine zentrale Funktion aus. Gemeinsam kennzeichnend für diese Stoffgruppe ist, dass sie in speziellen Organen, den sogenannten endokrinen Drüsen oder umschriebenen Zellgruppen gebildet werden. Sie bewirken über Rezeptoren, teilweise an weit entfernt liegenden Orten, spezifische Wirkungen an komplexen Zellstrukturen. Stoffe die nahe ihrer Erfolgsorgane gebildet werden und ohne den Blutweg zu beanspruchen durch Diffusion ihr Ziel erreichen, werden – mit Blick auf die Katecholamine – „Gewebshormone“ genannt. Soweit sie im Nebennierenmark gebildet werden, entsprechen sie dem klassischen Bild der Hormone. Funktionen der Hormone:

- Ermöglichen und Fördern der körperlichen, sexuellen und geistigen Entwicklung.
- Leistungsanpassung des Organismus bei erhöhter Belastung im Rahmen einer physiologischen Adaptation.
- Homöostatische Funktion.

Es werden zwei Hormongruppen unterschieden: die eine Gruppe arbeitet träge und beansprucht bei relativ konstantem Plasmaspiegel eine Latenzzeit von Minuten oder Stunden, wie z.B. das Thyroxin. Die andere Gruppe der Hormone reagiert kurzfristig mit der Sekretionsrate und Plasmakonzentration auf Bedarfsänderungen. Beispielhaft hierfür sind Adrenalin und Noradrenalin.

Funktionsweise der Hormone:

- *Effektorische Hormone* wirken unmittelbar auf das Erfolgsorgan (z.B. T₃).
- *Trope oder glandotrope Hormone* (z.B. thyreotropes Hormon).
- *Releasing oder Inhibiting-Hormone* (z.B. TRH).

Die Anbindung des „endokrinen-Systems“ an das zentrale Nervensystem erfolgt im Wesentlichen durch die Gruppe der „Releasing“- oder „Inhibiting-Hormone“. Die hormonelle Wirkungsweise wird gegenwärtig im Wesentlichen auf eine *Verstärkung* oder *Verminderung* der *katalytischen Funktion* bestimmter *Enzyme* oder einer Erhöhung der *Membran-permeabilität* zurückgeführt. Die Inaktivierung beziehungsweise der Abbau der Hormone erfolgt in unterschiedlicher Art entweder durch chemische Inaktivierung, Harnausscheidung oder in Organen wie z.B. der Leber. Außerdem kann die Wirkung spezieller Hormone durch die Sekretion antagonistisch wirkender Hormone aufgehoben werden. Von besonderem Interesse sind im Rahmen dieser Arbeit vor allem die Schilddrüsenhormone.

Im menschlichen Organismus haben die Schilddrüsenhormone eine Vielzahl von physiologisch wichtigen Aufgaben. Der Plasmaspiegel dieser Hormone wird durch einen Regelmechanismus in sehr engen Grenzen konstant gehalten. Der Hormonverbrauch kann sich jedoch unter Belastung (verschiedene Stressoren, Temperaturveränderungen usw.) ändern. Auf diesen erhöhten Bedarf wird die Sekretionsrate entsprechend abgestimmt. Als übergeordnetes Organ reguliert der Hypothalamus mit seinem Releasing-/Releasing-Inhibiting-Hormon die gesamte Sekretion. Direkt gesteuert wird die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone durch die Adenohypophyse (TSH).

1.2.2 ANATOMIE DER SCHILDDRÜSE

Die Schilddrüse ist ein paarig angelegtes Organ. Ihr rechter und linker Lappen sind im Regelfall etwa 2cm kaudal des laryngotrachealen Überganges durch einen Isthmus verbunden, welcher die Trachea ventral umkleidet. Gelegentlich findet sich ein vom Isthmus ausgehender sogenannter Lobus pyramidalis. Er setzt sich kranial in den Ductus oder Tractus thyroglossus fort und stellt ein Relikt aus der Embryonalzeit dar. Die Schilddrüsenlappen schmiegen sich seitlich dem Kehlkopf und der Trachea an und reichen bis zum 5. und 6. Trachealring abwärts. Die Drüse wird ventral von der infrahyalen Muskulatur und dem mittleren Blatt der Halsfaszie bedeckt. Laterodorsal liegt die Gefäßnervenscheide mit der A. carotis communis, kranial der Cartilago thyroidea. Die normale Schilddrüse (Gewicht ca 15-20g) ist allseits von einer Organkapsel umgeben. Die äußerliche Capsula fibrosa ist derb, darunter findet sich eine zarte Capsula interna und zwischen beiden ein mächtiger Venenplexus sowie die zuführenden Arterien. Innerhalb der Capsula fibrosa liegen die Epithelkörperchen, außerhalb der N. recurrens. Die arteriellen Hauptgefäße der Schilddrüse sind paarig angelegt. Die A. thyroidea sup. entspringt aus der A. carotis externa oder der A. carotis communis und erreicht das Organ über den oberen Schilddrüsenpol. Die A. thyroidea inferior (aus dem Tr. thyreocervicalis) ist das zumeist größte versorgende Gefäß, mit enger topographischer Beziehung zum Sympathicus (Ggl. cervicale) und dem N. laryngeus recurrens. Sie erreicht die Schilddrüse knapp kaudal des sogenannten „Berry-Bandes“. Es gibt reichliche Anastomosen mit Arterien aus Nachbarorganen wie Oesophagus oder Larynx. In 5% der Fälle existiert eine mittelständige A. thyroidea ima. Der venöse Abfluß erfolgt in die Vv. jugulares internae und Vv. brachiocephalicae. Das Organ wird stark perfundiert. Nach etwa 1,5 Std. hat die gesamte Blutmenge des Körpers die Schilddrüse durchströmt. Die sympathische Innervation der Schilddrüse geht von den Ggl. cervicale aus, die parasymphatische stammt vom N. vagus und zieht mit den Nn. laryngei zur Drüse.

Histologischer Aufbau der Schilddrüse

Mikroskopisch sind die einzelnen Schilddrüsenzellen, Thyreozyten genannt, zu funktionellen Einheiten zusammengefaßt, den Follikeln. Die insgesamt 20 bis 30 Millionen Follikel werden innerhalb der Drüse durch bindegewebige Septen in unregelmäßige Läppchen (Lobuli) gegliedert. Die Schilddrüsenfollikel sind kleine, mit einschichtigem Epithel ausgekleidete Bläschen, deren Durchmesser zwischen 50 und 500 µm schwanken kann und die mit Kolloid gefüllt sind. Das Kolloid enthält inaktives, an Eiweiß gebundenes Thyroxin (Thyreoglobulin), das somit in der Drüse gespeichert werden kann. Umgeben werden die Schilddrüsenfollikel von einem dichten Netz aus Nervenfasern, Lymphkanälen und Blutgefäßen. Zwischen den Follikelzellen finden sich die Calcitonin-bildenden C-Zellen.

1.2.3 SYNTHESE, SEKRETION UND BINDUNG DER SCHILDDRÜSENHORMONE

Durch die Schilddrüse wird der menschliche Körper mit den Hormonen L-3,5,3'-Trijodthyronin (T₃) und L-3,5,3',5'-Tetraiodthyronin (T₄) versorgt. Der wesentliche Bestandteil der Hormone ist das Jod. Ein Erwachsener nimmt während seines Lebens insgesamt nur ca 4-5g Jod auf, d.h. der tägliche Bedarf liegt bei etwa 150 - 300 Mikrogramm. Veränderungen der Jod-Zufuhr haben also direkte Auswirkungen auf Morphologie und Funktion der Schilddrüse.

Zur Zeit werden in Deutschland etwa 30 - 70 Mikrogramm Jod durchschnittlich täglich aufgenommen. Das bedeutet ein Defizit von ca 150 Mikrogramm pro Tag. Das mit der Nahrung oder dem Trinkwasser im Dünndarm resorbierte Jod (dann Jodid) wird rasch und aktiv in die Schilddrüse aufgenommen und verstoffwechselt. Zunächst wird das Jodid über einen aktiven und energieverbrauchenden Prozeß aus dem Blutkreislauf über die basale Zellmembran der Thyreozyten aufgenommen. Dieser Prozess wird als Jodpumpe bezeichnet. Vermittelt wird er durch einen kürzlich klonierten, sogenannten Natrium-Jodid-Symporter (NIS), ein Protein der basalen Zellmembran [7,44]. Innerhalb der Schilddrüse herrscht eine bis zu 100fach höhere Jodkonzentration als im Plasma. Das aufgenommene Jodid wird an der apikalen Zellmembran oxidiert und in organische Jodverbindungen (Tyrosylreste des Thyreoglobulin) eingebaut. Das Enzym Schilddrüsenperoxidase (TPO) ermöglicht die Jodierung von Thyreoglobulin. TPO und Thyreoglobulin werden in Vesikeln vom Endoplasmatischen Reticulum zur apikalen Membran transportiert. Hier wird Jodid durch die TPO in Anwesenheit von H₂O₂ oxidiert, wobei Jodoniumion (J⁺) und freies Jodradikal als Zwischenprodukte gebildet und in die Tyrosylreste des Thyreoglobulin eingebaut werden. Es entstehen 3-Monojodtyrosin (MIT) und 3,5-Dijodtyrosin (DIT). Durch die TPO katalysiert wird in einer Kopplungsreaktion aus zwei Molekülen DIT das Schilddrüsenhormon T₄ (3,5,3',5'-Tetraiodthyronin = Thyroxin) gebildet. Es ist zu diesem Zeitpunkt kovalent an Thyreoglobulin gebunden. Das zweite Hormon T₃ (= 3,5,3'-

Trijodthyronin) wird entweder durch Kopplung von MIT und DIT gebildet oder im Rahmen einer intra- /extrathyreoidalen enzymatischen 5`-Dejodierung von T_4 zu T_3 . Reverses T_3 entsteht durch Monodejodierung aus T_4 . Es ist biologisch inaktiv. Bei Jodmangel steigt im Thyreoglobulin der MIT-Anteil im Verhältnis zum DIT an. Die in Abhängigkeit vom Jodangebot unterschiedlich jodierten Thyreoglobulinmoleküle werden im Follikellumen gespeichert. Dadurch ist die Schilddrüse per se das einzige endokrine Organ, das in Abhängigkeit vom Jodangebot mit der Nahrung größere Hormonmengen speichern kann. Der Vorrat liegt extrazellulär im Follikellumen und reicht für ca zwei Monate.

Die Schilddrüsenhormonsekretion ist bedarfsgesteuert (Abb.1). Sie wird durch das hypophysäre Thyreoidea-stimulierende Hormon TSH geregelt. Im Mittel sezerniert die Schilddrüse täglich etwa 100 Mikrogramm T_4 . Dies entspricht einem Anteil von ca. 85% der freigesetzten Hormone. T_3 wird demgegenüber nur zu etwa 15% pro Tag abgegeben (bis zu ca 30 Mikrogramm/d). T_3 ist wesentlich stoffwechselaktiver als T_4 und entsteht in erster Linie bei der extrathyreoidalen 5`-Dejodierung aus T_4 . Hauptbildungsort ist die Leber. Daneben wird etwa in gleicher Menge das zu T_3 strukturisomere, stoffwechsellinaktive, reverse- T_3 gebildet. T_4 ist im Serum an die Transportproteine Thyroxin-bindendes Globulin (99%), Transthyretin und Albumin gebunden. Die Halbwertszeit von T_4 im Serum beträgt durch die Proteinbindung ca. 8 Tage. Eine rasche Ausscheidung wird damit verhindert. Zur Aufnahme in die Zellen stehen nur das in geringen Mengen vorhandene freie T_4 , sowie das an Albumin und Transthyretin gebundene T_4 zur Verfügung. Die Stoffwechselsituation wird demzufolge nur durch die Menge der freien Hormone bestimmt, nicht durch die Gesamthormonkonzentration. T_3 ist ebenfalls zu etwa 99% im Serum an Transportproteine gebunden. Verglichen zu T_4 hat es jedoch eine etwa 10fach niedrige Affinität zu den Bindungsproteinen. Dies führt zu einer deutlich kürzeren Halbwertszeit (ca. 19 Std.). Da T_3 vorwiegend erst extrathyreoidal aus dem als Prohormon wirkenden T_4 (Monodejodierung) gebildet wird, ist es zu etwa 85% an intrazelluläre Proteine und Rezeptoren gebunden. Reverses T_3 ist sowohl intra- als auch extrazellulär in wesentlich geringeren Mengen gebunden. Es besitzt eine Halbwertszeit von etwa 4 Stunden. Da die Konzentration der Bindungsproteine im Serum durch viele endogene und exogene Faktoren beeinflusst wird, ist bei der Beurteilung der Hormonkonzentration in Serum die Situation der Bindungshormone mit zu berücksichtigen.

Thyreoglobulin (TG) ist ein Glykoprotein (Molekulargewicht ca. 660 000 Dalton), das von den Thyreozyten in großer Menge synthetisiert und im Lumen der Follikel gespeichert wird. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Synthese und Speicherung der Schilddrüsenhormone. Neben den normalen Thyreozyten sind fast alle Zellen epithelialer Schilddrüsentumoren in der Lage TG zu produzieren. Jedes Thyreoglobulinmolekül enthält etwa 130 Tyrosinreste,

von denen jedoch nur wenige in der Lage sind Jod aufzunehmen. In vivo jodiertes Thyreoglobulin enthält daher nur etwa 1 bis 20 Jodatome, verteilt auf MIT, DIT, T₃ und T₄. Normalerweise erscheint TG nur in geringen Mengen in der Zirkulation.

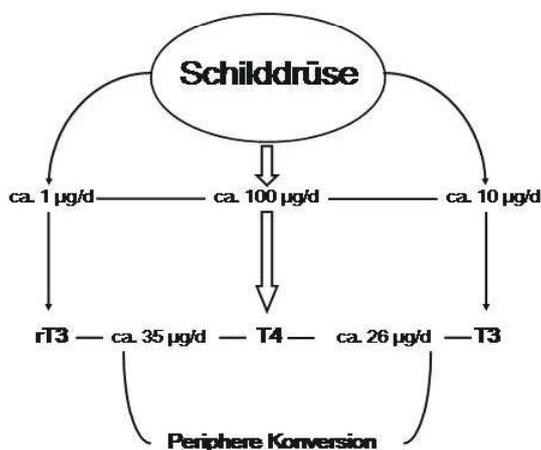


Abb.1: Hormonsekretion der Schilddrüse nach P. Pfannenstiel, 1991 [31]

Ca 60% des alimentierten Jods wird wieder über die Nieren ausgeschieden und nicht in die Schilddrüse aufgenommen. Beim Abbau von Schilddrüsenhormonen freiwerdendes Jodid wird zum Teil ebenfalls renal ausgeschieden, teilweise jedoch dem Jodkreislauf erneut zugeführt. Über den Stuhl wird nur ein geringer Anteil der Hormonmetaboliten oder des aufgenommenen Jodids ausgeschieden.

Auswirkungen der Schilddrüsenhormone auf den Stoffwechsel:

Für die Aufnahme der Schilddrüsenhormone in die Zielzellen stehen zwei Mechanismen zur Verfügung. Zum einen der passive Transport (ähnlich den Steroiden) in Form von *Diffusion*. Hierfür kommen nur die freien Hormone sowie die an Albumin und Transthyretin gebundenen in Frage, nicht jedoch das mit hoher Affinität an TBG gebundene T₄. Weiterhin besteht ein *aktiver Carriermechanismus*.

Kohlenhydrate: Steigerung der intestinalen Kohlenhydratresorption, der Glukoneogenese, des Kohlenhydratabbaus, der Glykogensynthese, des Insulinbedarfs/-wirkung sowie des Insulinabbaus.

Fette: Steigerung der Fettmobilisierung und des Abbaus von Speicherfetten, leichte Erhöhung der Lipidsynthese. Eine Hyperthyreose führt zur Erniedrigung der Cholesterinwerte, eine Hypothyreose zur Erhöhung der Cholesterinwerte.

Eiweißstoffwechsel: Physiologische Dosen von Schilddrüsenhormonen wirken anabol, erhöhte Hormonspiegel katabol.

Mineralstoffwechsel: Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten. Eine Hyperthyreose führt zur Erhöhung der alkalischen Phosphatase sowie des Serumkalziumspiegels. Die renale Kalziumausscheidung wird gesteigert.

Zentralnervensystem: Muskulatur, neuromuskuläre Übertragung, normale Hirnreifung. Ein Mangel führt zu irreversiblen Schäden (z.B. Kretinismus). Auch bei Erwachsenen haben Schwankungen des Hormonspiegels direkte Auswirkungen auf alle drei oben angegebenen Faktoren.

Herz: Steigerung der Kontraktilität, des Schlagvolumens, der Herzfrequenz, des Blutdrucks, des Sauerstoffverbrauchs sowie der Erregbarkeit des Reizleitungssystems. (Komplikationen bei Hyperthyreose, vor allen Dingen aber auch im Rahmen der intensivmedizinisch wichtigen Therapie der thyreotoxischen Krise: Tachykardien, Extrasystolen, Vorhofflimmern, Angina pectoris).

Reproduktionssystem: Reifung der Gonaden/-funktion.

1.2.4 HYPOTHALAMISCH-HYPOPHYSÄRE STEUERUNG

Die Steuerung von Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone unterliegt einerseits der übergeordneten Regulation durch TSH, andererseits der intrathyreoidalen Autoregulation von Jodaufnahme, Schilddrüsenhormonsynthese und Zellstoffwechsel. Der Zellstoffwechsel hat vermutlich unter physiologischen Bedingungen eine wesentliche Rolle bei der Modulation der TSH-Wirkung auf der Ebene der Schilddrüsenzelle. Weiterhin bedeutend erscheinen lokal gebildete Wachstumsfaktoren und Zytokine.

TSH ist ein Glykoproteinormon (MW 28 000D) das in den basophilen, thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet wird. Seine Freisetzung wird durch das Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus sowie der Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Serum reguliert. T3 wird dabei an einen nukleären T3-Rezeptor in den thyreotropen Zellen des HVL gebunden. Außerdem scheint die Schilddrüsenhormon-Konzentration auch die TRH-Freisetzung im Hypothalamus zu beeinflussen.

TSH wird ähnlich wie andere Hormone des HVL pulsatil freigesetzt. Die Serumkonzentration von TSH unterliegt einer Tagesrhythmik, wobei die höchsten Spiegel um Mitternacht, die niedrigsten am Nachmittag gemessen werden. Auf Schilddrüsenoberfläche bindet TSH an einen spezifischen Rezeptor auf der Zelloberfläche. Dieser Rezeptor besteht aus einem extra-, einem transmembranären sowie einem intracellulären Anteil. Die TSH-

Bindung führt dann zu einer Aktivierung der Adenylatzyklase und anderen Postrezeptormechanismen. Die differenzierten Funktionen der Schilddrüsenzelle werden daraufhin aktiviert. Darüber hinaus stimuliert TSH in Anwesenheit von Kofaktoren wie dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) oder dem Insulin-like-growth-factor (IGF-1) das Wachstum von Schilddrüsenzellen (Abb.2).

1.3 TSH-REGULATION

Die hypophysäre Freisetzung von TSH ist der zentrale Regulationsmechanismus der biologischen Wirkung von Schilddrüsenhormonen an den Körperzellen. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen in der Körperperipherie führt zu einem Anstieg der TSH-Sekretion und in Folge zur Zunahme der Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die TSH-Spiegel im Serum reagieren sehr empfindlich auf kleinste Schwankungen der Schilddrüsenhormonkonzentration. So führt z.B. eine Reduktion des T_4 -Spiegels auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes zu einem über 100-fachen Anstieg der TSH-Konzentration. Die Bestimmung von TSH ist demnach ein sehr sensibler Parameter zum Nachweis von Funktionsstörungen im zentralen Regelkreis.

1.4 THYROXIN-REGULATION

Besteht aufgrund des klinischen Befundes bzw. aufgrund eines supprimierten oder erhöhten TSH-Spiegels im Serum der Verdacht auf eine Schilddrüsenfehlfunktion, muß der Überschuß oder Mangel an Schilddrüsenhormonen nachgewiesen werden. Die Serumkonzentration des Schilddrüsenhormons T_4 spiegelt die thyreoidale Hormonproduktion direkter wieder als die Bestimmung von T_3 , das zu einem großen Teil erst extrathyreoidal aus T_4 entsteht. T_4 liegt im Serum zu 99% in proteingebundener Form vor. Stoffwechselaktiv ist jedoch nur die kleine Fraktion an freiem, ungebundenem T_4 (fT_4).

Um die Konzentration an freiem T_4 in der Peripherie konstant zu halten, reagiert der Organismus in entsprechender Weise auf jede Vermehrung oder Verminderung der Bindungsproteine. Zu einer Erhöhung des Gesamt- T_4 -Spiegels kommt es während der Schwangerschaft oder unter Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten, bei aktiver Hepatitis oder familiärer dysalbuminämischer Hyperthyroxinämie. Eine Erniedrigung der Bindungsproteine tritt auf bei Hypoproteinämie, TBG-Mangel, Analbuminämie, Akromegalie, Malabsorptionssyndromen, nephrotischem Syndrom und terminaler Niereninsuffizienz. T_4 -Referenzbereiche und pathologische Werte:

Euthyreose:	10-25 pmol/l (7,8-19,4 pg/ml)
Hypothyreose:	<8 pmol/l (<6,2 pg/ml)
Hyperthyreose:	>30 pmol (>23.3 pg/ml)

1.5 TRIJODTHYRONIN-REGULATION

T_3 wird vorwiegend durch periphere Konversion aus T_4 gebildet. Es entsteht nur zu einem kleinen Teil direkt in der Schilddrüse. Somit spiegelt der T_3 -Spiegel im Serum mehr den Funktionszustand des peripheren Gewebes wieder als die Sekretionsleistung der Schilddrüse. Eine verminderte Konversion von T_4 zu T_3 hat eine Abnahme des T_3 -Spiegels zur Folge. Dieses findet sich unter der Einnahme von verschiedenen Medikamenten (z.B. Propanolol, Glukokortikoiden oder Amiodaronen), bei bestimmten nichtthyreoidalen Krankheiten wie z.B. terminaler Niereninsuffizienz, dekompensierter Leberzirrhose, Tumorleiden in fortgeschrittenen Stadien, Anorexia nervosa und beim septischen sowie kardiogenen Schock (sogenanntes *Niedrig- T_3 -Syndrom*). Beim Fortschreiten dieser Erkrankungen kommt es ebenfalls zu einem erniedrigten T_4 -Spiegel (sog. *Niedrig- T_4 -Syndrom*). T_3 liegt im Serum zum größten Teil in proteingebundener Form vor. Nur ein kleiner Teil ist frei (fT_3). Die Bindung an die Transportproteine ist beim T_3 ca.- 10fach schwächer als beim T_4 , so dass die Konzentration des freien T_3 weit weniger durch Veränderungen der Bindungsproteine beeinflusst wird als die Konzentration des freien T_4 . In der Diagnostik sind somit freies T_3 und Gesamthormon als gleichwertige Parameter anzusehen. Folgende klinische Situationen machen neben der T_4 -Bestimmung die genaue T_3 -Bestimmung erforderlich: isolierte T_3 -Hyperthyreose, Frühstadien einer Hyperthyreose bzw. eines Hyperthyreoserezidivs mit zunächst alleiniger Erhöhung von T_3 sowie die Hyperthyreosis facticia. Bei Kindern liegen die Gesamt- und fT_3 -Spiegel gering höher als bei Erwachsenen.

Referenzbereiche: Gesamt T_3 : 0.7 - 2.0 $\mu\text{g/l}$ (1.10 - 3.10 nmol/l)

Freies T_3 : 2.5 - 6.0 pg/l (3.8 - 9.2 pmol/l)

1.6 REVERSES T_3 (r T_3) - REGULATION

r T_3 ist strukturisomer zu T_3 , jedoch stoffwechsellinaktiv. Es entsteht fast ausschließlich extrathyreoidal durch 5-Dejodierung aus T_4 . Die physiologische Bedeutung von r T_3 ist weitgehend unklar, man vermutet jedoch eine regulatorische Funktion im Schilddrüsenhormonhaushalt. Bei schweren Allgemeinerkrankungen kommt es neben einem Absinken der T_3 -Spiegel zu einem spiegelbildlichen Anstieg des r T_3 . Eine verminderte Aktivität bestimmter Dejodasen bewirkt eine verminderte Konversion von T_4 zu T_3 , demgegenüber führt der gestörte Abbau zum direkt proportionalen r T_3 -Anstieg.

T_3 -Referenzbereich: 100-400 ng/l (0,15-0.54 nmol/l)

1.7 TG-REGULATION

Thyreoglobulin wird in den Thyreozyten synthetisiert und ins Follikellumen abgegeben. Dort spielt es eine zentrale Rolle bei der Synthese und Speicherung der Schilddrüsenhormone. Die Synthese und Freisetzung von TG wird durch TSH, schilddrüsenstimulierende Immunglobuline und intrathyreoidalen Jodmangel angeregt. Eine kleine Menge Thyreoglobulin gelangt über die basale Zellmembran direkt in die Blutbahn, so dass auch bei Gesunden niedrige Thyreoglobulinspiegel im Serum nachzuweisen sind.

Bei endogener oder exogener TSH-Stimulation sowie beim Morbus Basedow jedoch sind die TG-Spiegel im Blut infolge vermehrter Synthese erhöht. Auch gelangen bei Zerstörung der Integrität der Follikel, wie bei Nekrosen im Rahmen gutartiger Veränderungen oder bei bösartigen Erkrankungen, unter Umständen größere Mengen TG in den Kreislauf. Klinisch hat TG deshalb auch eine große Bedeutung als Tumormarker bei papillären oder follikulären Schilddrüsen-Karzinomen, nach totaler Thyreoidektomie sowie nach Radiojodtherapie bzw. perkutaner Bestrahlung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [17]. Nach erfolgreicher Behandlung sollte bei diesen Patienten kein aktives Schilddrüsengewebe mehr nachweisbar sein. TG-Spiegel oberhalb 4ng/ml weisen auf einen verbliebenen benignen oder malignen Schilddrüsenrest, ein Lokalrezidiv oder auf Fernmetastasen hin. Hier sollte eine weitere Abklärung erfolgen. Endogene Anti-TG-Antikörper können zu einer Verfälschung des Testergebnisses führen. Darüberhinaus kann die Bestimmung des TG bei der Differentialdiagnostik der kongenitalen Hypothyreose eingesetzt werden. Bei einer Athyreose ist verständlicherweise kein TG im Serum nachweisbar. Weiterhin gilt die Differentialdiagnostik der Hyperthyreosis factitia als gesicherte Indikation zur Bestimmung von TG. Infolge einer exogenen Zufuhr großer Mengen von Schilddrüsenhormonen bei gesunder Schilddrüse kommt es zu einem Abfall der TG-Freisetzung und damit in der Regel zu einem Rückgang der TG-Spiegel im Serum in den unteren Normbereich oder in den erniedrigten Bereich. Ist die Hyperthyreose dagegen durch eine Schilddrüsenkrankheit, etwa eine Autonomie oder einen Morbus Basedow verursacht, finden sich meist erhöhte Serum-TG-Spiegel. Kontrovers diskutiert wird heute der Stellenwert der TG-Bestimmung bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle nicht maligner Schilddrüsenkrankheiten. TG-Erhöhungen finden sich in physiologischen Situationen wie z.B. der Schwangerschaft oder der Pubertät sowie bei fast allen Schilddrüsenkrankheiten. Zu erklären ist dies dadurch, dass TG bei einer gestörten Morphologie aus dem Follikellumen über Interzellulärspalten oder Unterbrechungen in der Follikelwand direkt ins Blut übertreten kann [31]. Auf diese Weise kann es auch bei benignen Schilddrüsenkrankheiten, etwa bei großen Knotenstrumen, zu exzessiv erhöhten TG-Spiegeln im Serum kommen. Dies ist der Grund dafür, dass sich TG als Tumormarker nur zum Nachweis von Rest- bzw. Rezidivgewebe nach totaler Thyreoidektomie eignet,

jedoch nicht bei noch vorhandener Struma zur Differenzierung zwischen einer benignen oder malignen Läsion. Im Normbereich liegende TG-Spiegel können als Hinweis auf eine morphologische und/oder funktionelle Integrität der Schilddrüse gelten und machen das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung weniger wahrscheinlich. Ein normaler TG-Spiegel reicht jedoch als alleiniger Parameter zum Ausschluß einer Schilddrüsenerkrankung nicht aus. Erhöhte TG-Spiegel können bei allen Schilddrüsenerkrankungen gefunden werden, sind also nicht spezifisch. Die wiederholte Bestimmung von TG kann jedoch hilfreich sein bei der Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung und des Therapieerfolges. So geht beispielsweise die subakute Thyreoiditis meist mit einer deutlichen Erhöhung der TG-Spiegel einher, die sich mit Ausheilen der Erkrankung wieder normalisieren. Die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis Hashimoto zeigt dagegen meist normale TG-Werte. Beim Morbus Basedow fallen initial erhöhte TG-Spiegel zumeist mit dem Eintreten der Remission in den Normbereich ab, während bei einem Persistieren des Autoimmunprozesses auch die TG-Spiegel erhöht bleiben. Ob eine Entscheidung über das therapeutische Vorgehen aufgrund der Ergebnisse der TG-Bestimmung jedoch gerechtfertigt ist, muß derzeit eher zurückhaltend beurteilt werden. TG-Referenzbereiche:

- Gesunde: < 50 ng/ml
- Athyreose, z.B. nach Thyreoidektomie: < 4 ng/ml bei
- Jodmangel: < 70 ng/ml bei Jodmangel

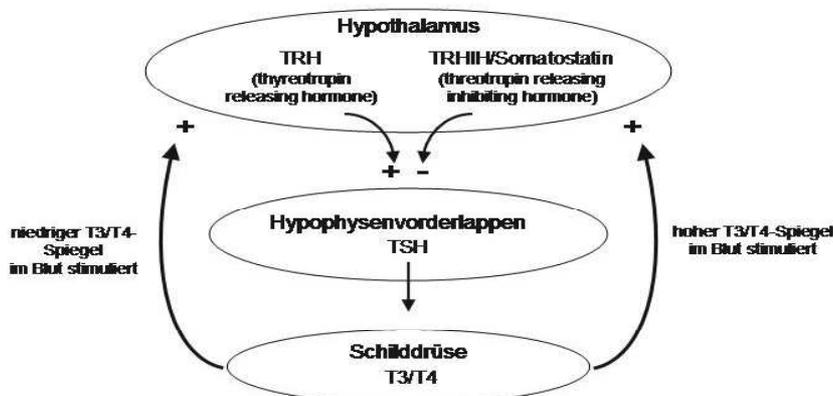


Abb. 2:: Hypophysärer Regelkreis nach Buddecke 1994 [4]

1.8 PATHOPHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSE

Seit vielen Jahren bekannt ist der Zusammenhang zwischen Jodmangel und Wachstumsvorgängen in der Schilddrüse. Infolge eines naturbedingten Jodmangels in weiten Teilen Deutschlands und der vielerorts noch unzureichenden Jodprophylaxe gehören die Schilddrüsen-Erkrankungen noch immer zu den sogenannten Volkskrankheiten. Neue Erkenntnisse zur Interaktion zwischen Jodmangel, lokal in der Schilddrüse gebildeter Wachstumsfaktoren und TSH haben jedoch zu einer veränderten Sicht der Jodmangelstruma geführt.

Diverse Wachstumsfaktoren wie IGF-1 (insulin-like-growth-factor), EGF (epidermal-growth-factor), FGF (fibroblast-growth-factor) u.ä. konnten in der Schilddrüse nachgewiesen werden. Der wichtigste Regulator der Wachstumsfaktoren scheint der Jodmangel zu sein. TSH beeinflusst das Zellwachstum indirekt über die Stimulation der Wachstumsfaktoren, insbesondere IGF-1. Voraussetzung hierfür ist ein erniedrigter intrathyreoidaler Jodgehalt. Die Entstehung einer Jodmangelstruma kann damit auf ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der autokrinen und parakrinen Wirkung lokal gebildeter Wachstumsfaktoren einerseits und der proliferationshemmenden Wirkung intrathyreoidaler Faktoren andererseits zurückgeführt werden [14].

ÄTIOLOGIE DER SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

Schätzungsweise 15% der Bundesbürger, d.h. etwa 12 - 15 Millionen Deutsche, haben eine Struma. Die Prävalenz manifester oder latenter Schilddrüsen-Funktionsstörungen liegt in den Industrienationen bei 1 – 5% [50]. Häufig ist eine mangelhafte Jodversorgung die auslösende Ursache. In diesem Fall entspricht die Struma einer kompensatorischen Hyperplasie des Gewebes aufgrund der ungenügenden Jodsubstitution. Der Jodmangel ist jedoch nicht die einzige Ursache für die Entwicklung einer Schilddrüsenveränderung/-größerung, ebenso können auch Tumoren oder Entzündungen ursächlich sein (Abb.3),[14,22].

70% der Patienten mit einer Schilddrüsenvergrößerung haben keine Funktionsstörung. Etwa 15% haben eine hyperthyreote Stoffwechsellage, entweder als Folge einer thyreoidalen Autonomie oder immunogen im Rahmen eines Morbus Basedow. 10% der Patienten zeigen seltenere Erkrankungen wie Entzündungen, benigne bzw. maligne Tumoren oder hypothyreote Zustände. Besteht der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer Erkrankung der Schilddrüse, dann sollte durch den behandelnden Arzt die notwendige Diagnostik eingeleitet werden. Eine gezielte Anamnese sowie die eingehende körperliche Untersuchung sollten am Anfang der Diagnostik stehen. Ergänzend treten dann im zweiten Schritt technische Untersuchungsverfahren hinzu (Labor, Sonographie, Szintigraphie). Das

Zusammenspiel aller drei Schritte ist jedoch, mit Blick auf die erfolgreiche Abklärung des vermuteten Krankheitsbildes, unverzichtbar. Ein freier Informationsfluß zwischen dem primär untersuchenden Arzt, sowie den weiterführenden Stellen (Labor, apparative Diagnostik), sollte möglichst optimal sein um eine zutreffende Interpretation der erhobenen Befunde zu ermöglichen.

Nachfolgend eine schematische Übersicht der wichtigsten Schilddrüsenerkrankungen:

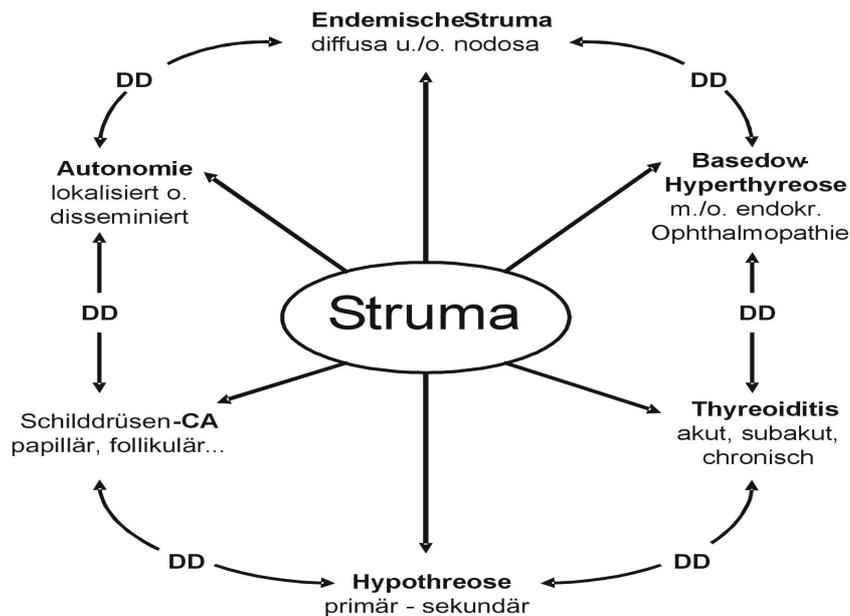


Abb.3: Schilddrüsenerkrankungen nach P.Pfannenstiel, 1991 [31]

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Mit Beginn der Studie am 10. Mai 1995 bis zum 09. Oktober 1995 wurden nur Patienten mit der durchzuführenden Operation *elektive subtotale Strumaresektion* (Ersteingriffe) in die Untersuchung aufgenommen. Teilnehmer der Untersuchung waren ausschließlich Patienten des St. Josef's Krankenhauses Giessen, da die Klinik über ausreichend große Patientenzahlen verfügt und sowohl anästhesiologisch wie auch chirurgisch weitgehend standarsierte Prozeduren hat. Es wurden insgesamt 148 Patienten operiert, davon waren 116 weiblichen Geschlechts, 32 männlich.

Aufklärung

Während des Aufklärungs-/Prämedikationsgesprächs wurden die Patienten über den Sinn und Zweck der Studie informiert, sowie über die Notwendigkeit der Blutentnahme vor, während und am Ende der OP. Alle Patienten erteilten ausnahmslos ihr Einverständnis.

2.2 DATENERHEBUNG

Grundlage der Datenerhebung ist das Narkoseprotokoll der Abteilung für Anästhesiologie.

Das gesamte Datenmaterial wurde manuell in das Daten-Erfassungsprogramm Excel 6.0 übertragen. Hierbei wurden die folgenden Parametergrößen untersucht: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Prämedikationssubstanzen, Anästhesist, Menge der verschiedenen Anästhetika, Abnahmezeitpunkt, Spiegel von TSH, fT₄, T₃-RIA, TBG, TG, rT₃, Adrenalin und Noradrenalin, Vorhandensein von Hypertonie und Diabetes, Operationsdauer und Anästhesiedauer sowie Blutdruck- und Pulswerte. Dabei wurden zunächst die Protokolle eingegeben und anschließend die Werte der einzelnen Hormone ergänzt. Die Datentabelle wurde daraufhin im Hochschul-Rechenzentrum konvertiert und statistisch auf Korellation und Varianz untersucht. Insgesamt wurden bei der Datenerfassung in Excell 13769 Zellen belegt und 40540 Ziffern eingegeben.

2.3 PROBENGEWINNUNG UND LAGERUNG

Drei auf Eis gekühlte Serumröhrchen wurden pro Patient mit Beginn der Narkose bereitgehalten. Unter genauer Verlaufsbeobachtung der Blutdruckkurve, wurde in Abstimmung mit dem Operateur das Blut der Patienten entnommen. Die Blutentnahmezeitpunkte lagen kurz vor dem Beginn der Narkose (1), auf dem Gipfel des Blutdruckanstiegs (2) und unmittelbar vor der Hautnaht (3). Die Zeitpunkte der Entnahme (1, 2 und 3) waren damit definiert. Nach der Blutentnahme wurden die auf Eis gelagerten Serumröhrchen im Labor des St. Josefs-Krankenhauses zentrifugiert und bei -25°C tiefgefroren. Nachdem die Blutproben von allen 148 Patienten gewonnen waren, wurden

pro Tag ca 30-40 Proben aufgetaut und zur sofortigen Weiterverarbeitung in die entsprechenden Laboratorien transportiert. Zunächst wurden die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin mittels eines Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographen im Labor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universität Giessen bestimmt. Hierzu wurde den Proben jeweils eine Menge von etwa 5ml Serum entnommen. Im Anschluss wurden die Testreihen zur Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Hormonlabor der Medizinischen Poliklinik der Universität Giessen angesetzt und ausgewertet. Restserum wurde für etwaige Kontrollbestimmungen erneut tiefgefroren.

2.4 POPULATIONS-DESKRIPTIVE DATEN

Während des festgelegten Zeitraums wurden insgesamt 148 Struma-Operationen in die Untersuchung aufgenommen.

2.4.1 Alter

Der jüngste Patient war 19 Jahre alt, der älteste 77 Jahre. Somit betrug das Durchschnittsalter 51 Jahre bei einer Spannweite von 58 Jahren und einem Median von 52 Jahren. Bei den Frauen lag das Durchschnittsalter bei 51 Jahren. Die jüngste Patientin war 19 Jahre alt, die älteste 77 Jahre. Die Spannweite betrug 58 Jahre, der Median 51 Jahre. Der jüngste Mann war 25 Jahre alt, der älteste 70 Jahre. Das errechnete Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren mit einer Spannweite von 45 Jahren und einem Median von 55 Jahren (Abb.4).

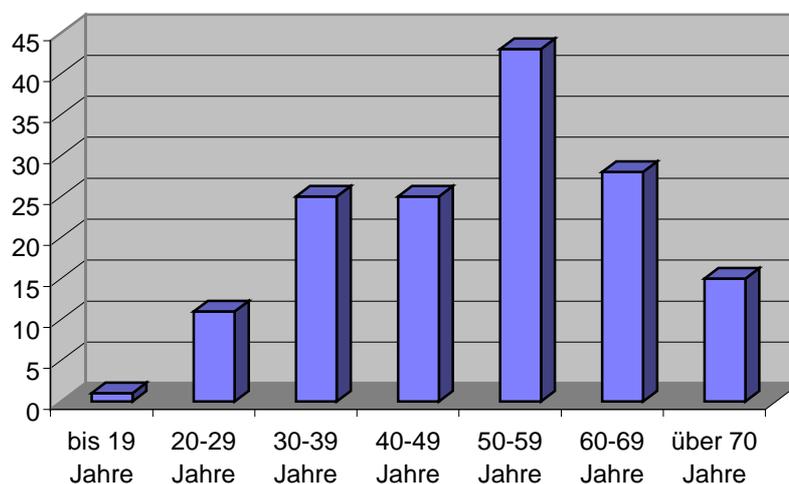


Abb. 4: Altersverteilung des Patientenkollektivs

2.4.2 GESCHLECHT

Es wurden 116 Frauen und 32 Männer operiert.

2.4.3 GEWICHT

Im Mittel betrug das Gewicht 73,3 kg. Der leichteste Patient wog 45 kg, der schwerste 115 kg. Die Spannweite lag damit bei 70 kg mit einem Median von 71 kg. Frauen wogen im Mittel 70 kg mit einem Minimum von 45 kg und einem Maximum von 112 kg. Bei den Männern betrug das Gewicht im Mittel 83 kg mit einem Minimum von 55 kg und einem Maximum von 115 kg.

2.4.4 HYPERTONIE

Von den 148 Patienten trugen 41 das Merkmal Hypertonie, 107 waren Normotoniker. Zwischen den Stadien und Therapieformen wurde nicht differenziert.

2.4.5 DIABETES

Insgesamt 6 von den 148 Patienten waren mit dem Merkmal Diabetes mellitus behaftet. Es wurde nicht zwischen insulinpflichtig, oral eingestellt oder unbehandelt unterschieden.

2.4.6 ANÄSTHESIE- UND OPERATIONSDAUER

Die Anästhesiedauer betrug mindestens 60 Minuten, maximal 225 Minuten bei einer Spannweite von 165 Minuten und einem Median von 90 Minuten. Die mittlere Anästhesiedauer lag bei 93 Minuten. Dem gegenüber betrug die Operationsdauer mindestens 30 Minuten und maximal 205 Minuten, mit einer Spannweite von 175 Minuten sowie einem Median von 65 Minuten. Die mittlere Operationsdauer lag bei 68 Minuten.

2.4.7 BLUTABNAHME

Die Abnahme der Blutproben erfolgte zu den folgenden Zeitpunkten:

Der *Abnahmezeitpunkt 1* (im Narkose-Einleitungsraum) lag zwischen 0 Minuten und spätestens 20 Minuten und wurde durchschnittlich nach 1 Minute durchgeführt. Der *Abnahmezeitpunkt 2* wurde durchschnittlich nach 41 Minuten durchgeführt, frühestens nach 20 Minuten, spätestens nach 70 Minuten. Der *Abnahmezeitpunkt 3* war durchschnittlich nach 72 Minuten, frühestens nach 45 Minuten und spätestens nach 125 Minuten (Abb.6).

2.4.8 NARKOTIKA UND KATECHOLAMINE

Zur Beschreibung des Verhaltens der Narkotika und Katecholamine sei auf die komplementäre Arbeit [39] hingewiesen.

2.5 OPERATIVES VORGEHEN BEI DER STRUMARESEKTION

Ziel der Schilddrüsenoperation ist die morphologische und funktionelle Wiederherstellung des endokrinen Organs bei möglichst niedriger Morbidität des Eingriffs. Es stehen zur operativen Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen eine Reihe von verschiedenen Operationstechniken zur Verfügung. Mögliche Operationsverfahren sind beispielsweise die Knotenexzision resp. Enukleation, die untere und obere Polresektion, die subtotale Resektion, die New-total-Resektion und Hemithyroidektomie sowie endoskopisch-assistierte Verfahren. Beispielhaft soll an dieser Stelle das operative Vorgehen bei der subtotalen Strumaresektion im Katholischen Krankenhaus in Gießen beschrieben werden. Dieses Verfahren wurde bei allen Patienten die an der Studie teilgenommen haben durchgeführt.

Die Operation erfolgt in Intubationsnarkose, wobei der Körper zur besseren Darstellung des Operationsgebietes in 40°-60° Oberkörperhochlage gelagert und der Hals leicht hyperextendiert wird, soweit keine schweren degenerativen Hals-Wirbelsäulen-Veränderungen bekannt sind. Ein Kocher'scher Kragenschnitt erfolgte etwa 2-4 cm oberhalb des Jugulums. Nach querer Durchtrennung von Subkutis und Platysma wurden die Venen der vorderen Halsfaszie durchtrennt und ligiert. Dies muß sorgfältig geschehen, da sonst gefährliche Nachblutungen resultieren können. Die quer gespaltene vordere Halsfaszie wurde von der darunterliegenden geraden Halsmuskulatur teils stumpf, teils scharf abpräpariert, über einen Bereich der vom Jugulum, Schildknorpel und den Musculi sternocleidomastoidei begrenzt wird. Die der Schilddrüsenkapsel ventral anliegende gerade Halsmuskulatur wurde lateralwärts abgeschoben, nachdem in der Mittellinie die zarte Muskelfaszie längs durchtrennt wurde. Die für die Schilddrüsendarstellung wichtige Schicht zwischen Muskulatur und Organkapsel wurde in der Mittellinie erreicht und durch lateralwärtige Präparation dargestellt. Mit anatomischer Pinzette, Präparierschere, Langenbeck-/Roux-Haken und einem Stieltupfer ist eine vollständige Schichtdarstellung möglich. Die Ausdehnung beider Lappen sowie deren Oberflächenkonsistenz lassen sich so darstellen. Die Nebenschilddrüsen sind zu beachten. Nach der vollständigen Befunderhebung beginnt der eigentliche Eingriff. Der knotentragende Lappen soll soweit mobilisiert werden, dass eine gezielte Blutstillung nach erfolgter Resektion möglich ist. Durch Zug an der Organkapsel werden die Kapselgefäße angespannt, direkt an der Kapsel ligiert und durchtrennt. Die A. thyroidea inf. sollte – soweit erforderlich – gezielt am de Quervain'schen Punkt aufgesucht und unterbunden werden. Hierdurch werden bei gleichzeitiger Blutstillung und Mobilisierung Nachbarstrukturen wie beispielsweise Epithelkörperchen, Rekurrensnerven (intraoperatives Neuromonitoring) usw. geschont. Die Präparation eines Schilddrüsenlappens beginnt am oberen Pol unter kaudalwärtigem Zug des Lappens. Die Polgefäße werden angespannt und können so kapselnah durchtrennt und ligiert werden. Das Risiko den Nervus laryngeus superior oder ein oberes

Epithelkörperchen samt Gefäßstiel zu lädieren ist so deutlich verringert. Der Lappen wird nun seitlich mit einem Finger umfahren und mobilisiert. Bindegewebsstrukturen und kleine Gefäße können zwischen Ligaturen durchtrennt werden. Eine grundsätzliche Darstellung des Nervus recurrens sollte auch bei übersichtlichen Verhältnissen erforderlich sein. Befindet man sich an der Lappenrückseite, so ist sie obligat. Die Präparationsrichtung zum Aufsuchen des Nerven ist von ventromedial nach laterodorsal. Die zarte, fächerförmig aufgebaute, gefäßführende Faszie wird mit einer Pinzette gefaßt, von der Schilddrüse abgehoben und nach lateral abgeschoben. Bei ausgeprägtem dorsolateralem Knotenwachstum ist der Recurrensnerv häufig in der beschriebenen Faszie enthalten. Typischerweise verläuft er jedoch längs der Trachea, um nach Unterkreuzen der Arteria thyreoidea inferior nach ventrokranial abzubiegen und in den Kehlkopf einzustrahlen. Durch Inspektion der Lateralfäche der Trachea wird der Nerv identifiziert, im peritrachealen Verlauf dargestellt und sorgfältig geschont. Diese Präparation erfolgt ebenfalls am unteren Pol. Retrosternale und paravertebrale Parenchymzapfen werden ebenso mittels Zug, schilddrüsennaher Gefäßligatur und digitalem Hervorluxieren dargestellt. Die Kapsel wird an der vorgesehenen Resektionsgrenze mit einem Skalpell inzidiert, wobei durchkreuzende Gefäße mit Klemmchen gefaßt werden. Die Lappenresektion kann sowohl mit Skalpell wie auch mit der Schere erfolgen. Wichtig ist hierbei eine sofortige und gezielte Blutstillung. Die gefaßten Gefäße werden nach der Resektion einzeln ligiert. Reichen die regressiven Veränderungen bis in den Isthmusbereich hinein, so kann die Resektion entsprechend medialwärts ausgeweitet werden. Die Kapsel der Schilddrüse wird abschließend über dem verbliebenen Geweberest zur Blutstillung verschlossen. Durch eine fortlaufende Naht oder mit Einzelknopf-Stichen wird ein Einreißen der Kapsel vermieden. Falls erforderlich werden ein bis zwei Zieldrainagen in das Lappenbett eingelegt und über die Gegenseite ausgeleitet, dann erfolgt der schichtgerechte Wundverschluß [38,43,46].

2.6 BESTIMMUNG DER SCHILDDRÜSENHORMONE IM SERUM

Für die sensitive Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Serum werden in der Regel sogenannte immunometrische Verfahren eingesetzt. Beispielhaft für alle untersuchten Schilddrüsenhormone, soll hier der TSH – Test in allen Schritten erklärt werden. Im weiteren Verlauf beschränkt sich die Darstellung der Einzelhormone auf das jeweilige Inkubationsschema und eventuelle Besonderheiten.

2.7 TSH

2.7.1 TSH-BESTIMMUNGSMETHODE

In diesem Test kommen zwei meist monoklonale Anti-TSH-Antikörper zur Anwendung, die an unterschiedliche Regionen des TSH-Moleküls binden. Der erste Antikörper, der an eine feste Phase gebunden ist (z.B. Röhrchenwand), bindet das in der Probe vorhandene TSH. Die quantitative Erfassung erfolgt anschließend durch Bindung des zweiten markierten Antikörpers mit Bildung eines sogenannten „Sandwiches“. Für die Markierung des zweiten Antikörpers stehen neben den herkömmlichen radioaktiven Verfahren (immunoradiometrischer Test) auch nichtradioaktive Verfahren wie die Markierung mit Enzymen (Enzymimmunoassay) oder Luminogenen (Lumineszenz-Immunoassay) zur Verfügung, die in ihrer Empfindlichkeit an radioaktive Verfahren heranreichen oder diese sogar übertreffen.

Der in der vorliegenden Untersuchung verwandte Lumitest TSH der Firma Brahms ist ein immunoluminometrischer Assay zur Bestimmung von Thyreotropin im Humanserum (Tab.1). Dabei werden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper, die das TSH (Antigen) an jeweils verschiedenen Determinanten erkennen, im Überschuß eingesetzt. Einer der beiden Antikörper ist lumineszenzmarkiert (Tracer), der andere ist auf der Innenseite der Röhrchen fixiert (Coated tube System). Im Verlauf der Inkubation reagieren beide Antikörper mit den TSH-Molekülen der Probe, wobei sogenannte „Sandwich-Komplexe“ entstehen, die an der Röhrchenwand gebunden bleiben (gebundene Fraktion B). Nach dem Reaktionsende wird der verbleibende Tracerüberschuß durch sorgfältiges Waschen vollständig aus den Röhrchen entfernt und verworfen.

Der nach dem Waschen an der Röhrchenwand verbliebene Traceranteil wird durch die Messung des Lumineszenzsignals in einem dafür geeigneten Luminometer unter Verwendung von speziellen Basiskit-Reagenzien ermittelt. Die Größe des Lumineszenzsignals ist der TSH-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Über die Lumineszenzsignalwerte der mitgeführten Standards (bekannte Antigenkonzentrationen) läßt sich eine Standardkurve erstellen, anhand derer die unbekanntes TSH-Konzentrationen der Patientenseren abgelesen werden können.

1. Nummerieren der Teströhrchen (a,b)	1	2 - 5	6 etc.
2. Pipettieren	Nullstandard μl	100	-
	Standards μl	-	100
	Patientenseren μl	-	-
3. Pipettieren	Tracer μl	200	200
4. Inkubieren	2 Stunden bei Raumtemperatur schütteln (bis max. 4 Std.)		
5. Dekantieren	Jedes Teströhrchen dreimal mit je 1ml Waschlösung befüllen und jeweils dekantieren. Röhrchen anschließend 5 –10 Minuten auf Zellstoff über Kopf abtropfen lassen.		
6. Waschen	Teströhrchen im Luminometer einordnen und vor dem Meßbeginn 10 min aufrecht stehen lassen.		
7. Einsortieren	Teströhrchen im Luminometer einordnen und vor dem Meßbeginn 10 Min. aufrecht stehen lassen.		
8. Messung	Messung im Luminometer durch automat. Zugabe der Basiskitreagenzien 1 u. 2		

Tab. 1: Inkubationsschema zur Bestimmung des Hormonspiegels von TSH [59]

Die Nachweisgrenze heutiger kommerzieller Testverfahren ist sehr unterschiedlich und liegt zwischen etwa 0,02 und 0,03 mU TSH/l Serum. Für die Anwendung der sensitiven Bestimmung des basalen TSH in der klinischen Routine ist zu fordern, dass die TSH-Spiegel von hyperthyreoten Patienten mehr als 3 Standardabweichungen unterhalb der Werte von euthyreoten Kontrollpersonen liegen oder, anders ausgedrückt, dass 99% aller hyperthyreoten Patienten-TSH-Spiegel unterhalb des Normbereiches liegen.

2.8 THYREOTROPIN-RELEASING-HORMON

2.8.1 INDIKATION DES TRH-TESTS

Bei einigen Erkrankung im Schilddrüsenbereich ist die alleinige Bestimmung des TSH-Spiegels nicht ausreichend. Zur sicheren Beurteilung des Regelkreises und der Stoffwechsellage muß in diesen Fällen ergänzend die Durchführung eines TRH-Testes empfohlen werden. Die Applikation von TRH kann intravenös (200 μg TRH, bei Kindern 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht), nasal (2 mg TRH) oder oral (40 mg TRH) erfolgen. Bei basalen Spiegeln im Grenzbereich läßt sich der TSH-Anstieg auf TRH-Gabe nicht zuverlässig vorraussagen. Etwa die Hälfte der Patienten zeigen eine normale, die andere Hälfte eine erniedrigte bzw. eine erhöhte Stimulierbarkeit von TSH.

2.9 THYROXIN IM SERUM (T_3 , T_4)

2.9.1 THYROXIN-BESTIMMUNGSMETHODE

Bei der Bestimmung der Gesamt- T_4 -Konzentration, für die die oben bereits genannten Verfahren zur Verfügung stehen, ist zusätzlich immer ein Parameter zur Erfassung des freien Hormonanteils erforderlich (z.B. T_4 /TBG-Quotient). Einen alternativen Weg zur Ermittlung des freien Hormonanteils stellen die in den letzten Jahren immer häufiger eingesetzten direkten Bestimmungen des freien T_4 dar („1-Schritt-Verfahren“ oder „Analog-Tracer-Verfahren“). Diese Methoden sind unabhängig von der Bindungsproteinkonzentration. Als „1a-Standard“ zur Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone dient weiterhin die Gleichgewichtsdialyse, deren Einsatz für die Routinediagnostik jedoch zu aufwendig ist. Modifiziertes Bestimmungsverfahren:

Nachteilig bei dem 1-Schritt-Verfahren ist, dass die Meßergebnisse durch verschiedene Störfaktoren wie schwere nichtthyreoidale Krankheiten beeinflusst werden können. Beispielfürhaft hierfür sind eine Erhöhung der Konzentration an freien Fettsäuren und erniedrigte Albuminspiegel. Verschiedene Medikamente beeinflussen ebenfalls die Bindung der Schilddrüsenhormone an die Transportproteine wie etwa Salizylate, Phenylbutazon, Furosemid, Diazepam oder Heparin (Hemmung). Ein neueres 2-Schritt-Verfahren minimiert hier diese Störeinflüsse und kommt der Gleichgewichtsdialyse in der Genauigkeit sehr nahe. Im ersten Schritt wird die Serumprobe mit dem Antikörper in Kontakt gebracht. Es bildet sich ein neues Gleichgewicht aus. Die Menge an T_4 bzw. T_3 , die an den Antikörper gebunden ist, steht in einem festen Verhältnis zu der freien Hormonkonzentration. Obwohl die Menge an gebundenem Antigen größer als die Menge an freiem Antigen ist, wird aufgrund der extremen Verschiebung der Gleichgewichtslage in Richtung des proteingebundenen T_4 (T_3) das System nur geringfügig gestört. Durch Dekantieren werden alle Bindungsproteine abgetrennt. Die verbleibenden freien Bindungsstellen werden mit dem T_4 - bzw. T_3 -Tracer zurücktitriert. Dabei ergab sich, dass der Tracer chemisch modifiziert werden mußte: er zeigte jetzt eine höhere Reaktivität mit dem Antikörper. Dadurch tritt keine weitere Beeinflussung des Meßsystems durch unspezifische, an der Wand haftende Bindungsproteine auf. Für alle physiologisch und pathologisch vorkommenden Konzentrationen erhält man dadurch präzise Meßwerte. Die physikochemische Erklärung für dieses Verhalten ist folgende: Die kalte Vorinkubation (Kinetik erster Ordnung) wird durch eine kinetische Bevorzugung (höhere Reaktionsgeschwindigkeit) der 2. Inkubation (Kinetik zweiter Ordnung) egalisiert. Dieses Verfahren bietet auch bei schwerkranken Patienten gute Ergebnisse. Methodenabhängige Fehlbeurteilungen der Konzentration an freien Schilddrüsenhormonen finden sich darüberhinaus unter folgenden Umständen: Albuminämie, fehlendes TBG, autosomal dominant vererbte albuminassozierte Hyperthyroxinämie (AAH), durch endogene Schilddrüsenhormonantikörper, während einer Schwangerschaft oder unter thyreosuppressiver Therapie bei der Nachbehandlung von

Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Die vorliegende Untersuchung wurde mit dem Immunoluminometrischem Assay der Firma Brahms zur Bestimmung von FT₄ („LUMItest FT4“) durchgeführt (Tab.2).

1. Numerieren der Teströhrchen	(a, b)		1 – 7	K1 – K3	P1 etc.
2. Pipettieren	Standards	µl	50	-	-
	Kontrollen	µl	-	50	-
	Patientenserum	µl	-	-	50
3. Pipettieren	Tracer	µl	500	500	500
4. Inkubieren	2 Stunden(+/- 15 Minuten) bei Raumtemperatur schütteln (170 – 250 U/min.)				
5. Dekantieren	Teströhrchen mit 1 ml Waschlösung befüllen und dekantieren				
6. Waschen	Jedes Teströhrchen dreimal mit 1 ml Waschlösung befüllen und jeweils dekantieren. Röhrchen anschließend 10 Minuten auf Zellstoff über Kopf abtropfen lassen				
7. Einsortieren	Teströhrchen im Luminometer einordnen				
8. Messung	Teströhrchen im Luminometer durch automat. Zugabe der Basiskitreagenzien, Meßzeit 1 sec.				

Tab. 2: Inkubationsschema zur Bestimmung des Hormonspiegels von T₄ [59]

2.10 TRIJODTHYRONIN IM SERUM (T₃)

2.10.1 TRIJODTHYRONIN-BESTIMMUNGSMETHODE

Der Dynotest T₃ ist ein kompetitiver Radioimmunoassay zur Bestimmung von Gesamt-Trijodthyronin in menschlichem Serum mittels Coated-tube-Technik. Am Ende der Reaktion wird die im Röhrchen verbliebene Radioaktivität in einem Gamma-Computer gemessen (Tab.3). Anhand der mitgeführten Standards (bekannte Konzentrationen an nichtmarkiertem Antigen) läßt sich nun ein Radioaktivitäts-Konzentrations-Profil (Standardkurve) erstellen. Daraus kann über die Radioaktivitätswerte der Patientenserum deren Antigenkonzentration direkt abgelesen werden.

1. Numerieren der Teströhrchen (a,b)	T	0	1-4	5etc.		
2. Pipettieren	Nullstandard	µl	-	50	-	-
	Standards	µl	-	-	50	-
	Patientenserum	µl	-	-	-	50
3. Pipettieren Tracer	µl	1	1	1	1	
4. Inkubieren	2 Stunden bei Raumtemperatur					
5. Dekantieren	10 Minuten über Kopf auf Zellstoff abtropfen lassen					
6. Messen der Radioaktivität und anschließende Auswertung	empfohlene Meßzeit: 1 min.					

Tab. 3: Inkubationsschema zur Bestimmung des Hormonspiegels von T₃ [59]

2.11 REVERSES T₃ (rT₃)

Als Bestimmungsmethode steht ein Radioimmunoassay zur Verfügung. Die Bestimmung von rT₃ besitzt in der Routinediagnostik keine Bedeutung.

2.12 THYROXIN-BINDENDEN GLOBULIN (TBG) IM SERUM

2.12.1 TBG-BESTIMMUNGSINDIKATIONEN

Die Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG), ist zur Abschätzung des freien Thyroxinanteils im Serum bei Bestimmung der Gesamt-Schilddrüsenhormonspiegel und bei familiären Dysproteinämien (z.B. angeborenem TBG-Mangel) angezeigt.

2.12.2 TBG-BESTIMMUNGSMETHODE

Der in der Untersuchung verwendete Test ist der Lumitest TBG der Firma Brahms im Coated Tube System. Es handelt sich hierbei um ein Lumineszenzimmunoassay zur Bestimmung von Thyroxin-bindendem Globulin im Humanserum (Tab.4).

1. Numerieren der Teströhrchen (a,b)		1 – 5	6 etc.
2. Pipettieren der Standards	µl	20	-
	Patientenseren	µl	20
3. Pipettieren Tracer	µl	100	100
4. Pipettieren Antikörper	µl	200	200
5. Inkubieren	2 Stunden bei Raumtemperatur schütteln.		
6. Dekantieren	Teströhrchen mit 1 ml Waschlösung befüllen und dekantieren.		
7. Waschen (detaillierte Angaben zur Waschprozedur siehe Testbeschreibung)	Jedes Teströhrchen dreimal mit 1 ml Waschlösung befüllen und jeweils dekantieren. Röhrchen anschließend 5 - 10 Minuten auf Zellstoff über Kopf abtropfen lassen.		
8. Einsortieren	Teströhrchen im Luminometer einordnen.		
9. Messung (Messzeit 1s)	Messung im Luminometer durch automat. Zugabe der Basiskits 1 u. 2		

Tab 4: Inkubationsschema zur Bestimmung des Hormonspiegels von TBG [59]

2.13 THYREOGLOBULIN (TG) IM SERUM

2.13.1 TG-BESTIMMUNGSMETHODE

Es stehen Radioimmunoassays und sensitive immunoradiometrische Methoden zur Verfügung. Je nach Bestimmungsmethoden können TG-Antikörper zu erniedrigten oder erhöhten TG-Werten führen. Durch Zugabe von TG zu den Serumproben können diese erkannt werden. Der in der Untersuchung verwendete Lumitest TG der Firma Brahms ist ein immunoluminometrischer Assay zur Bestimmung von Thyreoglobulin im Humanserum (Tab.5).

1. Numerieren der Teströhrchen (a,b)		1	2 - 8	1r	9 etc	9r etc	
2. Pipettieren	Nullstand	µl	50	-	50	-	-
	Standard	µl	-	50	-	-	-
	Patientenseren	µl	-	-	-	50	50
	Wiederfinderprobe	µl	-	-	10	-	10
	Tracer	µl	200	200	200	200	200
4. Inkubieren	16 – 24 Stunden bei Raumtemperatur						
5. Dekantieren	Teströhrchen mit 1 ml Waschlösung befüllen und dekantieren						
6. Waschen	Je Teströhrchen dreimal mit 1 ml Waschlösung befüllen und dekantieren. Röhrchen anschließend 5 – 10 Minuten auf Zellstoff über Kopf abtropfen						
7. Einsortieren	Teströhrchen im Luminometer einordnen						
8. Messung	Messung im Luminometer durch automat. Zugabe der Basiskitreagenzien						

Tab 5: Inkubationsschema zur Bestimmung des Hormonspiegels von TG [59]

3 ERGEBNISSE

3.1 ALLGEMEINES

Die eingegebenen Werte im Erfassungsprogramm wurden im Hochschulrechenzentrum (HRZ) der Lustus-Liebig-Universität auf Signifikanzen untersucht. Dabei wurden die Spearman-Korrelation, Testung nach Lilliefors und Shapiro-Wilks-Test, der Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrelation und eine Mediantestung durchgeführt. Statistisch gesehen ist eine Korrelation von 0,0 im Rahmen dieser Untersuchung als höchst signifikant, eine Korrelation von 0,01 als hoch signifikant sowie eine Korrelation 0,05 als signifikant anzusehen. Bei der Signifikanzprüfung errechnete Korrelationen bedeuten jedoch nicht, dass die Steigerung eines Wertes gleichbedeutend mit der Steigerung eines anderen Wertes ist. Es kann daher auch sein, dass sich die Werte gegensinnig zueinander verhalten. Es lässt sich daher die Aussage treffen, dass beide Werte mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit miteinander gepaart sind. Um einen Anstieg oder Abfall eines Wertes zu beschreiben, wurden zusätzlich Differenzen zwischen einem Wert und seinem nachfolgenden Wert dergestalt gebildet, dass der Ausgangswert vom Folgewert abgezogen wurde. Ein negatives Ergebnis bedeutet daher einen Abfall des Wertes. Die ausführlichen Ergebnisse werden im Anhang explizit aufgeführt. Bei der Auswertung wurden jedoch nicht alle Ergebnisse berücksichtigt, da gemäß wissenschaftlicher-statistischer Übereinkunft nur Werte in der Untersuchung verwandt werden dürfen, die gezielt untersucht werden sollten. Da jedoch durch die Menge der Parameter das Konversionsprogramm im HRZ in der Aufbereitung der Daten eine unverhältnismäßig große Abzugsdatenmenge hätte im Vorfeld neutralisieren müssen, wurde der Entschluß gefällt, erst später eine Eliminierung vorzunehmen. Daher sind in der Signifikanzaufstellung im Anhang nochmals alle ermittelten Korrelationen aufgeführt.

3.2 DEMOGRAPHISCHE ERGEBNISSE

3.2.1 ALTER, GESCHLECHT, GEWICHT, GRÖÖE

Im Rahmen der Studie konnten zwischen den Parametern Alter, Gewicht und Größe sowie den untersuchten Schilddrüsenhormonen keine statistisch relevanten Korrelationen nachgewiesen werden. Für das Merkmal Geschlecht wurde eine getrennte Bestimmung zwischen Mann und Frau durchgeführt. Signifikante Unterschiede in der Hormonkonzentration zeigten sich dabei für das TBG zu allen drei Abnahmezeitpunkten und für TG zum Abnahmezeitpunkt 3. Die graphische Aufarbeitung ist dem jeweiligen Hormon im Kapitel 3.3 zugeordnet. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht, den Schilddrüsenhormonen und dem Verlauf der Blutdruck-Kurve konnte nicht nachgewiesen werden.

3.2.2 HYPERTONIE

Statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Parameter Hypertonie und den untersuchten Schilddrüsenhormonen konnten nicht nachgewiesen werden. 41 der insgesamt 148 Patienten trugen dieses Merkmal, eine graphische Auswertung der Ergebnisse ist für jedes Hormon im Kapitel 3.3 dargestellt.

3.2.3 DIABETES

Es konnte nachgewiesen werden, dass das Merkmal Diabetes nur im Einzelfall mit den TSH-Werten zu den Abnahmezeitpunkten 1.–3. signifikant bis hoch signifikant korreliert. Auch zeigte sich ein Zusammenhang mit dem maximalen Puls. Weitere signifikante Korrelationen zu den untersuchten Parametern konnten nicht nachgewiesen werden. Die geringe Anzahl an Merkmalsträgern (6/148) in der Untersuchung ließ eine genauere statistische Aufarbeitung nicht zu.

3.2.4 KREISLAUFPARAMETER

Um den intraoperativen Verlauf der Kreislaufwerte zu dokumentieren, wurden der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Pulsfrequenz in fünfminütigen Abständen gemessen und anschließend in das Erfassungsprogramm übertragen.

Da aufgrund der großen Anzahl von Studienteilnehmern, sowie dem individuell zeitlich etwas versetzten OP-Ablauf eines jeden Patienten, eine immense Datenmenge auftrat und mit einem statistisch bekannten Nivellierungseffekt zu rechnen war, wurden für die graphische Darstellung der Blutdruckverlaufskurve 10 ausgewählte Patienten verwendet (Abb.5.u.6). In die Ermittlung aller anderen Werte wurden die Rohdaten des gesamten Patientenpools eingebracht.

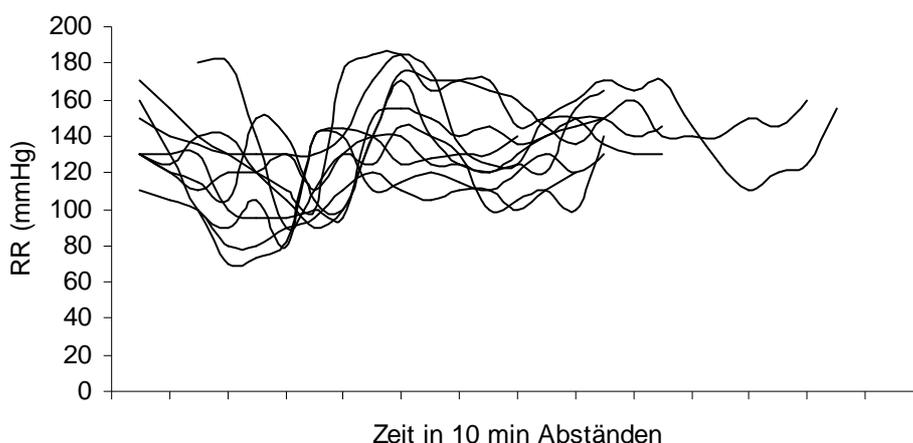


Abb. 5: exemplarischer Verlauf der RR-Kurven von 10 ausgewählten Patienten

Im Mittel betrug der *systolische Blutdruck* 133 mmHg mit einem Minimum von 50 mmHg und einem Maximum von 210 mmHg. Die Spannweite lag damit bei 160 mmHg mit einem Median von 135 mmHg.

Der *diastolische Blutdruck* betrug im Mittel 80 mmHg mit einem Minimum von 30mmHg und einem Maximum von 165 mmHg. Die Spannweite lag damit bei 135 mmHg mit einem Median von 85 mmHg. Die *Pulsfrequenz* lag im Mittel bei 76 bpm und hatte ein Minimum von 30 bpm und ein Maximum von 190 bpm. Die Spannweite betrug damit 160 bpm mit einem Median von 75 bpm.

Bei der Betrachtung der Verlaufskurve des systolischen Blutdruckes der ersten zehn ausgewählten Patienten wurde deutlich, dass eine ausschließliche Deskription zur Untersuchung der Parameterschwankungen innerhalb des jeweiligen Patienten nicht ausreichend ist. Es wurden daher zur Bestimmung der zu untersuchenden Kreislaufveränderungen zusätzlich die maximalen Blutdruckdifferenz-Schwankungen untersucht.

Im Mittel betrug die *maximale systolische Blutdruckdifferenz* 66 mmHg mit einem Minimum von 20 mmHg und einem Maximum von 140 mmHg. Die Spannweite lag damit bei 120 mmHg mit einem Median von 66 mmHg.

Die *maximale diastolische Blutdruckdifferenz* betrug im Mittel 47 mmHg bei einem Minimum von 10 mmHg und einem Maximum von 135 mmHg. Die Spannweite lag damit bei 125 mmHg mit einem Median von 45 mmHg.

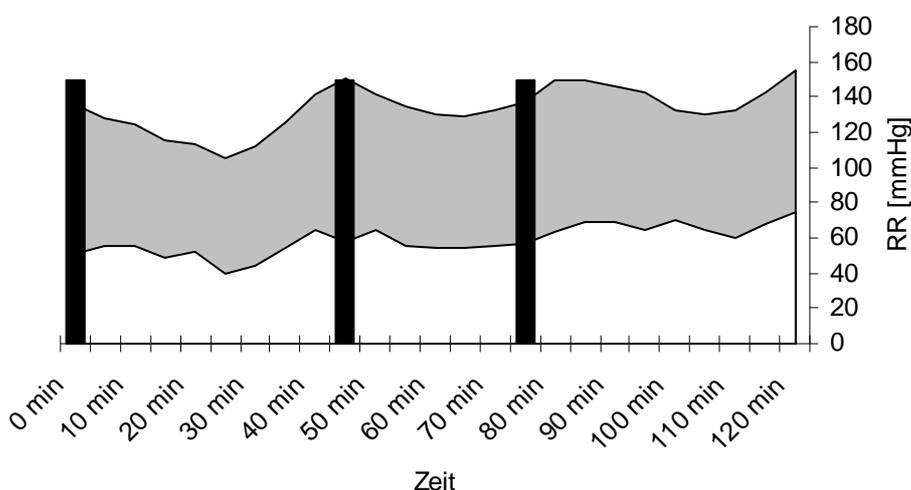


Abb. 6: Schematischer Verlauf des Blutdruckes mit den drei Abnahmezeitpunkten.

Korrelationen

Für den *maximalen systolischen Blutdruck* konnte nachgewiesen werden, dass er zu allen drei Abnahmezeitpunkten signifikant mit dem untersuchten Hormon TSH korreliert. Weitere signifikante Korrelationen zu den anderen Schilddrüsen-Hormonen konnten nicht nachgewiesen werden. Der *minimale systolische Blutdruck* zeigte, ebenso wie die *maximale systolische Blutdruckdifferenz* keine Korrelationen mit den untersuchten Schilddrüsen-Hormonen.

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem *maximalen diastolischen Blutdruck* und dem untersuchten Hormon TSH zu den Abnahmezeitpunkten 1. und 3. nachgewiesen werden. Weitere Signifikanzen zu anderen Schilddrüsen-Hormonen wurden nicht beobachtet. Der *minimale diastolische Blutdruck* zeigte keinerlei signifikante Korrelationen mit den untersuchten Schilddrüsen-Hormonen. Die *maximale diastolische Blutdruckdifferenz* korrelierte mit dem Hormon fT_4 (Zeitpunkt 3.m2.), weitere Signifikanzen zu anderen Schilddrüsen-Hormonen ergaben sich nicht.

Die *maximale Pulsfrequenz* korrelierte mit den Hormonen fT_4 (Abnahmezeitpunkt 1.), T_3 (Abnahmezeitpunkte 1.-3.) und rT_3 (Abnahmezeitpunkt 2.), die *minimale Pulsfrequenz* mit dem Hormon T_3 (Abnahmezeitpunkte 2. und 3.) und die *maximale Pulsfrequenzdifferenz* mit den Hormonen rT_3 (Abnahmezeitpunkt 2.) und fT_4 (Abnahmezeitpunkt 3.m2.) Weitere signifikante Korrelationen zu den anderen untersuchten Schilddrüsen-Hormonen ließen sich nicht nachweisen.

3.2.5 NARKOTIKA

In dieser Studie wurde geprüft, ob die Verwendung von Narkosegas (Halothan) während der Operation (81/148) einen Einfluß auf den Schilddrüsen-Hormonverlauf hat. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich lediglich für das Hormon fT_4 zum Abnahmezeitpunkt 3 und für das Hormon TBG zum Abnahmezeitpunkt 1. Demnach hatten Patienten mit Halothan in der Narkose zum Abnahmezeitpunkt 3 signifikant höhere fT_4 -Werte als Patienten ohne Halothan, Patienten ohne Halothan-Narkose zum Abnahmezeitpunkt 1 deutlich höhere TBG-Werte als Patienten mit Halothan. Für die einzelnen Hormone sind die Ergebnisse in dem Kapitel 3.3 graphisch dargestellt.

3.3 HORMONBESTIMMUNG

3.3.1 TSH

TSH betrug zum Abnahmezeitpunkt 1 im Mittel 0,63 pmol/l mit einem Minimum von 0,00 pmol/l und einem Maximum von 7,58 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 7,58 pmol/l mit einem Median von 0,28 pmol/l. TSH betrug zum Abnahmezeitpunkt 2 im Mittel 1,47 pmol/l mit einem Minimum von 0,00 pmol/l und einem Maximum von 13,45 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 13,45 pmol/l mit einem Median von 0,70 pmol/l. TSH betrug zum Abnahmezeitpunkt 3 im Mittel 1,36 pmol/l mit einem Minimum von 0,00 pmol/l und einem Maximum von 12,51 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 12,51 pmol/l mit einem Median von 0,62 pmol/l. Zusätzlich wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 2 und zum Abnahmezeitpunkt 1 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel 0,82 pmol/l mit einem Minimum von -1,06 pmol/l und einem Maximum von 8,9 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 9,96 pmol/l mit einem Median von 0,21 pmol/l. Ebenfalls wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 3 und zum Abnahmezeitpunkt 2 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel -0,04 pmol/l mit einem Minimum von -2,01 pmol/l und einem Maximum von 3,45 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 5,46 pmol/l mit einem Median von 0,00 pmol/l (Tab.5).

Zusammenfassend lässt sich bezüglich des TSH folgende Aussage machen: Im Rahmen der Studie konnte ein als hoch bis höchst signifikant zu bezeichnender Anstieg des freien TSH nachgewiesen werden (Abb.7).

	MITTEL	MINIMUM	MAXIMUM	RANGE	MEDIAN
Abnahmezeitpunkt 1	0,63	0,0	7,58	7,58	0,28
Abnahmezeitpunkt 2	1,47	0,0	13,45	13,45	0,70
Abnahmezeitpunkt 3	1,36	0,0	12,51	12,51	0,62
Δ Zeitpunkt 2 – 1	0,82	-1,06	8,9	9,96	0,21
Δ Zeitpunkt 3 – 2	-0,04	-2,01	3,45	5,46	0,00

Tab 5: Übersicht TSH-Werte zu den Abnahmezeitpunkten sowie Differenzen

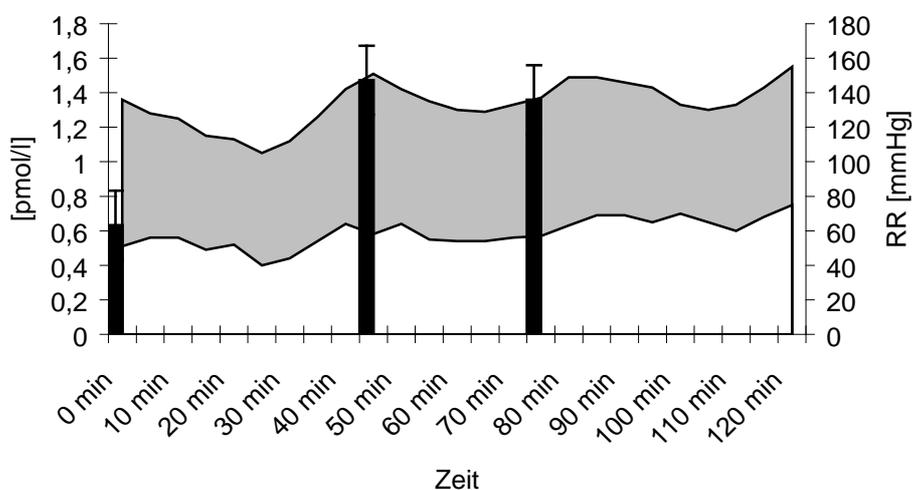


Abb. 7: TSH-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt)

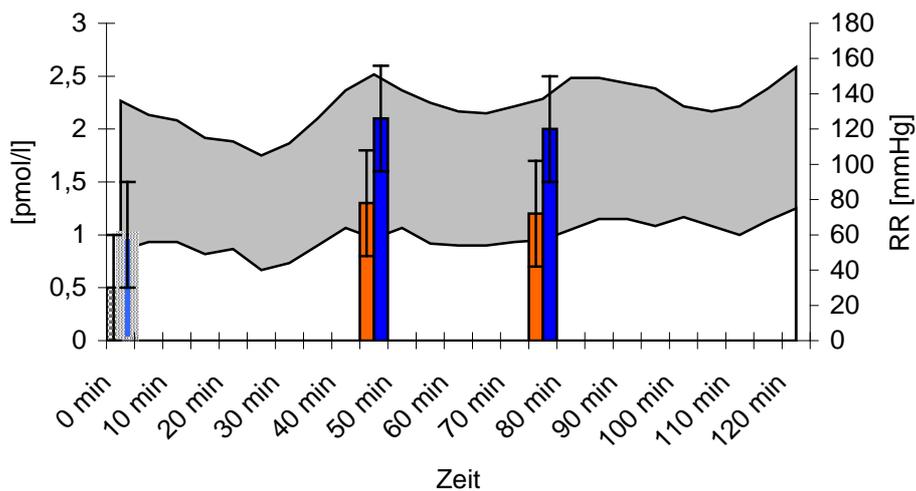


Abb. 8: TSH-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Frauen (rot) und Männer (blau)

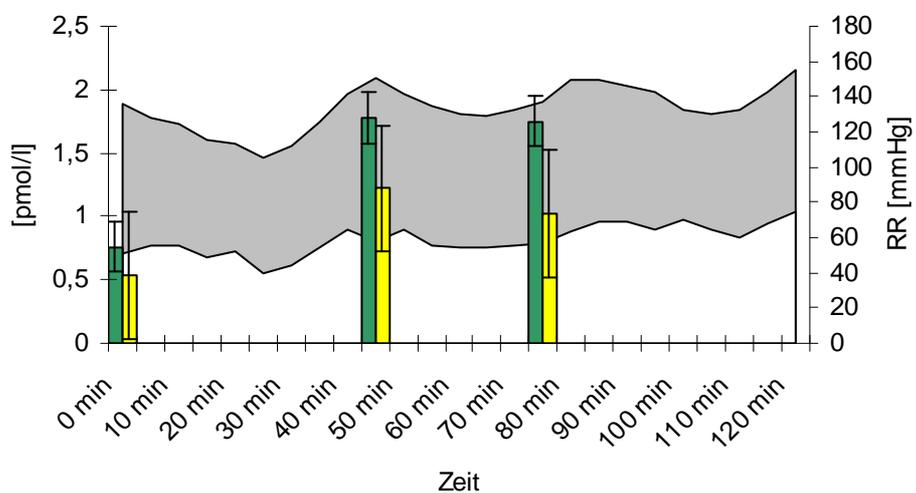


Abb. 9: TSH-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); mit Halothan- (grün) und ohne Halothangabe (gelb) bei der Narkose

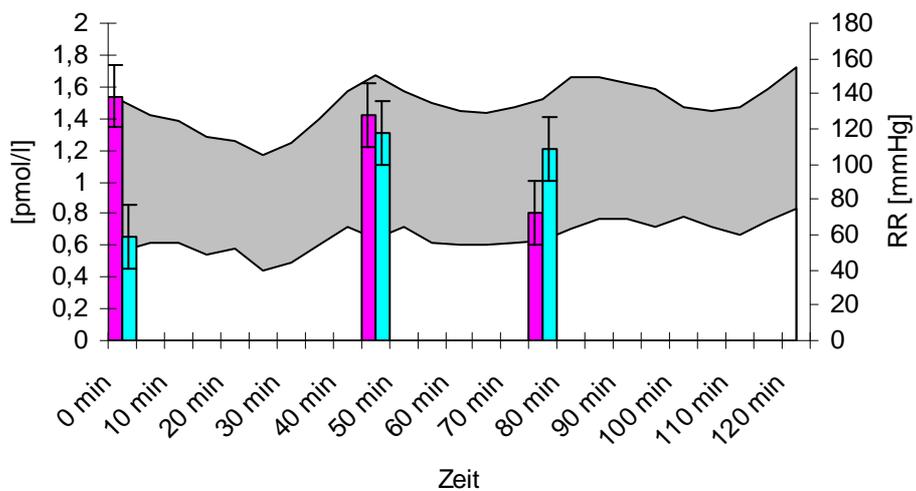


Abb. 10: TSH-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Normotoniker (rosa) und Hypertoniker (türkis)

Korrelationen

Es konnte nachgewiesen werden, dass die verschiedenen TSH-Werte zu den Abnahmezeitpunkten stark untereinander korrelierten. Damit konnte ein Anstieg eindeutig nachgewiesen werden (Abb.7). Auch zeigte sich eine Korrelation mit dem Merkmal Diabetes (Abnahmezeitpkt. 1-3) und ein Zusammenhang mit T_3 (Abnahmezeitpkt. 1-3), freien T_4 (Abnahmezeitpkt. 1-3) und reversem T_3 (Abnahmezeitpkt. 1-3). Ebenfalls fand sich eine Korrelation zum TBG (Abnahmezeitpkt. 1;2-1). TSH korreliert ebenfalls mit dem maximalen systolischen und diastolischen Druck (Abnahmezeitpunkte. 1-3), nicht jedoch mit dem Merkmal Hypertonie (Abb.10). Die Differenzierung zwischen den Geschlechtern erbrachte beim TSH eine signifikante Korrelation zum Abnahmezeitpunkt 1 der Untersuchung, nicht jedoch zum Anstieg. Demnach hatten Männer zum Zeitpunkt 1 der Abnahme signifikant höhere TSH-Werte als Frauen (Abb.8). Hinsichtlich der Verwendung von Narkosegas während der Operation, konnten keine signifikanten Korrelationen aufgezeigt werden (Abb.9). Weitere Signifikanz-Prüfungen zeigten keinen eindeutigen Zusammenhang mit den übrigen untersuchten Parametern.

3.3.2 FREIES T₄ (FT₄)

FT₄ betrug zum Abnahmezeitpunkt 1 im Mittel 13,4 pmol/l mit einem Minimum von 1,44 pmol/l und einem Maximum von 32,96 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 31,52 pmol/l mit einem Median von 12,9 pmol/l. FT₄ betrug zum Abnahmezeitpunkt 2 im Mittel 14,64 pmol/l mit einem Minimum von 5,16 pmol/l und einem Maximum von 28,54 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 23,38 pmol/l mit einem Median von 13,93 pmol/l. FT₄ betrug zum Abnahmezeitpunkt 3 im Mittel 14,26 pmol/l mit einem Minimum von 3,80 pmol/l und einem Maximum von 27,73 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 23,93 pmol/l mit einem Median von 13,91 pmol/l. Zusätzlich wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 2 und zum Abnahmezeitpunkt 1 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel 1,28 pmol/l mit einem Minimum von -20,30 pmol/l und einem Maximum von 11,62 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 31,92 pmol/l mit einem Median von 1,23 pmol/l. Ebenfalls wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 3 und zum Abnahmezeitpunkt 2 gebildet. Diese Differenz betrug zum im Mittel -0,46 pmol/l mit einem Minimum von -6,4 pmol/l und einem Maximum von 6,7 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 13,1 pmol/l mit einem Median von -0,43 pmol/l (Tab.6).

Zusammenfassend lässt sich bezüglich des FT₄ folgende Aussage machen: Im Rahmen der Studie konnte ein als hoch bis höchst signifikant zu bezeichnender Anstieg des freien FT₄ nachgewiesen werden (Abb.11).

	MITTEL	MINIMUM	MAXIMUM	RANGE	MEDIAN
Abnahmezeitpunkt 1	13,4	1,44	32,96	31,52	12,9
Abnahmezeitpunkt 2	14,64	5,16	28,54	23,38	13,93
Abnahmezeitpunkt 3	14,26	3,80	27,73	23,93	13,91
Δ Zeitpunkt 2 - 1	1,28	-20,3	11,62	31,92	1,23
Δ Zeitpunkt 3 - 2	-0,46	-6,4	6,7	13,1	-0,43

Tab 6: Übersicht fT4-Werte zu den Abnahmezeitpunkten sowie Differenzen

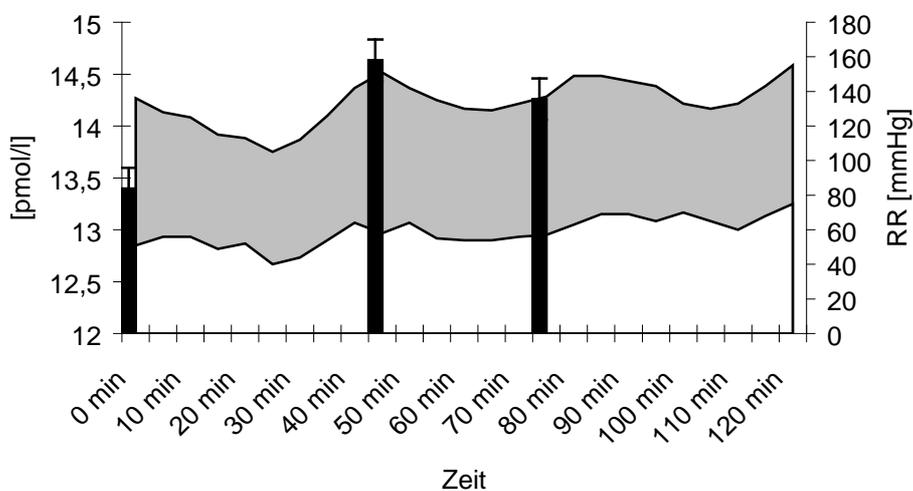


Abb. 11: fT4-Konzentration im Serum zu den drei Abhamezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt)

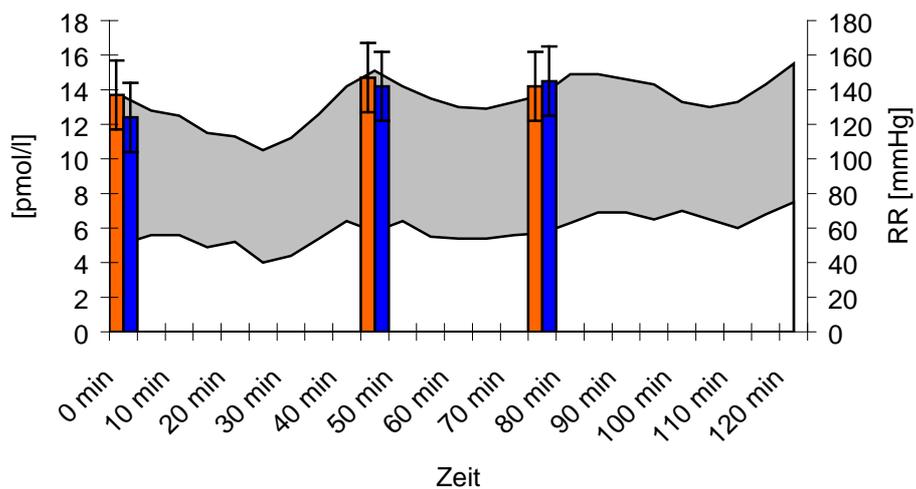


Abb. 12: ft4-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Frauen (rot) und Männer (blau)

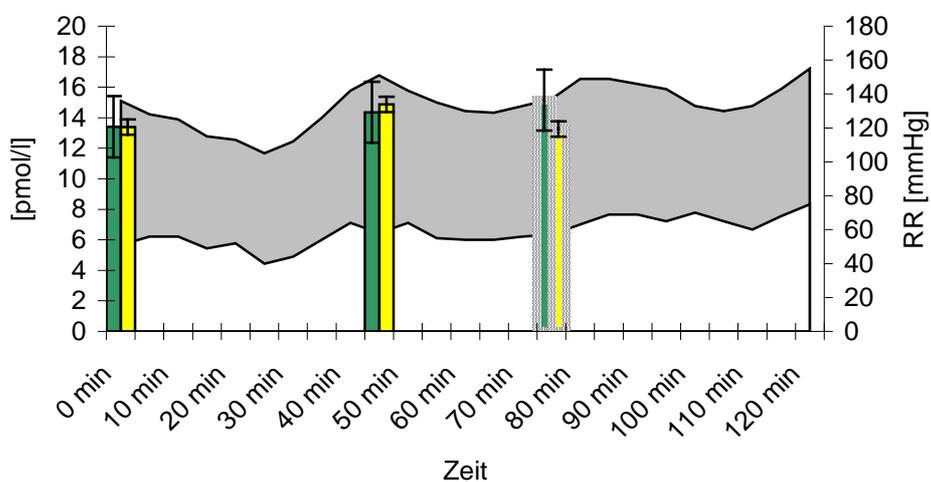


Abb. 13: ft4-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); mit Halothan- (grün) und ohne Halothangabe (gelb) bei der Narkose

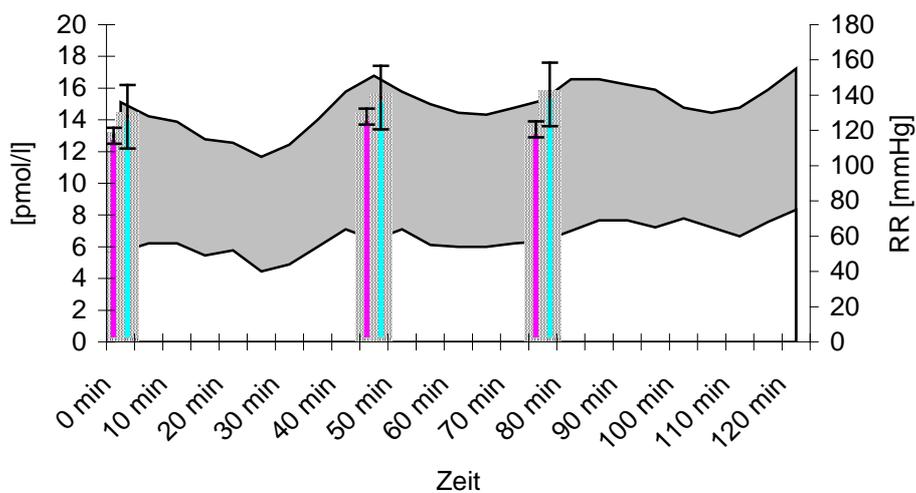


Abb. 14: ft4-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Normotoniker (rosa) und Hypertoniker (türkis)

Korrelationen

Es konnte nachgewiesen werden, dass die verschiedenen fT_4 -Werte zu den Abnahmezeitpunkten stark untereinander korrelierten. Damit konnte ein Anstieg eindeutig nachgewiesen werden (Abb.11). Auch zeigte sich ein Zusammenhang mit T_3 (Abnahmezeitpkt. 1;2;Differenzen), TSH (Abnahmezeitpkt. 1-3) und reversem T_3 (Abnahmezeitpkt. 2;3;2-1), ebenfalls eine Korrelation zum TBG (Abnahmezeitpkt. 3). Auch zeigte sich eine Korrelation mit dem Merkmal Hypertonie (Abnahmezeitpkt. 1-3), wobei Hypertoniker zu allen 3 Abnahmezeitpunkten signifikant höhere fT_4 -Werte aufwiesen als Patienten ohne Hypertonie (Abb.14). Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Narkotika (Halothan) und dem fT_4 -Wert zum Zeitpunkt 3 nachgewiesen werden. Patienten mit Halothan in der Narkose hatten zum Abnahmezeitpunkt 3 höhere fT_4 -Werte als Patienten ohne Halothan (Abb.13). fT_4 korrelierte zum Abnahmezeitpunkt 3 mit der maximalen Pulsfrequenz, mit der maximalen Pulsfrequenzdifferenz, aber auch zur Adrenalinwertedifferenz Zeitpunkt 3 mit Zeitpunkt 2. Die Differenzierung zwischen den Geschlechtern zeigte keine signifikanten Korrelationen (Abb.12). Weitere Signifikanz-Prüfungen konnten keinen eindeutigen Zusammenhang mit den übrigen untersuchten Parametern nachweisen.

3.3.3 TRIJODTHYRONIN IM SERUM (T₃-RIA)

T₃ betrug zum Abnahmezeitpunkt 1 im Mittel 140,23 pmol/l mit einem Minimum von 39,70 pmol/l und einem Maximum von 236,10 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 196,40 pmol/l mit einem Median von 137,70 pmol/l. T₃ betrug zum Abnahmezeitpunkt 2 im Mittel 115,0 pmol/l mit einem Minimum von 86,10 pmol/l und einem Maximum von 213,80 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 127,70 pmol/l mit einem Median von 111,90 pmol/l.

T₃ betrug zum Abnahmezeitpunkt 3 im Mittel 106,60 pmol/l mit einem Minimum von 74,10 pmol/l und einem Maximum von 190,80 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 116,70 pmol/l mit einem Median von 100,80 pmol/l. Zusätzlich wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 2 und zum Abnahmezeitpunkt 1 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel 24,1 pmol/l mit einem Minimum von 46,4 pmol/l und einem Maximum von -22,3 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 68,7 pmol/l mit einem Median von 8,9 pmol/l. Ebenfalls wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 3 und zum Abnahmezeitpunkt 2 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel -17,5 pmol/l mit einem Minimum von -12,0 pmol/l und einem Maximum von -23,0 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 34,0 pmol/l mit einem Median von -16,3 pmol/l (Tab.7).

Zusammenfassend lässt sich bezüglich des T₃ folgende Aussage machen: Im Rahmen der Studie konnte ein höchst signifikanter Abfall des freien T₃ nachgewiesen werden (Abb.15).

	MITTEL	MINIMUM	MAXIMUM	RANGE	MEDIAN
Abnahmezeitpunkt 1	140,23	39,70	236,10	196,40	137,70
Abnahmezeitpunkt 2	115,0	86,10	213,80	127,70	111,90
Abnahmezeitpunkt 3	106,60	74,10	190,80	116,70	100,80
Δ Zeitpunkt 2 - 1	24,1	46,4	-22,3	68,7	8,9
Δ Zeitpunkt 3 - 2	-17,5	-12,0	-23,0	34,0	-16,3

Tab 7: Übersicht T3-Werte zu den Abnahmezeitpunkten und Differenzen

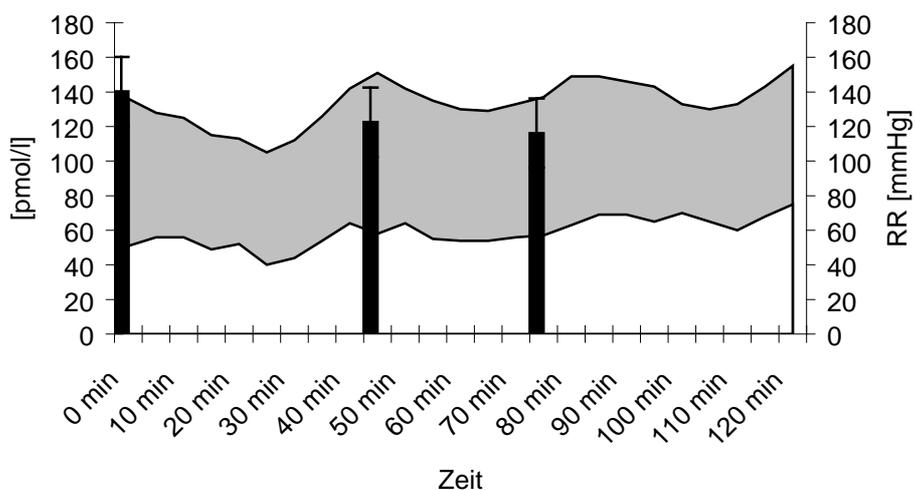


Abb. 15: T3-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt)

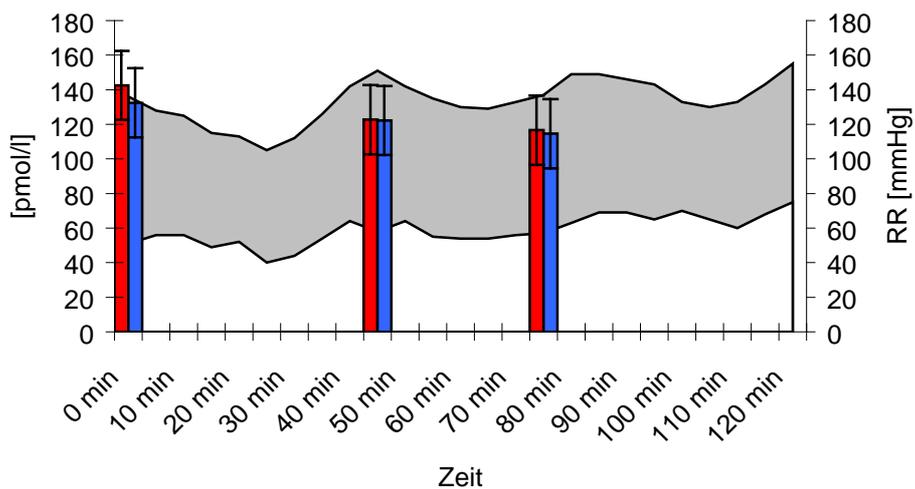


Abb. 16: T3-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmzeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Frauen (rot) und Männer (blau)

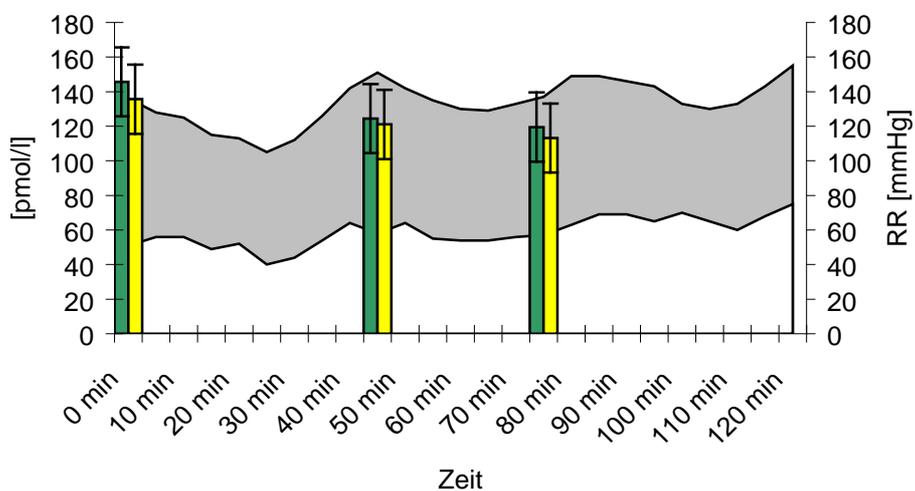


Abb. 17: T3-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmzeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); mit Halothan- (grün) und ohne Halothangabe (gelb) bei der Narkose

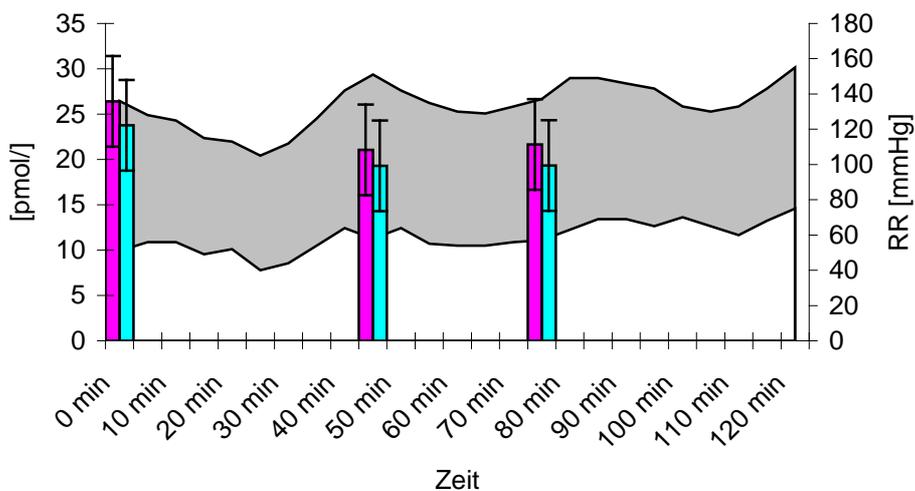


Abb. 18: T3-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmzeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt) Normotoniker (rosa) und Hypertoniker (türkis)

Korrelationen

Es konnte nachgewiesen werden, dass die verschiedenen T_3 -Werte zu den Abnahmezeitpunkten stark untereinander korrelierten. Damit konnte ein Abfall des T_3 eindeutig nachgewiesen werden (Abb.15). Auch zeigte sich ein Zusammenhang mit fT_4 (Abnahmezeitpkt. 1;2;Differenzen), TSH (Abnahmezeitpkt. 1-3;Differenzen) und reversem T_3 (Abnahmezeitpkt. 1-3), ebenfalls eine Korrelation zum TBG (Abnahmezeitpkt. 1-3). Signifikante Korrelationen bezüglich der Verwendung von Narkose-Gas (Abb.17) oder der Merkmals Hypertonie (Abb.18) ergaben sich nicht, ebenso wenig in der getrennten Untersuchung beider Geschlechter (Abb.16). Weitere Signifikanz-Prüfungen konnten keinen eindeutigen Zusammenhang mit den übrigen untersuchten Parametern nachweisen.

3.3.4 REVERSES T₃ (RT₃)

RT₃ betrug zum Abnahmezeitpunkt 1 im Mittel 0,29 pmol/l mit einem Minimum von 0,20 pmol/l und einem Maximum von 0,62 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 0,42 pmol/l mit einem Median von 0,26 pmol/l. RT₃ betrug zum Abnahmezeitpunkt 2 im Mittel 0,34 pmol/l mit einem Minimum von 0,17 pmol/l und einem Maximum von 0,90 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 0,73 pmol/l mit einem Median von 0,30 pmol/l. RT₃ betrug zum Abnahmezeitpunkt 3 im Mittel 0,39 pmol/l mit einem Minimum von 0,17 pmol/l und einem Maximum von 1,44 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 1,28 pmol/l mit einem Median von 0,36 pmol/l. Zusätzlich wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 2 und zum Abnahmezeitpunkt 1 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel 0,13 pmol/l mit einem Minimum von -0,03 pmol/l und einem Maximum von 0,28 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 0,31 pmol/l mit einem Median von 0,11 pmol/l. Ebenfalls wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 3 und zum Abnahmezeitpunkt 2 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel 0,27 pmol/l mit einem Minimum von -0,01 pmol/l und einem Maximum von 0,54 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 0,53 pmol/l mit einem Median von 0,22 pmol/l (Tab.8).

Zusammenfassend lässt sich bezüglich des rT₃ folgende Aussage machen: Im Rahmen der Studie konnte ein höchst signifikanter Anstieg des freien rT₃ nachgewiesen werden (Abb19).

	MITTEL	MINIMUM	MAXIMUM	RANGE	MEDIAN
Abnahmezeitpunkt 1	0,29	0,20	0,62	0,42	0,26
Abnahmezeitpunkt 2	0,34	0,17	0,90	0,73	0,30
Abnahmezeitpunkt 3	0,39	0,16	1,44	1,28	0,36
Δ Zeitpunkt 2 - 1	0,13	-0,03	0,28	0,31	0,11
Δ Zeitpunkt 3 - 2	0,27	-0,01	0,54	0,53	0,22

Tab 8: Übersicht rT₃-Werte zu den Abnahmezeitpunkten und Differenzen

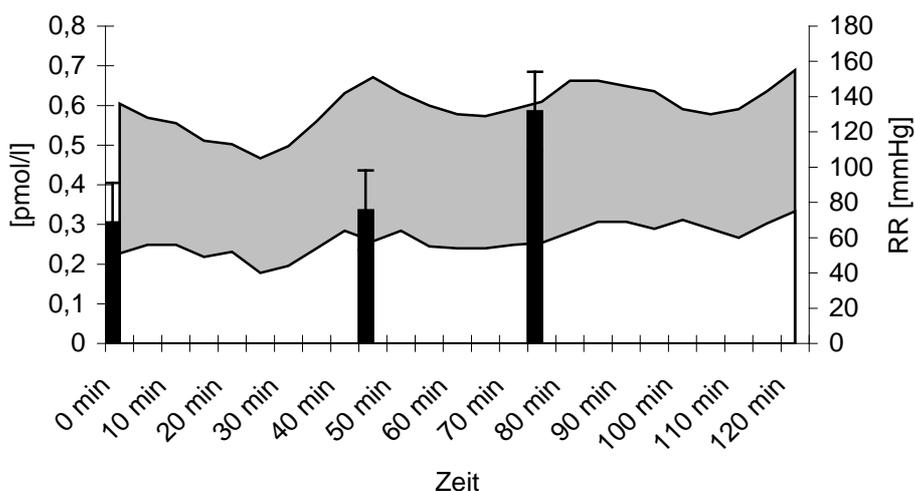


Abb. 19: rT₃-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt)

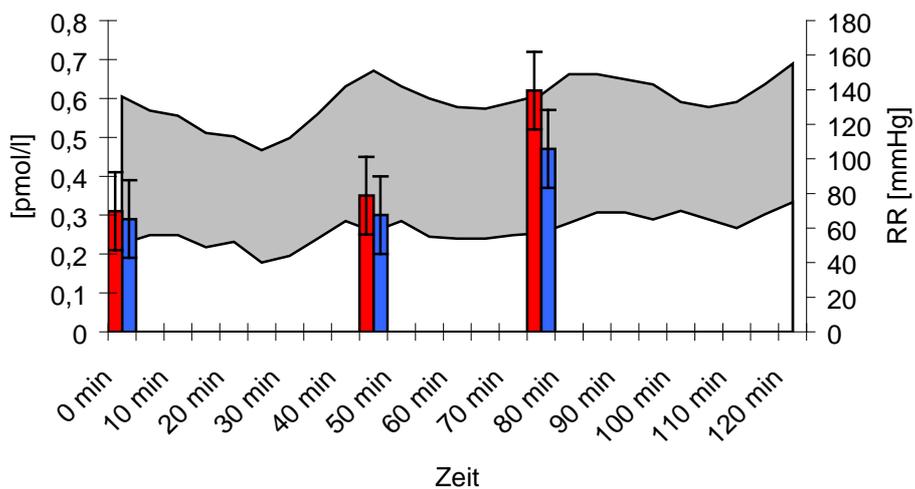


Abb. 20: rT3-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Frauen (rot) und Männern (blau)

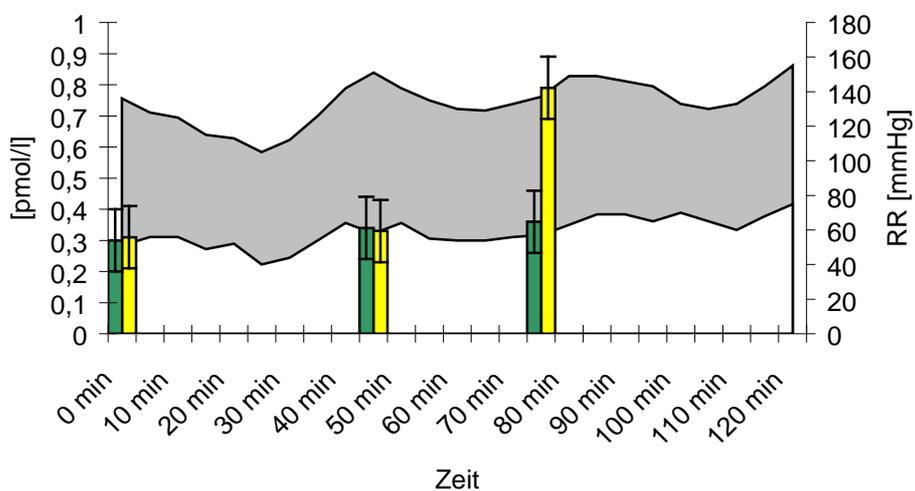


Abb. 21: rT3-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); mit Halothan- (grün) und ohne Halothangabe (gelb) bei der Narkose

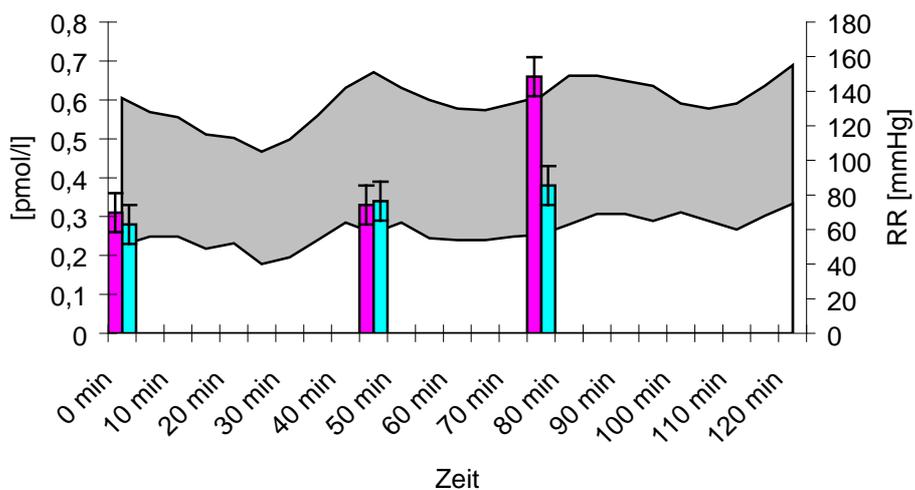


Abb. 22: rT3-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Normotoniker (rosa) und Hypertoniker (türkis)

Korrelationen

Es konnte nachgewiesen werden, dass die verschiedenen rT_3 -Werte zu den Abnahmezeitpunkten stark untereinander korrelierten. Damit konnte ein Anstieg eindeutig nachgewiesen werden (Abb.19). Auch zeigte sich ein Zusammenhang mit T_3 (Abnahmezeitpkt. 1-3; physiologisch gegenläufiges Verhalten), TSH (Abnahmezeitpkt. 1-3) und fT_4 (Abnahmezeitpkt. 2;3). Weiterhin zeigte sich eine Korrelation mit dem Merkmal Diabetes (Abnahmezeitpkt. 2;3;2-1). RT_3 korrelierte mit der maximalen Pulsfrequenz (Abnahmezeitpkt. 2), mit der maximalen Pulsfrequenzdifferenz (Abnahmezeitpkt. 2), aber auch zum minimalen diastolischen Blutdruck (Abnahmezeitpkt. 1). Signifikante Korrelationen bei der getrennten Untersuchung der Geschlechter (Abb.20) oder dem Merkmal Hypertonie (Abb.22) ergaben sich nicht. Die Verwendung von Halothan in der Narkose hat keinen signifikanten Einfluß auf den rT_3 -Spiegel (Abb.21). Weitere Signifikanz-Prüfungen konnten keinen eindeutigen Zusammenhang mit den übrigen untersuchten Parametern nachweisen.

3.3.5 THYROXIN-BINDENDEN GLOBULIN IM SERUM (TBG)

TBG betrug zum Abnahmezeitpunkt 1 im Mittel 25,72 pmol/l mit einem Minimum von 5,52 pmol/l und einem Maximum von 58,70 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 53,18 pmol/l mit einem Median von 25,11 pmol/l. TBG betrug zum Abnahmezeitpunkt 2 im Mittel 20,71 pmol/l mit einem Minimum von 5,04 pmol/l und einem Maximum von 48,21 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 43,17 pmol/l mit einem Median von 20,69 pmol/l. TBG betrug zum Abnahmezeitpunkt 3 im Mittel 20,97 pmol/l mit einem Minimum von 8,99 pmol/l und einem Maximum von 54,36 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 45,37 pmol/l mit einem Median von 18,80 pmol/l. Zusätzlich wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 2 und zum Abnahmezeitpunkt 1 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel $-4,52$ pmol/l mit einem Minimum von $-28,63$ pmol/l und einem Maximum von $22,28$ pmol/l. Damit lag die Spannweite bei $50,91$ pmol/l mit einem Median von $-4,56$ pmol/l. Ebenfalls wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 3 und zum Abnahmezeitpunkt 2 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel $-0,01$ pmol/l mit einem Minimum von $-33,01$ pmol/l und einem Maximum von $25,38$ pmol/l. Damit lag die Spannweite bei $58,39$ pmol/l mit einem Median von $-0,89$ pmol/l (Tab.9).

Zusammenfassend konnte im Rahmen der Studie nachgewiesen werden, dass es während der subtotalen Schilddrüsenresektion zu einem eindeutigen Abfall des Thyroxin-bindenden Globulins kommt (Abb.23).

	MITTEL	MINIMUM	MAXIMUM	RANGE	MEDIAN
Abnahmezeitpunkt 1	25,72	5,52	58,70	53,18	25,11
Abnahmezeitpunkt 2	20,71	5,04	48,21	43,17	20,69
Abnahmezeitpunkt 3	20,97	8,99	54,36	45,37	18,80
Δ Zeitpunkt 2 - 1	-4,52	-28,63	22,28	50,91	-4,56
Δ Zeitpunkt 3 - 2	-0,01	-33,01	25,38	58,39	-0,89

Tab 9: Übersicht TBG-Werte zu den Abnahmezeitpunkten sowie Differenzen

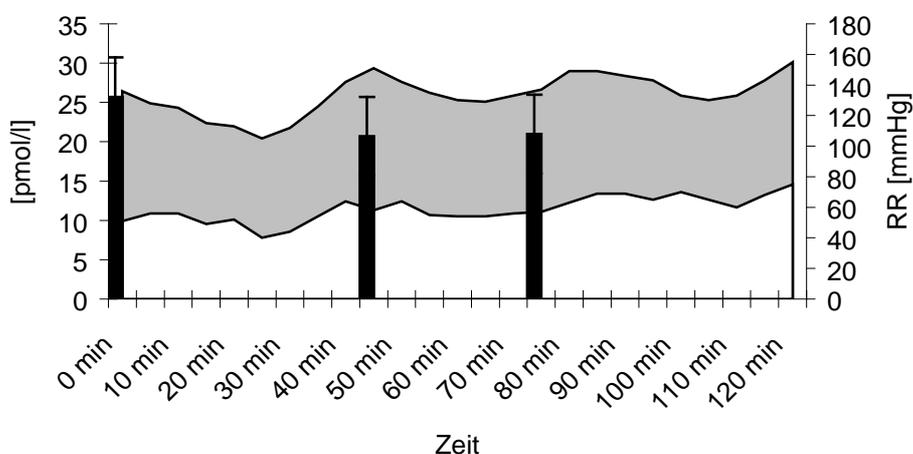


Abb. 23: TBG-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt);

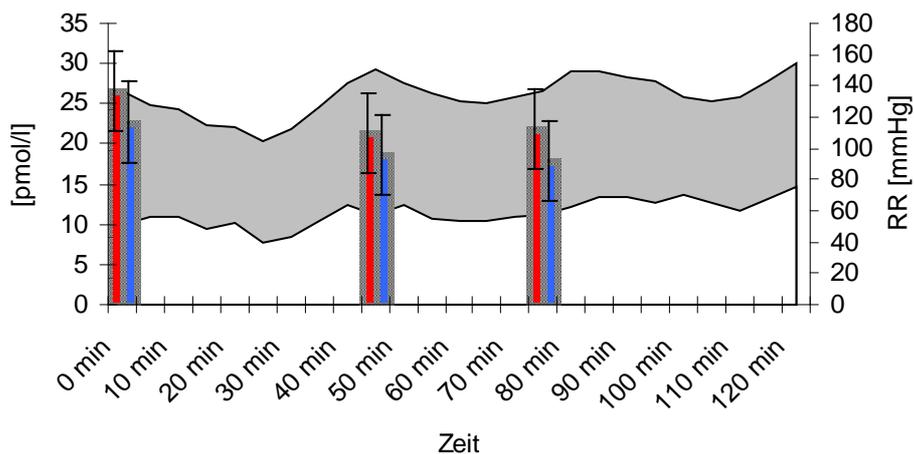


Abb. 24: TBG-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Frauen (rot) zu Männer (blau)

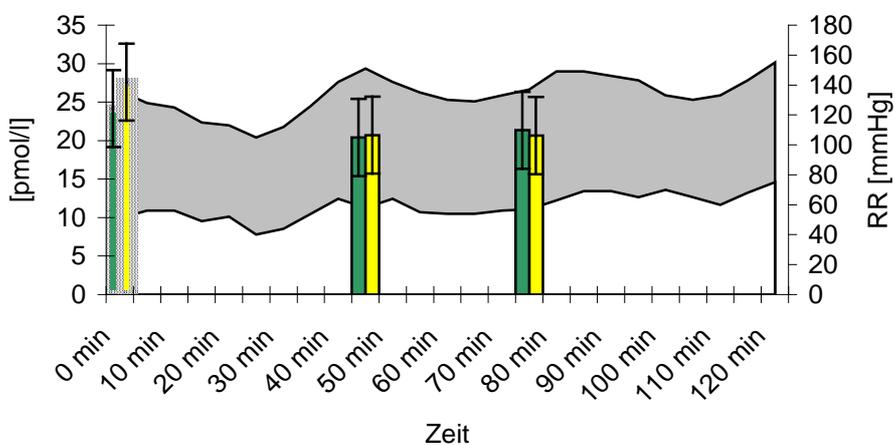


Abb. 25: TBG-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); mit Halothan- (grün) und ohne Halothangabe (gelb) bei der Narkose

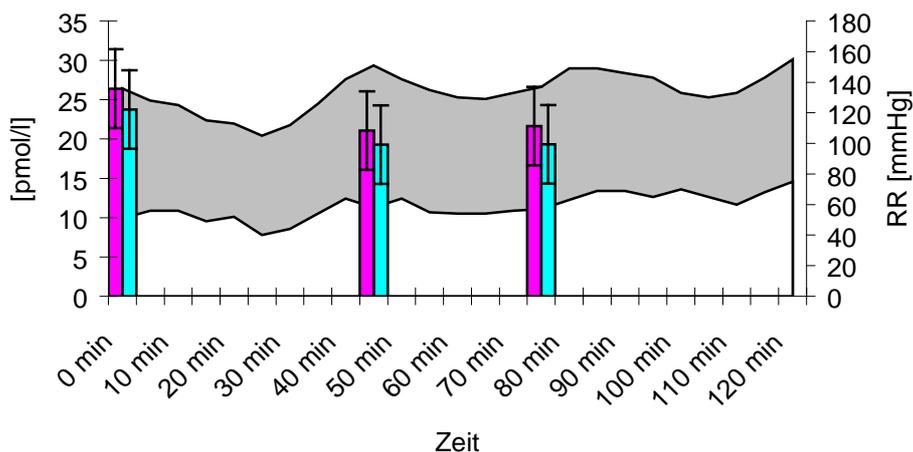


Abb. 26: TBG-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Normotoniker (rosa) und Hypertoniker (türkis)

Korrelationen

Es konnte nachgewiesen werden, dass die verschiedenen TBG-Werte zu den Abnahmezeitpunkten stark untereinander korrelierten. Damit konnte ein Abfall eindeutig nachgewiesen werden (Abb.23). Auch zeigte sich ein Zusammenhang mit T_3 (Abnahmezeitpkt. 1-3), TSH (Abnahmezeitpkt. 1) und TG (Abnahmezeitpkt. 1). Es konnte auch ein Zusammenhang mit dem maximalen systolischen Blutdruck (Abnahmezeitpkt. 1), der maximalen Pulsfrequenz (Abnahmezeitpkt. 2) und der maximalen Pulsfrequenzdifferenz (Abnahmezeitpkt. 2) nachgewiesen werden. Zu allen drei Abnahmezeitpunkten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Frauen hatten zu allen drei Abnahmezeitpunkten signifikant höhere TBG-Werte als Männer (Abb.24). Patienten ohne Halothan-Narkose hatten zum Abnahmezeitpunkt 1 signifikant höhere TBG-Werte als Patienten mit Halothan in der Narkose (Abb.25). Bezüglich des Merkmals Hypertonie konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden (Abb.26). Weitere Signifikanz-Prüfungen konnten keinen eindeutigen Zusammenhang mit den übrigen untersuchten Parametern nachweisen.

3.3.6 THYROGLOBULIN IM SERUM (TG)

TG betrug zum Abnahmezeitpunkt 1 im Mittel 92,73 pmol/l mit einem Minimum von 0,20 pmol/l und einem Maximum von 1204,5 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 1204,03 pmol/l mit einem Median von 33,60 pmol/l. TG betrug zum Abnahmezeitpunkt 2 im Mittel 291,30 pmol/l mit einem Minimum von 9,40 pmol/l und einem Maximum von 2720,80 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 2711,40 pmol/l mit einem Median von 180,80 pmol/l. TG betrug zum Abnahmezeitpunkt 3 im Mittel 307,91 pmol/l mit einem Minimum von 264,80 pmol/l und einem Maximum von 984,90 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 964,90 pmol/l mit einem Median von 264,80 pmol/l. Zusätzlich wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 2 und zum Abnahmezeitpunkt 1 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel 224,81 pmol/l mit einem Minimum von -472,70 pmol/l und einem Maximum von 2074,40 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 2547,10 pmol/l mit einem Median von 147,90 pmol/l. Ebenfalls wurde die Differenz der Werte zum Abnahmezeitpunkt 3 und zum Abnahmezeitpunkt 2 gebildet. Diese Differenz betrug im Mittel 119,69 pmol/l mit einem Minimum von -356,20 pmol/l und einem Maximum von 934,90 pmol/l. Damit lag die Spannweite bei 1290,50 pmol/l mit einem Median von 60,80 pmol/l (Tab.10).

Zusammenfassend lässt sich für das Thyreoglobulin (TG) im Rahmen der Studie feststellen, dass es zu einem höchst signifikanten Anstieg des Hormonspiegels während der drei Abnahmezeitpunkte kommt (Abb.27).

	MITTEL	MINIMUM	MAXIMUM	RANGE	MEDIAN
Abnahmezeitpunkt 1	92,73	0,20	1204,5	1204,3	33,60
Abnahmezeitpunkt 2	291,30	9,40	2720,80	2711,40	180,80
Abnahmezeitpunkt 3	307,91	264,80	984,90	964,90	264,80
Δ Zeitpunkt 2 - 1	224,81	-472,70	2074,40	2547,10	147,90
Δ Zeitpunkt 3 - 2	119,69	-356,20	934,30	1290,50	60,80

Tab 10: Übersicht TG-Werte zu den Abnahmezeitpunkten und Differenzen

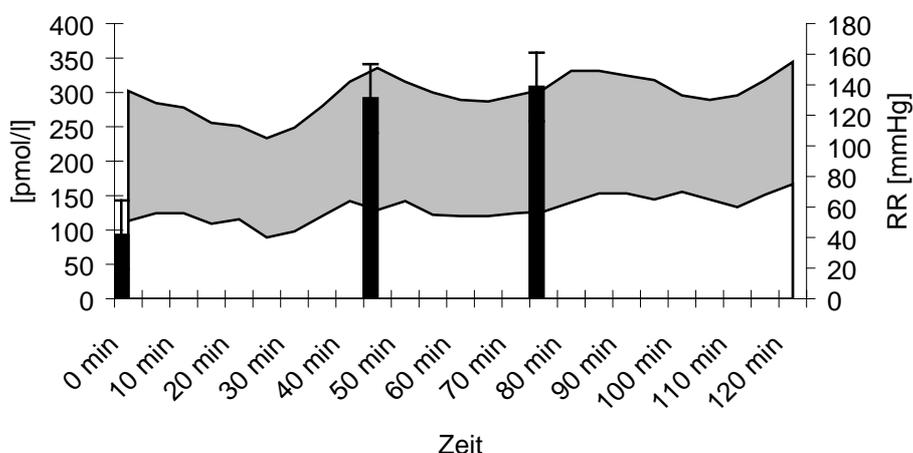


Abb. 27: TG-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt)

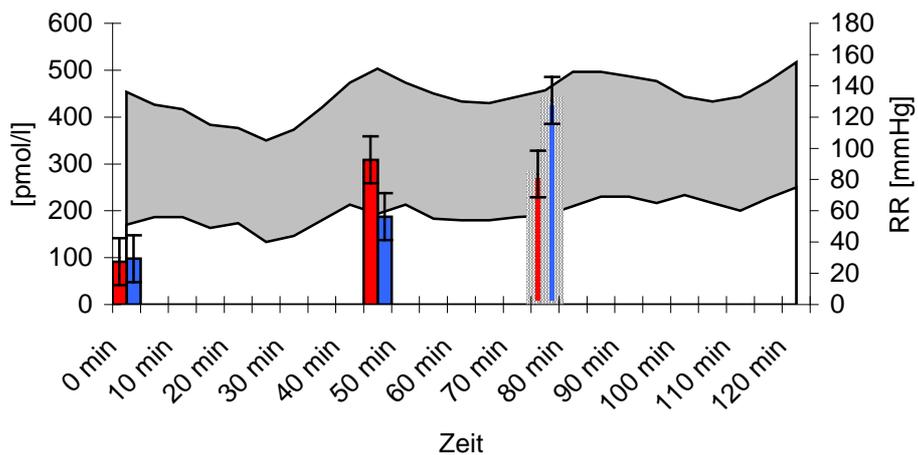


Abb. 28: TG-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Frauen (rot) und Männer (blau)

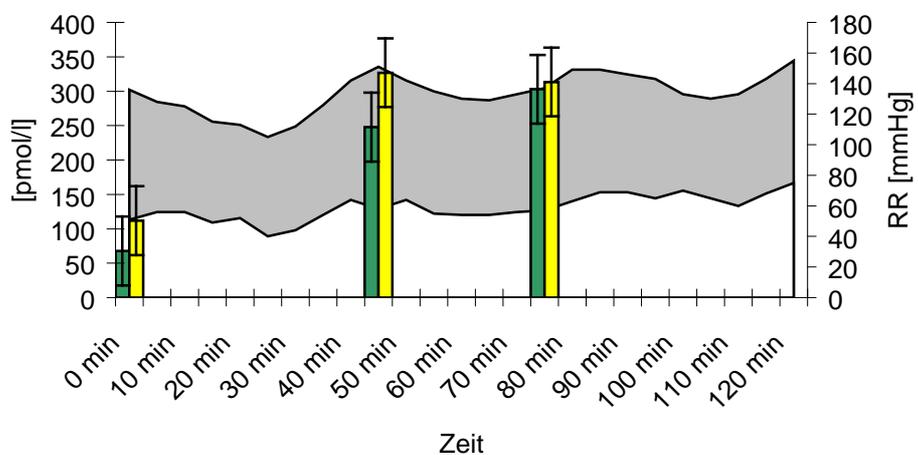


Abb. 29: TG-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt) mit Halothan- (grün) und ohne Halothangabe (gelb) bei der Narkose

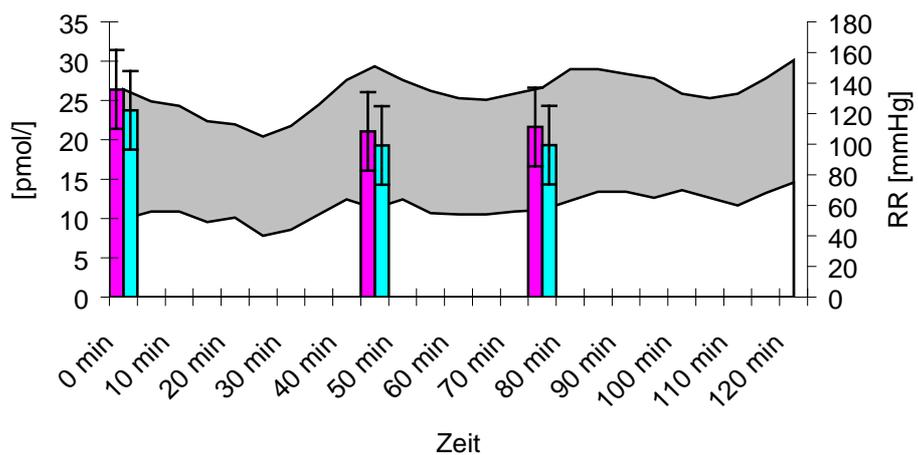


Abb. 30: TG-Konzentration im Serum zu den drei Abnahmezeitpunkten sowie RR-Werte (grau hinterlegt); Normotoniker (rosa) und Hypertoniker (türkis)

Korrelationen

Es konnte nachgewiesen werden, dass die verschiedenen TG-Werte zu den Abnahmezeitpunkten stark untereinander korrelierten. Damit konnte ein Anstieg eindeutig nachgewiesen werden (Abb.27). Auch zeigte sich ein Zusammenhang mit T₃ (Abnahmezeitpkt. 2), TBG (Abnahmezeitpkt. 2) und ebenfalls eine Korrelation mit dem Merkmal Geschlecht zum Abnahmezeitpunkt 3. Männer hatten zu diesem Zeitpunkt der Abnahme einen signifikant höheren TG-Spiegel als Frauen (Abb.28). TG korreliert mit dem maximalen systolischen Blutdruck (Abnahmezeitpkt. 1) und der maximalen Differenz des systolischen Blutdruckes (Abnahmezeitpkt. 1), jedoch nicht signifikant mit der Verwendung von Narkosegas (Abb.29) oder dem Merkmal Hypertonie (Abb.30). Weitere Signifikanzprüfungen konnten keinen eindeutigen Zusammenhang mit den übrigen untersuchten Parametern nachweisen.

4 DISKUSSION

4.1 DEMOGRAPHISCHE WERTE

Das Ziel der durchgeführten Untersuchungen bestand darin, ursächliche Zusammenhänge zwischen intraoperativ beobachteten Veränderungen im Blutdruck-/Pulsfrequenzverlauf sowie dem Hormonhaushalt der Schilddrüse nachzuweisen. Während das Verhalten von Adrenalin- und Noradrenalinspiegeln während einer Operation bereits mehrfach analysiert wurde [52,53,54,55], lag jetzt ein besonderes Augenmerk auf dem Verlauf der Schilddrüsenhormon-Parameter zu speziell definierten Abnahmezeitpunkten und ihrer Korrelation mit demographischen Werten sowie Herz- und Kreislaufveränderungen [30,39]. Die internationale Literatur zeigt hierfür leider nur sehr wenige vergleichende Veröffentlichungen auf. Das Verhalten einzelner Schilddrüsenhormone während und nach operativen Eingriffen, wurde bisher vor allem im Rahmen kleiner Patientenkollektive, bezogen auf die verwendete Narkoseform oder im Vergleich zu anderen Operationen als der Strumaresektion untersucht [15,29,47,58].

In dieser Studie ist von einem Pool von 148 Patienten ausgegangen worden. Das Alter entsprach ebenso wie das Körpergewicht der Normalverteilung. Die Mehrzahl der operierten Patienten war weiblichen Geschlechts (116/32). Morphologische Aspekte und hormonelle Dysfunktionen führten zur OP-Indikationsstellung [33,34]. Für das in der Studie mitberücksichtigte Merkmal Diabetes wurden, bezogen auf einzelne Hormone, statistisch signifikante Korrelationen nachgewiesen, die jedoch in keinen Zusammenhang mit den beobachteten Veränderungen gebracht werden konnten. Eine statistische und graphische Aufarbeitung der Beziehungen zwischen den Schilddrüsenhormonen und Diabetes mellitus konnte aufgrund der wenigen Diabetiker (6/148) im Patientenkollektiv nicht verlässlich durchgeführt werden. Gesondert ausgewertet und dargestellt wurde, bezogen auf jedes Hormon, das Merkmal Hypertonie. Etwa ein Viertel der Patienten im untersuchten Kollektiv war davon betroffen. Statistisch relevante Korrelationen zu Körpergröße oder Gewicht wurden nachgewiesen.

4.2 SCHILDDRÜSEN-HORMONE

Im Rahmen der Untersuchung konnte ein eindeutiger Anstieg von TSH nachgewiesen werden. Dieser Anstieg korreliert zu allen Abnahmezeitpunkten mit dem maximalen diastolischen und systolischen Blutdruck. Enge physiologische Verbindungen (siehe Kapitel 1.2) zu den anderen Schilddrüsenhormonen wurden bestätigt. Weiterhin konnte auch ein statistisch signifikanter Anstieg von fT4 bewiesen werden, ebenso ein Abfall von T3 (die Werte korrelierten stark zwischen den 3 Abnahmezeitpunkten und verhielten sich physiologisch gegenläufig zum biologisch inaktiven rT3), ein Abfall von TBG sowie ein deutlicher Anstieg von TG. Dieses deckt sich weitgehend mit den Untersuchungen von

Shigemasa, Toshiaki *et al* aus dem Jahre 1988 [47], Gemenjager *et al* von 1976 [56] und Spagarino, Pivano *et al* von 1990 [58].

Shigemasa untersuchte bei 10 Patienten die Werte von TG, T₄, fT₄, T₃ und TSH während einer partiellen Thyreoidektomie aufgrund einer blanden Struma multinodosa – im Vergleich zu 10 Patienten mit einer Cholezystektomie. Bei allen wurde die gleiche Narkoseform gewählt. Für die Hormone TG, T₄, fT₄ und T₃ wurde bei den Struma-Patienten ein signifikanter Anstieg im Serum nachgewiesen. Lediglich beim TSH kam es zu einem Abfall. Spagarino, Pivano *et al* konnten 1990 zeigen, dass sich die Hormonspiegel von T₃, T₄ und TSH bei urologischen Eingriffen und unter operationsbedingtem Stress deutlich ansteigend veränderten. Das volatile Anästhetikum (Isofluran) hatte darauf keinen Einfluß

Möglicherweise bedingt der fT₄-Anstieg alleine, oder im Zusammenspiel mit den Katecholaminen den Blutdruckanstieg im Verlauf der Operation. Eine statistisch signifikante Korrelation konnte hierfür aufgezeigt werden. Der T₃-Rückgang könnte am ehesten durch das operationstechnische Vorgehen erklärbar sein. T₃ ist deutlich stoffwechselaktiver als T₄. Es entsteht bekanntermaßen bei der 5`-Dejodierung aus T₄. Eine kürzere Halbwertszeit und die niedrigere Affinität zu den Bindungshormonen könnte eine höhere Verfügbarkeit im Aggressionsstoffwechsel der Operation hervorrufen. Dadurch könnten Blutdruck und Herzfrequenz, kurzfristig und unabhängig von den Katecholaminen, steigend beeinflusst werden. Ähnliche Verläufe haben Gottardis, Mutz *et al* in ihrer Studie von 1987 bereits beschrieben. Untersucht wurden Hormonveränderungen (T₃ und T₄) bei 21 aus einem Struma-Endemiegebiet kommenden Patienten die elektiv orthopädisch operiert wurden. Präoperativ gab es keine Hinweise auf eine Hyper-/Hypothyreose. Die im Serum gemessenen Hormone T₃ und T₄ zeigten ähnliche Verläufe wie in dieser Studie.

Korrelationen zu dem Merkmal Hypertonie sind vermutlich über den Operationsverlauf hinweg narkosebedingt, weniger durch die Hormone selbst ausgelöst. Eine vergleichende Gegenüberstellung zwischen Normo- und Hypertonikern wurde im Rahmen der Untersuchung durchgeführt. Es zeigte sich, dass Hypertoniker während der Operation zu allen drei Abnahmezeitpunkten deutlich höhere fT₄-Werte aufwiesen als Normotoniker.

Der während der Operation beobachtete deutliche TG-Anstieg könnte möglicherweise auf eine gestörte Zellmorphologie zurückzuführen sein. Vorstellbar wäre in diesem Zusammenhang eine durch den Eingriff bedingte Schädigung der Schilddrüsenzellen. Follikelwände beziehungsweise Interzellulärspalten werden durch erhöhten Druck oder mechanische Schädigung durchlässig. Im Follikellumen synthetisiertes TG gelangt durch die Zerstörung der Zellmembran in die Blutbahn. Erkrankungen wie zum Beispiel der M. Basedow oder Thyreoiden können auf eine vergleichbare Art der Membranveränderung zu erhöhten Thyreoglobulinwerten im Serum führen. Auch Pfannenstiel und Saller beschreiben in ihrem Buch (1991) einem ähnlichen Mechanismus. Statistisch relevante Korrelationen

bestehen zwischen TBG und TG. Der Abfall des TBG erklärt sich wahrscheinlich als physiologische Reaktion, ausgelöst durch das Besetzen von Hormonbindungsvalenzen am Protein im Verlauf der Operation. Je länger das Operationsgeschehen andauert, desto niedriger wird der TBG-Spiegel und umso größer wird der Adrenalin-/Noradrenalineinfluß auf den Blutdruck. Bestehende Korrelationen zur Herzfrequenz (max. Pulsfrequenz und Pulsfrequenzdifferenz) könnten sich daher weniger aus den Veränderungen des Serum-TBG-Spiegels erklären, als vielmehr durch die Narkosetiefe und Orthostase.

Kontrovers zu diesen Beobachtungen steht eine Veröffentlichung aus dem Jahre 2001, in der Nishiyama, Kitahara und Natsume [57] bei einem einzigen Patienten während einer subtotalen Schilddrüsen-Resektion mit begleitender intraoperativer maligner Hyperthermie, einen normalen Schilddrüsenhormon-Spiegel bestimmt haben. Der 31jährige männliche Patient bildete nach einer Stunde Anästhesiedauer schrittweise die klinischen Zeichen einer malignen Hyperthermie aus. Diese wurde mit Propanolol und Cortison, später Dantrolene anbehandelt. Die während des Geschehens bestimmten Schilddrüsenhormone befanden sich im Normbereich. Das Ausbleiben von Veränderungen im Schilddrüsen-Hormonspiegel konnte bei den Patienten (ohne maligne Hyperthermie) in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

Es konnte im Rahmen der Untersuchung gezeigt werden, dass Frauen zu allen 3 Abnahmezeitpunkten signifikant höhere TBG-Werte hatten als Männer. Hierbei könnte als Erklärung ein vorbekanntes Phänomen ursächlich sein, wo nach ein höherer Spiegel an Östrogenen auch mit einem höheren TBG-Spiegel vergesellschaftet ist. Der erhöhte Östrogenspiegel induziert eine Mehrproduktion und eine verstärkte, seinen Abbau verzögernde Glykosilierung des hepatisch gebildeten TBG. Demgegenüber wirken Androgene erniedrigend auf den TBG-Spiegel. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten sich beim TSH-Abnahmezeitpunkt 1 (hier hatten die Männer deutlich höhere Werte als die Frauen) und dem TG zum Abnahmezeitpunkt 3 (auch hier hatten Männer deutlich höhere Werte als Frauen). Ein Zusammenhang mit der Verwendung von Narkosegas (Halothan) oder den Merkmalen Hypertonie und Diabetes konnte diesbezüglich nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise spielen genetische Faktoren oder Stress eine entscheidende Rolle.

Die zusätzliche Verwendung des Narkosegases Halothan hatte keine statistisch signifikanten Einflüsse auf die Schilddrüsen-Hormonspiegel. Es gab lediglich zwei signifikante Korrelationen. Diese waren zum Abnahmezeitpunkt 3 für das Hormon fT4 zu verzeichnen, hier hatten Patienten mit Halothan-Narkose deutlich höhere fT4-Werte als Patienten ohne Halothan-Narkose und zum Abnahmezeitpunkt 1 für das TBG. Patienten ohne Halothan-Narkose hatten hier deutlich höhere TBG-Werte als Patienten mit Halothan-Narkose. In wie weit das Halothan als Vertreter der volatilen Anästhetika einen speziellen

Einfluss auf diverse Hormonspiegel hat, ist nicht bekannt. Bezogen auf die Untersuchung der Schilddrüsenhormone, hatte die Verwendung oder nicht-Verwendung des Narkosegases zu keinerlei signifikanter Beeinflussung des Blutdruck-Kurven-Verlaufs geführt.

Zusammenfassend und mit Blick auf die beobachteten Kreislaufveränderungen, ließen sich die allgemein hin bekannten Beziehungen und Kausalitäten zwischen den Merkmalen Größe, Gewicht, Hypertonie und der Kreislaufparameter Frequenz und Blutdruck belegen. Auch spezifisch unerwünschte Wirkungen der Narkotika wurden bestätigt [39]. Die stressinduzierten Effekte, insbesondere im Hinblick auf die verwendeten Narkotika, konnten eindeutig nachgewiesen werden [39]. Den jeweiligen untersuchten Kreislaufparametern wurden zwar im einzelnen Verbindungen zu den Schilddrüsenhormonen nachgewiesen [18], es fehlten jedoch eindeutige Hinweise auf spezifische Effekte, die eine klare richtungsweisende Tendenz hätten erkennen lassen. Abschließend kann demzufolge herausgestellt werden, daß die Schilddrüse bzw. die Veränderungen im Schilddrüsenhormon-Haushalt für die während der Operation beobachteten Kreislaufschwankungen nicht verantwortlich sind.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 WERTUNG

Bezugnehmend auf die in der Einleitung der Arbeit gestellten Fragen (Kapitel 1) können nach Auswertung aller Ergebnisse folgende Antworten gegeben werden:

5.2 SCHILDDRÜSENHORMONE - ANTWORT ZU FRAGE 1

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich nicht nachweisen, dass die Schilddrüse als Organ im Sinne einer hormonellen Interaktion für die intraoperativen kardiogenen und vasogenen Vorgänge verantwortlich ist.

Es kam während der Operation zu einer deutlichen Zunahme des Thyreoglobulins (TG) im Serum. Das thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) erfuhr zunächst einen Anstieg, um dann zum Abnahmezeitpunkt 3 hin wieder leicht abzufallen. Freies T_4 (fT_4) stieg zwischen den Abnahmezeitpunkten 1 und 2 leicht an, um dann etwa auf dem gleichen Niveau zu bleiben. Für Trijodthyronin (T_3) hingegen kommt es zwischen allen drei Zeitpunkten zu einem kontinuierlichen Abfall der Werte. Reverses T_3 (rT_3) verhielt sich völlig gegenläufig zu T_3 (physiologisch) und stieg über den gesamten Zeitraum hinweg stetig an. Abschließend ergab sich für das Thyroxin-bindende Globulin (TBG) zunächst ein verstärkter Abfall zwischen den Abnahmezeitpunkten 1 und 2, dann ein Verbleiben auf einem erniedrigten Niveau zum Zeitpunkt 3.

Das von den Thyreozyten synthetisierte und vor allem im Follikellumen vorkommende Thyreoglobulin (TG) erfuhr, wie im Rahmen der Untersuchung festgestellt wurde, während der Operation einen deutlichen Serumanstieg. Unter Normalbedingungen gelangt über die intakte basale Zellmembran lediglich eine kleine Menge TG in die Blutbahn. Eine Erhöhung des Serum-TG-Spiegels steht damit möglicherweise in einem direkten Zusammenhang mit einer gestörten Morphologie der Zelle. Durch die mechanische Manipulation an der Schilddrüse während der Operation könnte die Integrität der einzelnen Zelle soweit gestört werden, dass über Interzellulärspalten und Unterbrechungen der Follikelwand eine erhebliche Menge TG freigesetzt wird. Dieses wird in ähnlicher Weise in einer Veröffentlichung von Pfannenstiel und Saller [31] beschrieben. Somit ist das deutliche Ansteigen von TG während der Operation vermutlich ein von den physiologischen Abläufen unabhängiges Ereignis.

Im weiteren Verlauf des operativen Eingriffs, kommt es wahrscheinlich durch die sukzessive Unterbindung der die Schilddrüse versorgenden Gefäßstrukturen und dem gesteigerten Bedarf des Hormons in den Zielzellen, zu einem deutlichen Abfall des Serum-Trijodthyronins (T_3). Dieser Abfall wird durch das zentrale Regulationsorgan des Schilddrüsenstoffwechsels, die Hypophyse, registriert. Entsprechend wird regulativ eine

vermehrte Sekretion des Thyreoideastimmulierenden Hormons (TSH) eingeleitet. Die durch die Gefäßunterbindung und den Verbrauch hervorgerufene T_3 -Erniedrigung, führt möglicherweise andererseits jedoch auch zu einem Anstieg von fT_4 . Freies T_4 besitzt darüber hinaus auch einen höheren extrathyreoidalen Pool (500μ) als Trijodthyronin (100μ). Das vermehrt im Serum vorkommende fT_4 könnte nun freie Valenzen am Thyroxinbindenden Globulin (TBG) besetzen, beziehungsweise in die Zellen transportiert werden um dort als Prohormon für T_3 zur Verfügung zu stehen. Das TBG reagiert im Verlauf der Operation auf die Veränderungen im Hormonspiegel mit einem Abfall. Abschließend läßt sich der deutliche Anstieg von rT_3 als ein rein physiologischer Gegenregulationsmechanismus zum T_3 -Abfall deuten. rT_3 wird extrathyreoidal konvertiert (5-Dejodierung) und verhält sich gegenläufig zum T_3 . Es ist biologisch inaktiv.

5.3 OPERATIONSTECHNISCHES VORGEHEN – ANTWORT ZU FRAGE 2

Dem operativen Ablauf der subtotalen Strumaresektion liegt im Falle der Untersuchung der im Katholischen Krankenhaus übliche Standard zugrunde (siehe Kapitel 2.5).

Darüber hinaus bleibt jedoch auch hier ein Freiraum für den Operateur, der sich in der Lagerungstechnik und auch in der Operationserfahrung (messbar in der durchschnittlichen OP-Dauer) widerspiegelt. Somit hat dieser Parameter einen unmittelbaren Einfluß auf den Verlauf der Operation und die physiologischen Reaktionen des Körpers. Im Rahmen der Untersuchung wurden statistische Daten sowohl über die Operateure wie auch die der Anästhesisten gesammelt. Bedingt durch die notwendige Unterteilung in Subgruppen konnten jedoch aufgrund der damit verringerten jeweiligen Patientenzahlen in den Gruppen keine statistischen Aussagen getroffen werden.

5.4 EMPFEHLUNGEN – ANTWORT ZU FRAGE 3

Für die Praxis können daher aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse folgende Empfehlungen gegeben werden:

Die präoperative Gabe von z.B. Betablockern oder Antihypertensiva ist bei bestimmten Patienten zu empfehlen. Auch sollte die Benutzung möglichst kreislaufneutraler Narkotika, insbesondere der kreislaufschonende Umgang mit Thiopental und Propofol, die Vermeidung einer Induktion nur mit Etomidat und Succinyl, sowie der sparsame Umgang mit Muskelrelaxantien in der Phase der Narkoseinduktion im Vordergrund stehen. Diese sollten langsam und fraktioniert, idealerweise unter Einsatz des Relaxometers, gegeben werden. Darüber hinaus sollte man den Patienten eine ausreichend lange Adaptationszeit an die physiologisch veränderte Situation geben (ca. 15 Minuten), bis ein Aufrichten des Oberkörpers erfolgen kann. Eine allzu großzügige Volumensubstitution zur Vermeidung der intravasalen Flüssigkeitsverschiebung in der Einleitungsphase muß eher zurückhaltend beurteilt werden. Die physiologischen Kompensationsmechanismen, insbesondere endogene Katecholaminausschüttung und Herzzeitvolumen-Steigerung, können zu einem

überproportionalen Anstieg der Blutdruckwerte führen. Dies wiederum kann intraoperativ lokale Haemorrhagien hervorrufen, die damit noch zusätzlich das Eingriffsrisiko erhöhen. Zur Abschwächung dieser Effekte sollten Flüssigkeitsdefizite, bedingt durch die erforderliche präoperative Nüchternheit, mit einer Flüssigkeitssubstitution präoperativ auf Station oder vor Beginn der Narkoseinduktion ausgeglichen sein [30].

Die Lagerung des Patienten sollte so modifiziert werden, dass möglichst wenig intravasales Volumen verschoben wird. Das würde entweder eine möglichst flache Gesamtkörperlagerung bedeuten oder die stufenweise Aufrichtung des Oberkörpers, um eine orthostatische Dysregulation zu vermeiden. Auch aus diesem Grund ist eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution vor der Narkoseinduktion als risikomindernd anzusehen.

5.5 KURZZUSAMMENFASSUNG

Die dokumentierten Herzfrequenz- und Blutdruckschwankungen waren kausal multifaktoriell bedingt. Hauptsächlich der Lagerungswechsel von liegender Position in halbsitzende Position, insbesondere in Verbindung mit vasopressorischen Anästhetika, scheinen für die Blutdruckschwankungen ursächlich zu sein. Damit konnte in der Untersuchung nachgewiesen werden, dass eine Veränderung der Lage des narkotisierten Patienten in Richtung sitzende Position Kreislaufdepressionen induziert. Schilddrüsenhormone konnten als Verursacher hierfür nicht nachgewiesen werden. Die Effekte der Herzfrequenzänderungen waren einerseits Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Zirkulation in dieser initialen Semiorthostasesituation, andererseits auch stressinduziert. Deshalb sind hier frühe Akzeleration von späteren zu differenzieren. Schilddrüsenhormone konnten auch hier als Verursacher nicht nachgewiesen werden. Die wesentlichen spezifischen unerwünschten Wirkungen der verwendeten Narkotika konnten nachgewiesen werden. Die Ursache der Kreislaufveränderungen waren nach Auswertung der Studienergebnisse die Lagerungsart in halbsitzender Position, insbesondere unter Narkotikaeinfluss, sowie stressinduzierte mittelbare und unmittelbare Folgen des Eingriffs.

6 SUMMARY

The Question of our examination was to show, if hormones of the goiter or anaesthetics are responsible for blood-pressure and heart-frequency alterations which were observed in patients, which underwent a subtotal Thyroidectomy. Therefore we did an examination in 148 patients (N=148) of the St. Josefs-Hospital in Gießen/Germany. Blood samples were taken before, during and after the Thyroidectomy. The blood samples were examined on Adrenalin, Noradrenalin, T3, T4, TSH, TBG, TG and rT3. Blood-pressure and heart-frequency were measured as well.

The registered variations of heart-frequency and blood-pressure were influenced by many different aspects. Especially changing patients position (recumbent – seated) in combination with vasoconstrictive anaesthetics, seems to be responsible for the changes of the blood-pressure curve. In our examination was demonstrated, that a change of patients position during the operation (recumbent – seated), will provoke a depression of systemic circulation.

Hormones of the goiter are not responsible for these changes. The effects of the changes in heart-frequency have been on the one hand a mechanism of compensation to save a sufficient orthostatic situation at the beginning of the operation, on the other hand a condition of stress. It is necessary to differentiate among early and late accelerations.

It was not possible to prove hormones of the goiter to be liable for any of these changes. The well known sideeffects of the anaesthetics were shown. The reasons of the orthostatic changes are, after screening all results of the examination, at first patients position during the operation, especially under influence of anaesthetics, and as well stress itself induced by the operation.

7 LITERATUR

1. Aeschimann, S., Kopp, P.A., Kimura, E.T., Morphological and functional polymorphism within clonal thyroid nodules, *Journal Clin. Endocrinol.*, 1993
2. Baskin, H.J., Effect of postoperative sup (131) treatment on thyroglobulin measurements in the follow up of patients with thyroid cancer, *Thyroid*, 1994
3. Brown, R.T., Lakshmanan, M.C., Bancroft, M. C, Polinsky, R., Changes in blood pressure and plasma noradrenalin in short-term hypothyroidism, *Clinical Neuroscience Branch, Bethesda*, 6/1989
4. Buddecke, E., *Pathobiochemie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, de Gruyter, Berlin, 9. Auflage, 1994
5. Clark, O.H., Total thyroidectomy – the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer, *Ann. Surg.*, 1982
6. Cooper, D.S., Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves` disease, *Endocrinol. Metab. Clin. North America*, 1998
7. Dai, G., Levy, O., Carrasco, N., Cloning and characterization of the thyroid iodide Transporter, *Nature* 379, S. 458-460, 1996
8. Demeter, J.G., Jong, S.A.de, Lawrence, A.M., Paloyan, E., Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome, *Surgery*, 1991
9. Dralle, H., Gimm, O., Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom, *Der Chirurg*, 1996

10. Dralle, H., Gimm, O., Simon, D., Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma : German and Austrian experience, *World J. Surgery* , 1998
11. Eggo, M.C., Sheppard, M.C., Autocrine growth factors produced in the thyroid, *Mol. Cell Endocrinol.*, 1994
12. Fommei, E., Iervasi, G., The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* May 2002
13. Forth, W., Hentschler, D., Rummel, W., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag, 8. Auflage, 2001
14. Gärtner, R., Dugrillon, A., Vom Jodmangel zur Struma – Pathophysiologie der Jodmangelstruma, *Internist*, 1998
15. Gottardis, M., Mutz, N., et al., Das Verhalten der freien Thyroxin- und Trijodthyronin-Serumkonzentrationen nach kurzandauernden balancierten Inhalationsnarkosen *Anaesthesist*, 36: 132-136, 1987
16. Greene, J.N., Subacute thyroiditis, *Am. Journal Med.*, 1971
17. Grünwald, F., Menzel, C., Fimmers, r., Zanova, P.O., Biersack, H.J., Prognostic value of thyroglobulin after thyroidectomy before ablative radioiodine therapy in thyroid cancer, *Journal of nuclear medicine* 37, 1996
18. Hintze, G., Braverman, L. E., et al., The Effect of Surgical Stress on the in Vitro Metabolism of Thyroxine by Rat Liver, Kidney, and Brain, *Endocrinology* Vol. 128 No.1, 1991
19. Hormann, R., *Schilddrüsenerkrankungen*, Blachwell Wissenschaftsverlag, Berlin, 2. Auflage, 1998

20. Joseph, K., Quantifizierte Schilddrüsenszintigraphie , Der Nuklearmediziner 18, 1995
21. Kobayashi, T., Asakawa, H., Umeshita, K., Takeda, T., Maruyama, H., Matsuzuka, F., Monden, M., Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid, Head Neck, 1996
22. Köbberling, J., Hintze, G., Differentialindikation zur Schilddrüsenoperation, Der Chirurg, Sept. 1999
23. Kresnik, E., Gallowitsch, H.J., Mikosch, P.M., Gomez, I., Lind, P., Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area, J. Nucl. Med. 38, 1997
24. Lanz, T. von, Wachsmuth, W., Praktische Anatomie, Schilddrüse, Bd I/2, Springer Berlin/ Göttingen/ Heidelberg, 1955
25. Larsen, R., Anästhesie, Urban & Schwarzenberg, München, 6. Auflage, 1999
26. Löffler, G., Petrides, P. E., Biochemie und Pathobiochemie, Springer, Berlin, 6. Auflage, 1998
27. McIver, B., Morris, J.C., The pathogenesis of Graves` disease , Endocrinol. Metab. Clin. North America, 1998
28. Von zur Mühlen, A., Pfannenstiel, R., Siegenthaler, W., Schilddrüsenkrankheiten, Sonderdruck aus Der Internist, 29: 521-585, 1988
29. Noreng, M.F., Jensen, P., et al., Per- and postoperative changes in the concentration of serum thyrotropin under general anaesthesia, compared to general anaesthesia with epidural analgesia, Acta Anaesthesiol. Scand., 31: 292-294, 1987
30. Pappert, D., Roissant, R., Streich, R., Anästhesie und Schilddrüse, Anästhesiologie und Intensivmedizin, 36/12, 1995

31. Pfannenstiel, P., Saller, B., Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie, Berliner medizinische Verlagsanstalt GmbH, Berlin, 2. Auflage, 1991
32. Rappaport, B. Pathophysiology of Hashimoto`s thyroiditis and hypothyroidism, Ann. Rev. Med., 1992
33. Raue, F., Kotzerke, J., Reinwein, D., German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group, Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma : evaluation of 741 patients from the German medullary thyroid carcinoma register, J. Clin. Invest., 1993
34. Reinwein, D., Benker, G., Alexander, W.D., Lazarus, J.H., European multicenter study group of antithyroid drug treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves`disease therapy, Journal Clin Endocrinol Metab. 1993
35. Röher, H.D., Simon, D., Witte, J., Goretzki, P., Principals of limited or radical surgery for differentiated thyroid cancer, Thyroidology, 1994
36. Rohen, J. W., Lütjen-Drecoll, E., Funktionelle Anatomie des Menschen, Lehrbuch der makroskopischen Anatomie nach funktionellen Gesichtspunkten, Schattauer Verlag, 10. Auflage, 2001
37. Rohen, J.W., Topographische Anatomie Lehrbuch mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Aspekte und der bildgebenden Verfahren, Schattauer Verlag, 10. Auflage, 2000
38. Rothmund, M., Endokrine Chirurgie, Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg/ NewYork, 1. Auflage, 2000
39. Rucker, G., Intraoperative Verlaufsbestimmung der Catecholamine und Kreislaufparameter bei elektiven subtotalen Strumektomien, Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen 2007.

40. Saegesser, M., Denecke, H., Reichart, B., Spezielle chirurgische Therapie, Verlag Huber, Bern, 11. Auflage, 1996
41. Saleh, A., Santen, R., Malms, J., Feldkamp, J., Fürst, G., Scherbaum, W.A., Mödder, U., B-Mode-Sonographie und moderne dopplersonographische Methoden bei Krankheiten der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen, Radiologie, 1998
42. Scherbaum, W.A., Paschke, R., Bedeutung der Schilddrüsenantikörper für Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Schilddrüsenerkrankungen, Internist, 1995
43. Schmidt, R. F., Thews, G. , Lang, F., Physiologie des Menschen, Springer Verlag, Berlin, 28. Auflage, 2000
44. Schmutzler, C., Koehle, J., Implications of the molecular characterization of the Sodium-iodide symporter (NIS), Exp. Clin. Endocrinol Diabetes 106, S1-10, 1998
45. Scholefield, J.H., Quayle, A.R., Harris, S.C., Talbot, CH., Primary lymphoma of the thyroid, the association with Hashimoto`s thyroiditis, European Journal Surg. Oncol., 1992
46. Schumpelick, V., Bleese, N. M., Mommsen, U., Chirurgie, Thieme, Stuttgart, 4.Auflage, 1999
47. Shigemasa, Toshiaki et al., Sequential Changes in Serum Thyroglobulin, Triiodothyronine and Thyroxine Following Partial Thyroidectomy for Nontoxic Nodular Goiter, Metaboilsm, Vol 37, No. 7, 1988
48. Studer, H., Derwahl, M., Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia – a changing concept: review focused on the thyroid gland, Endocrinological Review, 1995
49. Tan, R.K., Finley, R.K., Driscoll, D., Bakamjian, V., Hicks, W.L., Shedd, D.P., Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience, Head Neck, 1995

50. Wang, C., Crapo, L.M., The epidemiology of thyroid disease and implications for Screening, *Endocrinol Metab. North America*, S.189-218, 1997
51. Ziegler, R., Pickardt, C.R., Willig, R.P., *Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie*, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1993
52. Rostrup, M., Myre, K., Buanes, T. et al, Plasma catecholamines and haemodynamic changes during pneumoperitoneum, *Acta Anaesthesiol. Scand*, 03/1998
53. Syed, AA., Wheatley, HA., Badminton, MN. et al, Urinary catecholamines and metabolites in the immediate postoperative period following major surgery, *J. Clin. Pathol. (England)*, 05/2004
54. Barry, MC., Hendriks, JM., Alberts, G. et al, Comparison of catecholamin hormone release in patients undergoing carotid artery stenting or carotid endarterectomy, *J. Endovasc. Ther. (United States)*, 6/2004
55. Sanetz, W., Metzler, H., Gries, M., Porta, S., Sadjak, A., Supanz, S., Juan, H., Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients, *Eur. J. Clin. Invest.*, 7/1999
56. Gemsenjager, E., Studies on thyroid function by means of TRH tests in simple goiter before and after strumectomy, *Schweiz. Med. Wochenschrift*, 8/1976
57. Nishiyama, K., Kitahara, A., Natsuma, H., Malignant hyperthermia in an patient with Graves disease during subtotal thyroidectomy, *Endocr. Journal*, 4/2001
58. Spagarino, E., Pivano, P., Fanton, G., Manfreda, G., Tagliabo, A., Ghiron, P., Michelone, G., Lanza, E. Changes in the plasma levels of T3, T4 and TSH during surgical stress and anaesthesia with isoflurane, *Minerva Med*, 3/1990
59. Herstellergebrauchsanweisungen der verwendeten Test-Kits.

8 ANHANG

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
adr.1	Adrenalin Zeitpunkt 1
adr.2	Adrenalin Zeitpunkt 2
adr.3	Adrenalin Zeitpunkt 3
adr2m1	Differenz Adrenalin Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1
adr3m2	Differenz Adrenalin Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 2
dhb	DHB
diabetes	Diabetes
dormicum	Midazolamgabe
etomidat	Etomidatgabe
fentagew	Fentanyl pro Gewicht
fentanyl	Fentanylgabe
ft4__1	Freies T 4 Zeitpunkt 1
ft4__2	Freies T 4 Zeitpunkt 2
ft4__2m1	Differenz Freies T4 Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1
ft4__3	Freies T 4 Zeitpunkt 3
ft4__3m1	Differenz Freies T4 Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 1
ft4__3m2	Differenz Freies T4 Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 2
gas	Volatile Narkotika-Gabe
geschl	Geschlecht
gewicht	Gewicht
groesse	Größe
hyperton	Hypertonus
maxdia	Maximaler diastolischer Blutdruck
maxpuls	Maximale Pulsfrequenz
maxsys	Maximaler systolischer Blutdruck
mindia	Minimaler diastolischer Blutdruck
minpuls	Minimale Pulsfrequenz
minsyst	Minimaler systolischer Blutdruck
mxdidias	Maximale Differenz des diastolischen Blutdruckes
mxdipluls	Maximale Differenz der Pulsfrequenz
mxdisys	Maximale Differenz des systolischen Blutdruckes
na_1	Noradrenalin
na_2	Noradrenalin
na_3	Noradrenalin
na2m1	Differenz Noradrenalin Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1
na3m2	Differenz Noradrenalin Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 2
narkosea	Narkoseart
propofol	Propofolgabe
rohypnol	Flunitrazepamgabe
rt3_1	Reverses T3 Zeitpunkt 1
rt3_2	Reverses T3 Zeitpunkt 2
rt3__2m1	Differenz Reverses T3 Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1
rt3_3	Reverses T3 Zeitpunkt 3
rt3__3m2	Differenz Reverses T3 Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 2
rt3-2m1	Differenz Reverses T3 Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1
rt3-3	Reverses T3 Zeitpunkt 3
succi	Succinylgabe
t3_ria_1	T3 Zeitpunkt 1
t3_ria_2	T3 Zeitpunkt 2
t3_ria_3	T3 Zeitpunkt 3
t3ria2m1	Differenz T3 Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1

t3ria3m2	Differenz T3 Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 2
Tab.	Tabelle
tbg_1	Thyroxin-bindendes Globulin Zeitpunkt 1
tbg_2	Thyroxin-bindendes Globulin Zeitpunkt 2
tbg_3	Thyroxin-bindendes Globulin Zeitpunkt 3
tbg2m1	Differenz Thyroxin-bindendes Globulin Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1
tbg3m2	Differenz Thyroxin-bindendes Globulin Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 2
tg_1	Thyreoglobulin Zeitpunkt 1
tg_2	Thyreoglobulin Zeitpunkt 2
tg_3	Thyreoglobulin Zeitpunkt 3
tg2m1	Differenz Thyreoglobulin Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1
tg3m2	Differenz Thyreoglobulin Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 2
thiop	Thiopentalgabe
thiopgew	Thiopental pro Gewicht
trac.	Atracuriumgabe
tsh__1	TSH Zeitpunkt 1
tsh_2	TSH Zeitpunkt 2
tsh_3	TSH Zeitpunkt 3
tsh2m1	Differenz TSH Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 1
tsh3m2	Differenz TSH Zeitpunkt 3 zu Zeitpunkt 2

Umrechnung der Gewichtsgrößen:

1 g = 1000 mg Milligramm

1 mg = 1000 µg Mikrogramm

1 µg = 1000 ng Nanogramm

1 ng = 1000 pg Pikogramm

Beispiel:

Noradrenalin: $\mu\text{g} \times 5,9 = \text{nmol}$
 $\text{ng/l} \times 0.0059 = \text{nmol/l}$

Adrenalin : $\mu\text{g} \times 5,5 = \text{nmol}$
 $\text{ng/l} \times 0.0055 = \text{nmol/l}$

Dopamin: $\mu\text{g} \times 6,5 = \text{nmol}$
 $\text{ng/l} \times 0.0065 = \text{nmol/l}$

Entsprechend pg/ml (ml bzw. pmol) ml.

TABELLEN

Alphabetische Signifikanztabelle

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
adr.1	adr.3	0,003
adr.1	adr2m1	0,014
adr.1	adr3m2	0,002
adr.1	adr3m2	0,002
adr.1	adr3m2	0,014
adr.1	mxdisys	0,03
adr.1	na_1	0
adr.1	tbg3m2	0,045
adr.1	thiop	0,013
adr.1	trac.	0,05
adr.2	adr.3	0
adr.2	adr2m1	0
adr.2	adr3m2	0
adr.2	adr3m2	0
adr.2	adr3m2	0
adr.2	gewicht	0,03
adr.2	na_2	0
adr.2	na_3	0
adr.2	Na2m1	0
adr.2	Na3m2	0,003
adr.3	adr.1	0,003
adr.3	adr.2	0
adr.3	adr2m1	0
adr.3	adr3m2	0
adr.3	adr3m2	0
adr.3	adr3m2	0
adr.3	gewicht	0,004
adr.3	na_1	0,031
adr.3	na_2	0,001
adr.3	na_3	0
adr.3	Na2m1	0,009
adr.3	Na3m2	0,015

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
adr.3	tbg_3	0,006
adr.3	tbg3m2	0,03
adr.3	thiopgew	0,012
adr2m1	adr.1	0,014
adr2m1	adr.2	0
adr2m1	adr.3	0
adr2m1	adr3m2	0
adr2m1	gewicht	0,006
adr2m1	gewicht	0,006
adr2m1	mxdidias	0,048
adr2m1	mxdidias	0,048
adr2m1	na_2	0
adr2m1	na_2	0
adr2m1	na_3	0
adr2m1	na_3	0
adr2m1	na2m1	0
adr2m1	na2m1	0
adr2m1	na2m1	0
adr2m1	na3m2	0,006
adr2m1	na3m2	0,006
adr3m2	adr.1	0,002
adr3m2	adr.1	0,002
adr3m2	adr.1	0,014
adr3m2	adr.2	0
adr3m2	adr.2	0
adr3m2	adr.2	0
adr3m2	adr.3	0
adr3m2	adr.3	0
adr3m2	adr.3	0
adr3m2	adr2m1	0

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
adr3m2	adr2m1	0
adr3m2	adr3m2	0
adr3m2	ft4_3m1	0,04
adr3m2	ft4_3m2	0,04
adr3m2	ft4_3m2	0,04
adr3m2	na_3	0,004
adr3m2	na_3	0,004
adr3m2	na2m1	0,028
adr3m2	na2m1	0,028
adr3m2	na2m1	0,028
adr3m2	na3m2	0
adr3m2	na3m2	0
adr3m2	na3m2	0
adr3m2	na3m2	0,006
adr3m2	t3_ria_3	0,035
adr3m2	t3_ria_3	0,035
Dhb	dormicum	0,004
Dhb	fentanyl	0
Dhb	ft4_2m1	0,017
Dhb	gewicht	0
Dhb	hyperton	0,047
Dhb	maxdia	0,006
Dhb	maxsys	0,002
Dhb	minsys	0,003
Dhb	rohypnol	0
Dhb	thiop	0
Dhb	trac.	0,002
diabetes	dormicum	0,001
diabetes	ft4__1	0,003
diabetes	ft4_2	0,014
diabetes	maxpuls	0,038
diabetes	rohypnol	0,009
diabetes	rt3_2	0,001
diabetes	rt3_2m1	0,001

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
diabetes	tsh__1	0,03
diabetes	tsh_2	0,036
diabetes	tsh_3	0,032
dormicu1	etomidat	0,024
dormicu1	ft4_2m1	0,038
dormicum	dhb	0,004
dormicum	diabetes	0,001
dormicum	hyperton	0,021
dormicum	rohynol	0
etomidat	dormicu1	0,024
etomidat	fentanyl	0,044
etomidat	ft4_3	0,025
etomidat	maxsys	0,017
etomidat	mxdidias	0,03
etomidat	tbg2m1	0,046
etomidat	thiop	0
etomidat	thiopgew	0
fentagew	fentanyl	0
fentagew	ft4_3	0,005
fentagew	ft4_3m2	0,006
fentagew	gewicht	0
fentagew	groesse	0,005
fentagew	minsys	0,029
fentagew	succi	0,002
fentagew	thiop	0
fentagew	trac.	0
fentanyl	dhb	0
fentanyl	etomidat	0,044
fentanyl	fentagew	0
fentanyl	ft4_3	0,001
fentanyl	ft4_3m2	0,002
fentanyl	geschl	0,002
fentanyl	gewicht	0
fentanyl	groesse	0,023
fentanyl	succi	0,04
fentanyl	tg_2	0,006
fentanyl	tg2m1	0,029

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
fentanyl	thiopgew	0,001
ft4__1	diabetes	0,003
ft4__1	ft4_2	0
ft4__1	ft4_2m1	0,005
ft4__1	ft4_3	0
ft4__1	hyperton	0,001
ft4__1	rt3_2	0
ft4__1	rt3_2m1	0
ft4__1	rt3_3	0
ft4__1	t3_ria_1	0,005
ft4__1	t3_ria_2	0,01
ft4__1	tsh__1	0
ft4__1	tsh_2	0
ft4__1	tsh_3	0
ft4__1	tsh2m1	0
ft4_2	diabetes	0,014
ft4_2	ft4_2m1	0
ft4_2	ft4_3	0
ft4_2	hyperton	0,011
ft4_2	rt3_2	0
ft4_2	rt3_2m1	0,001
ft4_2	rt3_3	0
ft4_2	rt3_3	0
ft4_2	t3_ria_2	0,008
ft4_2	t3ria3m2	0,014
ft4_2	tsh__1	0
ft4_2	tsh_2	0
ft4_2	tsh_3	0
ft4_2	tsh2m1	0
Ft4_2m1	dhb	0,017
Ft4_2m1	dormicu1	0,038
Ft4_2m1	ft4__1	0,005
Ft4_2m1	ft4_2	0
Ft4_2m1	ft4_3	0,01
Ft4_2m1	ft4_3m2	0,003
Ft4_2m1	t3ria2m1	0,025
Ft4_2m1	tbg3m2	0,047

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
Ft4_2m1	tbg3m2	0,047
Ft4_2m1	tg_1	0,005
ft4_3	etomidat	0,025
ft4_3	fentagew	0,005
ft4_3	fentanyl	0,001
ft4_3	ft4__1	0
ft4_3	ft4_2	0
ft4_3	ft4_2m1	0,01
ft4_3	ft4_3m2	0
ft4_3	gas	0,001
ft4_3	hyperton	0,002
ft4_3	maxpuls	0,009
ft4_3	narkosea	0
ft4_3	rt3_2	0
ft4_3	rt3_2m1	0,001
ft4_3	rt3_3	0
ft4_3	t3_ria_2	0,035
ft4_3	t3ria2m1	0,038
ft4_3	t3ria3m2	0,006
ft4_3	tbg_1	0,03
ft4_3	thiop	0,008
ft4_3	thiopgew	0,001
ft4_3	trac.	0,018
ft4_3	tsh__1	0
ft4_3	tsh_2	0
ft4_3	tsh_3	0
ft4_3	tsh2m1	0
Ft4_3m1	adr3m2	0,04
Ft4_3m1	ft4_3m2	0,003
Ft4_3m2	adr3m2	0,04
Ft4_3m2	adr3m2	0,04
Ft4_3m2	fentagew	0,006
Ft4_3m2	ft4_2m1	0,003
Ft4_3m2	ft4_3	0
Ft4_3m2	ft4_3m1	0,003
Ft4_3m2	gas	0,001
Ft4_3m2	maxpuls	0,004

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
Ft4_3m2	mxdidias	0,041
Ft4_3m2	mxdidias	0,041
Ft4_3m2	mxdiplus	0,006
Ft4_3m2	mxdipuls	0,006
Ft4_3m2	narkosea	0
Ft4_3m2	t3ria2m1	0,025
Ft4_3m2	thiop	0,031
Ft4_3m2	thiopgew	0,006
gas	ft4_3	0,001
gas	ft4_3m2	0,001
gas	maxpuls	0,036
gas	maxsys	0,024
gas	mxdipuls	0,016
gas	mxdisys	0,019
gas	narkosea	0
gas	rt3_3	0,018
gas	rt3_3m2	0
gas	tg2m1	0,02
gas	tg3m2	0,046
gas	thiop	0,033
gas	trac.	0,01
geschl	fentanyl	0,002
geschl	gewicht	0
geschl	groesse	0
geschl	succi	0,047
geschl	tbg_2	0,004
geschl	tbg_3	0,002
geschl	tg_2	0,036
geschl	tg3m2	0,006
geschl	trac.	0
geschl	tsh__1	0,033
gewicht	adr.2	0,03
gewicht	adr.3	0,004
gewicht	adr2m1	0,006
gewicht	adr2m1	0,006
gewicht	dhb	0
gewicht	fentagew	0

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
gewicht	fentanyl	0
gewicht	geschl	0
gewicht	groesse	0
gewicht	hyperton	0
gewicht	maxsys	0,003
gewicht	minsys	0
gewicht	t3_ria_2	0,014
gewicht	t3ria2m1	0,009
gewicht	thiop	0
gewicht	thiopgew	0
gewicht	trac.	0
groesse	fentanyl	0,023
groesse	geschl	0
groesse	gewicht	0
groesse	minsys	0,024
groesse	mxdisys	0,004
groesse	tbg_2	0,023
groesse	thiop	0
groesse	trac.	0,001
hyperton	dhb	0,047
hyperton	dormicum	0,021
hyperton	ft4__1	0,001
hyperton	ft4_2	0,011
hyperton	ft4_3	0,002
hyperton	gewicht	0
hyperton	maxdia	0,002
hyperton	maxsys	0
hyperton	minpuls	0,025
hyperton	minsys	0,011
hyperton	mxdidias	0,008
hyperton	mxdisys	0,001
hyperton	na3m2	0,041
hyperton	rt3_3m2	0,033
hyperton	succi	0,023
hyperton	thiopgew	0,001
maxdia	dhb	0,006
maxdia	hyperton	0,002

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
maxdia	maxplus	0,011
maxdia	maxsys	0
maxdia	mindia	0
maxdia	minsys	0,011
maxdia	mxdidias	0
maxdia	mxdipuls	0,038
maxdia	rt3_1	0,015
maxdia	rt3_3m2	0,048
maxdia	succi	0,003
maxdia	t3ria2m1	0,014
maxdia	trac.	0,037
maxdia	tsh__1	0,05
maxdia	tsh_3	0,025
maxdia	tsh2m1	0,034
maxplus	maxdia	0,011
maxpuls	diabetes	0,038
maxpuls	ft4_3	0,009
maxpuls	ft4_3m2	0,004
maxpuls	gas	0,036
maxpuls	minpuls	0
maxpuls	mxdipuls	0
maxpuls	narkosea	0,015
maxpuls	rt3_2	0,014
maxpuls	rt3_2m1	0,023
maxpuls	t3_ria_1	0,044
maxpuls	t3_ria_2	0
maxpuls	t3_ria_3	0,006
maxsys	dhb	0,002
maxsys	etomidat	0,017
maxsys	gas	0,024
maxsys	gewicht	0,003
maxsys	hyperton	0
maxsys	maxdia	0
maxsys	mindia	0,003
maxsys	minsys	0
maxsys	mxdidias	0
maxsys	mxdisys	0

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
maxsys	narkosea	0,016
maxsys	succi	0,006
maxsys	tbg_1	0,045
maxsys	tg_1	0,004
maxsys	thiopgew	0,001
maxsys	trac.	0,008
maxsys	tsh_1	0,022
maxsys	tsh_2	0,023
maxsys	tsh_3	0,025
mindia	maxdia	0
mindia	maxsys	0,003
mindia	minpuls	0,001
mindia	minsys	0
mindia	mxdidias	0,001
mindia	mxdisys	0,03
mindia	rt3_1	0,011
mindia	rt3_2m1	0,013
mindia	t3ria2m1	0
minpuls	hyperton	0,025
minpuls	maxpuls	0
minpuls	mindia	0,001
minpuls	minsys	0,004
minpuls	succi	0,019
minpuls	t3_ria_2	0,009
minpuls	t3_ria_3	0,005
minsys	dhb	0,003
minsys	fentagew	0,029
minsys	gewicht	0
minsys	groesse	0,024
minsys	hyperton	0,011
minsys	maxdia	0,011
minsys	maxsys	0
minsys	mindia	0
minsys	minpuls	0,004
minsys	mxdidias	0,017
minsys	mxdisys	0
minsys	rt3_2m1	0,04

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
minsys	t3ria2m1	0,022
minsys	thiop	0,018
minsys	trac.	0
mxdidias	mxdisys	0
mxdidias	adr2m1	0,048
mxdidias	adr2m1	0,048
mxdidias	ft4_3m2	0,041
mxdidias	ft4_3m2	0,041
mxdidias	hyperton	0,008
mxdidias	maxdia	0
mxdidias	maxsys	0
mxdidias	mindia	0,001
mxdidias	minsys	0,017
mxdidias	mxdisys	0
mxdidias	succi	0,001
mxdiplus	ft4_3m2	0,006
mxdiplus	rt3_2m1	0,024
mxdiplus	ft4_3m2	0,006
mxdiplus	gas	0,016
mxdiplus	maxdia	0,038
mxdiplus	maxpuls	0
mxdiplus	narkosea	0,008
mxdiplus	rt3_2	0,038
mxdiplus	rt3_2m1	0,024
mxdiplus	t3_ria_2	0,002
mxdiplus	tbg_2	0,043
mxdisys	adr.1	0,03
mxdisys	gas	0,019
mxdisys	groesse	0,004
mxdisys	hyperton	0,001
mxdisys	maxsys	0
mxdisys	mindia	0,03
mxdisys	minsys	0
mxdisys	mxdidias	0
mxdisys	mxdidias	0
mxdisys	narkosea	0,018
mxdisys	succi	0,011

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
mxdisys	tg_1	0,002
mxdisys	thiop	0,031
mxdisys	thiopgew	0,014
Na_1	adr.1	0
Na_1	adr.3	0,031
Na_1	na_2	0,023
Na_1	na_3	0
Na_1	na2m1	0,04
Na_1	tg_1	0,023
Na_1	tsh3m2	0,013
Na_2	adr.2	0
Na_2	adr.3	0,001
Na_2	adr2m1	0
Na_2	adr2m1	0
Na_2	na_1	0,023
Na_2	na_3	0
Na_2	na2m1	0
Na_2	na3m2	0
Na_2	tbg_1	0,008
Na_2	tbg2m1	0,33
Na_3	adr.2	0
Na_3	adr.3	0
Na_3	adr2m1	0
Na_3	adr3m2	0,004
Na_3	adr3m2	0,004
Na_3	na_1	0
Na_3	na_2	0
Na_3	na2m1	0
Na_3	na3m2	0
Na_3	trac.	0,016
Na2m1	adr.2	0
Na2m1	adr.3	0,009
Na2m1	adr2m1	0
Na2m1	adr2m1	0
Na2m1	adr2m1	0
Na2m1	adr3m2	0,028
Na2m1	adr3m2	0,028

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
Na2m1	adr3m2	0,028
Na2m1	na_1	0,04
Na2m1	na_2	0
Na2m1	na_3	0
Na2m1	na3m2	0
Na2m1	na3m2	0
Na2m1	tbg_1	0,011
Na2m1	tbg2m1	0,028
Na2m1	tbg2m1	0,028
Na3m2	adr.2	0,003
Na3m2	adr.3	0,015
Na3m2	adr2m1	0,006
Na3m2	adr2m1	0,006
Na3m2	adr3m2	0
Na3m2	adr3m2	0
Na3m2	adr3m2	0
Na3m2	adr3m2	0,006
Na3m2	hyperton	0,041
Na3m2	na_2	0
Na3m2	na_3	0
Na3m2	na2m1	0
Na3m2	na2m1	0
Na3m2	t3_ria_3	0,006
Na3m2	trac.	0,017
narkosea	ft4_3	0
narkosea	ft4_3m2	0
narkosea	gas	0
narkosea	maxpuls	0,015
narkosea	maxsys	0,016
narkosea	mx dipuls	0,008
narkosea	mxdisys	0,018
narkosea	rt3_3	0,009
narkosea	rt3_3m2	0
narkosea	tbg_1	0,031
narkosea	tg3m2	0,046
narkosea	thiop	0,023
narkosea	thiopgew	0,042

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
narkosea	trac.	0,033
propofol	thiop	0,006
propofol	thiopgew	0,006
rohypnol	dhb	0
rohypnol	diabetes	0,009
rohypnol	dormicum	0
rohypnol	thiop	0,048
rohypnol	trac.	0,049
rt3_1	maxdia	0,015
rt3_1	mindia	0,011
rt3_1	rt3_2m1	0
rt3_1	t3_ria_1	0,008
rt3_1	tsh__1	0,006
rt3_1	tsh_2	0,003
rt3_1	tsh_3	0,002
rt3_1	tsh2m1	0,001
rt3_2	diabetes	0,001
rt3_2	ft4__1	0
rt3_2	ft4_2	0
rt3_2	ft4_3	0
rt3_2	maxpuls	0,014
rt3_2	mx dipuls	0,038
rt3_2	rt3_2m1	0
rt3_2	rt3_3	0
rt3_2	rt3_3m2	0,019
rt3_2	t3_ria_1	0
rt3_2	t3_ria_2	0
rt3_2	t3_ria_3	0,001
rt3_2	tbg_3	0,008
rt3_2	tbg3m2	0,006
rt3_2	tg3m2	0,027
rt3_2	tsh__1	0
rt3_2	tsh_2	0
rt3_2	tsh_3	0
rt3_2	tsh2m1	0
Rt3_2m1	diabetes	0,001
Rt3_2m1	ft4__1	0

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
Rt3_2m1	ft4_2	0,001
Rt3_2m1	ft4_3	0,001
Rt3_2m1	maxpuls	0,023
Rt3_2m1	mindia	0,013
Rt3_2m1	minsys	0,04
Rt3_2m1	mxdiplus	0,024
Rt3_2m1	mxdiplus	0,024
Rt3_2m1	rt3_1	0
Rt3_2m1	rt3_2	0
Rt3_2m1	rt3_3	0
Rt3_2m1	rt3_3m2	0,035
Rt3_2m1	t3_ria_2	0,024
Rt3_2m1	tsh__1	0,008
Rt3_2m1	tsh_2	0,02
Rt3_2m1	tsh_3	0,014
Rt3_3	diabetes	0,001
Rt3_3	ft4__1	0
Rt3_3	ft4_2	0
Rt3_3	ft4_3	0
Rt3_3	gas	0,018
Rt3_3	narkosea	0,009
Rt3_3	rt3_2	0
Rt3_3	rt3_2m1	0
Rt3_3	rt3_3m2	0
Rt3_3	t3_ria_1	0,008
Rt3_3	t3_ria_2	0,018
Rt3_3	t3_ria_3	0
Rt3_3	tsh__1	0
Rt3_3	tsh_2	0
Rt3_3	tsh2m1	0
Rt3_3m2	gas	0
Rt3_3m2	hyperton	0,033
Rt3_3m2	maxdia	0,048
Rt3_3m2	narkosea	0
Rt3_3m2	rt3_2	0,019
Rt3_3m2	rt3_2m1	0,035
Rt3_3m2	rt3_3	0

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
Rt3_3m2	rt3-2m1	0,035
Rt3_3m2	t3_ria_3	0,048
Rt3_3m2	t3ria3m2	0,005
Rt3_3m2	t3ria3m2	0,005
Rt3-2m1	rt3_3m2	0,035
rt3-3	tsh_3	0
succi	Fentagew	0,002
succi	Fentanyl	0,04
succi	Geschl	0,047
succi	hyperton	0,023
succi	Maxdia	0,003
succi	Maxsys	0,006
succi	Minpuls	0,019
succi	mxdidias	0,001
succi	Mxdisys	0,011
T3_ria_1	ft4__1	0,005
T3_ria_1	Maxpuls	0,044
T3_ria_1	rt3_1	0,008
T3_ria_1	rt3_2	0
T3_ria_1	rt3_3	0,008
T3_ria_1	t3_ria_2	0
T3_ria_1	t3_ria_3	0
T3_ria_1	t3ria2m1	0
T3_ria_1	tbg_1	0,033
T3_ria_1	tbg_2	0,003
T3_ria_1	tbg_3	0,002
T3_ria_1	tsh__1	0
T3_ria_1	tsh_2	0,004
T3_ria_1	tsh_3	0
T3_ria_2	ft4__1	0,01
T3_ria_2	ft4_2	0,008
T3_ria_2	ft4_3	0,035
T3_ria_2	Gewicht	0,014
T3_ria_2	Minpuls	0,009
T3_ria_2	mxdipuls	0,002
T3_ria_2	Propofol	0,034
T3_ria_2	rt3_2	0

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
T3_ria_2	rt3_2m1	0,024
T3_ria_2	rt3_3	0,018
T3_ria_2	t3_ria_1	0
T3_ria_2	t3_ria_3	0
T3_ria_2	t3ria2m1	0,035
T3_ria_2	t3ria3m2	0
T3_ria_2	tbg_2	0
T3_ria_2	tbg_3	0,001
T3_ria_2	tsh__1	0
T3_ria_2	tsh_2	0
T3_ria_2	tsh_3	0
T3_ria_2	tsh2m1	0
T3_ria_3	adr3m2	0,035
T3_ria_3	adr3m2	0,035
T3_ria_3	maxpuls	0,006
T3_ria_3	minpuls	0,005
T3_ria_3	na3m2	0,006
T3_ria_3	rt3_2	0,001
T3_ria_3	rt3_3	0
T3_ria_3	rt3_3m2	0,048
T3_ria_3	t3_ria_1	0
T3_ria_3	t3_ria_2	0
T3_ria_3	t3ria3m2	0,014
T3_ria_3	tbg_2	0,002
T3_ria_3	tbg_3	0,001
T3_ria_3	tg2m1	0,049
T3_ria_3	tsh__1	0
T3_ria_3	tsh_2	0
T3_ria_3	tsh_3	0
T3_ria_3	tsh2m1	0
T3ria2m1	ft4_2m1	0,025
T3ria2m1	ft4_3	0,038
T3ria2m1	ft4_3m2	0,025
T3ria2m1	gewicht	0,009
T3ria2m1	maxdia	0,014
T3ria2m1	mindia	0
T3ria2m1	minsys	0,022

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
T3ria2m1	t3_ria_1	0
T3ria2m1	t3_ria_2	0,035
T3ria2m1	t3ria3m2	0
T3ria2m1	t3ria3m2	0
T3ria2m1	tbg_1	0,015
T3ria2m1	tbg2m1	0,006
T3ria2m1	tbg2m1	0,006
T3ria2m1	trac.	0,003
T3ria2m1	tsh2m1	0,034
T3ria2m1	tsh2m1	0,034
T3ria3m2	ft4_2	0,014
T3ria3m2	ft4_3	0,006
T3ria3m2	rt3_3m2	0,005
T3ria3m2	t3_ria_2	0
T3ria3m2	t3_ria_3	0,014
T3ria3m2	t3ria2m1	0
T3ria3m2	t3ria2m1	0
T3ria3m2	tg2m1	0,049
T3ria3m2	tg2m1	0,049
T3ria3m2	tsh__1	0,039
T3ria3m2	tsh_2	0,021
T3ria3m2	tsh_3	0,022
T3ria3m2	tsh2m1	0,031
T3ria3m2	tsh2m1	0,031
tbg_1	ft4_3	0,03
tbg_1	maxsys	0,045
tbg_1	na_2	0,008
tbg_1	na2m1	0,011
tbg_1	narkosea	0,031
tbg_1	t3_ria_1	0,033
tbg_1	t3ria2m1	0,015
tbg_1	tbg_2	0
tbg_1	tbg_3	0,006
tbg_1	tbg2m1	0
tbg_1	tg_2	0,017
tbg_1	tg2m1	0,037
tbg_1	tsh__1	0

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
tbg_1	tsh_2	0,002
tbg_1	tsh_3	0,001
tbg_1	tsh2m1	0,009
tbg_2	geschl	0,004
tbg_2	groesse	0,023
tbg_2	maxpuls	0,043
tbg_2	mxdipuls	0,043
tbg_2	t3_ria_1	0,003
tbg_2	t3_ria_2	0
tbg_2	t3_ria_3	0,002
tbg_2	tbg_1	0
tbg_2	tbg_3	0
tbg_2	tbg2m1	0,018
tbg_2	tbg3m2	0
tbg_3	adr.3	0,006
tbg_3	geschl	0,002
tbg_3	rt3_2	0,008
tbg_3	t3_ria_1	0,002
tbg_3	t3_ria_2	0,001
tbg_3	t3_ria_3	0,001
tbg_3	tbg_1	0,006
tbg_3	tbg_2	0
tbg_3	tbg3m2	0
tbg2m1	etomidat	0,046
tbg2m1	na_2	0,33
tbg2m1	na2m1	0,028
tbg2m1	na2m1	0,028
tbg2m1	t3ria2m1	0,006
tbg2m1	tbg_1	0
tbg2m1	tbg_2	0,018
tbg2m1	tbg3m2	0,012
tbg2m1	tbg3m2	0,012
tbg2m1	tg2m1	0,063
tbg2m1	thiopgew	0,029
tbg2m1	tsh__1	0,005
tbg2m1	tsh_2	0,038
tbg2m1	tsh_3	0,023

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
tbg3m2	adr.1	0,045
tbg3m2	adr.3	0,03
tbg3m2	ft4_2m1	0,047
tbg3m2	ft4_2m1	0,047
tbg3m2	rt3_2	0,006
tbg3m2	tbg_2	0
tbg3m2	tbg_3	0
tbg3m2	tbg2m1	0,012
tbg3m2	tbg2m1	0,012
tg_1	ft4_2m1	0,005
tg_1	maxsys	0,004
tg_1	mxdisys	0,002
tg_1	na_1	0,023
tg_1	tg_2	0
tg_1	tg_3	0,015
tg_1	tg2m1	0,017
tg_1	tsh3m2	0,005
tg_2	fentanyl	0,006
tg_2	geschl	0,036
tg_2	tbg_1	0,017
tg_2	tg_1	0
tg_2	tg2m1	0
tg_2	tg3m2	0
tg_3	tg_1	0,015
tg_3	tg3m2	0
tg2m1	fentanyl	0,029
tg2m1	gas	0,02
tg2m1	t3_ria_3	0,049
tg2m1	t3ria3m2	0,049
tg2m1	t3ria3m2	0,049
tg2m1	tbg_1	0,037
tg2m1	tbg2m1	0,063
tg2m1	tg_1	0,017
tg2m1	tg_2	0
tg2m1	tg3m2	0,002
tg2m1	tg3m2	0,002
tg3m2	gas	0,046

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
tg3m2	Geschl	0,006
tg3m2	narkosea	0,046
tg3m2	rt3_2	0,027
tg3m2	tg_2	0
tg3m2	tg_3	0
tg3m2	tg2m1	0,002
tg3m2	tg2m1	0,002
thiop	Dhb	0
thiop	etomidat	0
thiop	fentagew	0
thiop	ft4_3	0,008
thiop	ft4_3m2	0,031
thiop	Gas	0,033
thiop	gewicht	0
thiop	groesse	0
thiop	Minsys	0,018
thiop	mxdisys	0,031
thiop	narkosea	0,023
thiop	propofol	0,006
thiop	rohypnol	0,048
thiop	thiopgew	0
thiop	trac.	0
thiopgew	adr.3	0,012
thiopgew	etomidat	0
thiopgew	fentanyl	0,001
thiopgew	ft4_3	0,001
thiopgew	ft4_3m2	0,006
thiopgew	gewicht	0
thiopgew	hyperton	0,001
thiopgew	Maxsys	0,001
thiopgew	mxdisys	0,014
thiopgew	narkosea	0,042
thiopgew	propofol	0,006
thiopgew	tbg2m1	0,029
thiopgew	Thiop	0
trac.	adr.1	0,05
trac.	Dhb	0,002

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
trac.	fentagew	0
trac.	ft4_3	0,018
trac.	Gas	0,01
trac.	Geschl	0
trac.	gewicht	0
trac.	groesse	0,001
trac.	maxdia	0,037
trac.	maxsys	0,008
trac.	minsys	0
trac.	na_3	0,016
trac.	na3m2	0,017
trac.	narkosea	0,033
trac.	rohynpol	0,049
trac.	t3ria2m1	0,003
trac.	Thiop	0
trac.	tsh__1	0,027
tsh__1	diabetes	0,03
tsh__1	ft4__1	0
tsh__1	ft4__2	0
tsh__1	ft4__3	0
tsh__1	geschl	0,033
tsh__1	maxdia	0,05
tsh__1	maxsys	0,022
tsh__1	rt3__2	0
tsh__1	rt3__2m1	0,008
tsh__1	rt3__3	0
tsh__1	t3_ria_1	0
tsh__1	t3_ria_2	0
tsh__1	t3_ria_3	0
tsh__1	t3ria3m2	0,039
tsh__1	tbg__1	0
tsh__1	tbg2m1	0,005
tsh__1	trac.	0,027
tsh__1	tsh__2	0
tsh__1	tsh__3	0
tsh__1	tsh2m1	0
tsh__2	diabetes	0,036

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
tsh_2	ft4__1	0
tsh_2	ft4_2	0
tsh_2	ft4_3	0
tsh_2	maxsys	0,023
tsh_2	rt3_1	0,003
tsh_2	rt3_2	0
tsh_2	rt3_2m1	0,02
tsh_2	rt3_3	0
tsh_2	t3_ria_1	0,004
tsh_2	t3_ria_2	0
tsh_2	t3_ria_3	0
tsh_2	t3ria3m2	0,021
tsh_2	tbg_1	0,002
tsh_2	tbg2m1	0,038
tsh_2	tsh__1	0
tsh_2	tsh_3	0
tsh_2	tsh2m1	0
tsh_2	tsh3m2	0,006
tsh_3	diabetes	0,032
tsh_3	ft4__1	0
tsh_3	ft4_2	0
tsh_3	ft4_3	0
tsh_3	maxdia	0,025
tsh_3	maxsys	0,025
tsh_3	rt3_1	0,002
tsh_3	rt3_2	0
tsh_3	rt3_2m1	0,014
tsh_3	rt3-3	0
tsh_3	t3_ria_1	0
tsh_3	t3_ria_2	0
tsh_3	t3_ria_3	0
tsh_3	t3ria3m2	0,022
tsh_3	tbg_1	0,001
tsh_3	tbg2m1	0,023
tsh_3	tsh__1	0
tsh_3	tsh_2	0
tsh_3	tsh2m1	0

Parameter 1	Parameter 2	Korrelation
tsh2m1	ft4__1	0
tsh2m1	ft4_2	0
tsh2m1	ft4_3	0
tsh2m1	maxdia	0,034
tsh2m1	rt3_1	0,001
tsh2m1	rt3_2	0
tsh2m1	rt3_3	0
tsh2m1	t3_ria_2	0
tsh2m1	t3_ria_3	0
tsh2m1	t3ria2m1	0,034
tsh2m1	t3ria2m1	0,034
tsh2m1	t3ria3m2	0,031
tsh2m1	t3ria3m2	0,031
tsh2m1	tbg_1	0,009
tsh2m1	tsh__1	0
tsh2m1	tsh_2	0
tsh2m1	tsh_3	0
tsh2m1	tsh3m2	0
tsh2m1	tsh3m2	0
tsh3m2	na_1	0,013
tsh3m2	tg_1	0,005
tsh3m2	tsh_2	0,006
tsh3m2	tsh2m1	0
tsh3m2	tsh2m1	0

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Michael Karl Moritz

Geburtsdatum: 30.06.1965 in Radolfzell

Anschrift: Schubertstraße 16
35392 Gießen

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: Geschieden, zwei Töchter

Eltern: Eckart Moritz, Dipl.Ing. (Bauwesen)
Ingeborg Moritz, geb. Schirmel, Technische Zeichnerin

Schulbildung

Grundschule in Usingen/Taunus, Erich-Kästner-Grundschule in Lich

Dietrich-Bonhoeffer-Gesamtschule in Lich

Justus-Liebig-Gesamtschule mit gymnasialer Oberstufe in Gießen, Abitur 1984

Wehrdienst

1984 - 1985 Ableistung des Wehrdienstes beim 4./PzGrenBtl. 132 in Wetzlar

Universitätsausbildung

1986 – 1993 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander Universität in Erlangen sowie an der Justus-Liebig-Universität in Gießen

Physikum	1989
1. Staatsexamen	1990
2. Staatsexamen	1992
3. Staatsexamen	1993

Arzt im Praktikum

07.06.1993 Abteilung für Chirurgie im Katholischen Krankenhaus in Gießen, ab
Dezember 1994 Übernahme zum Assistenten (Chefarzt Herr Dr. med. C.
Hessler)

Approbation

Approbation als Arzt erteilt am 07.12.1994

Assistenzarztzeit Chirurgie

Angestrebtes Berufsziel: Facharzt für Allgemein- und Gefäßchirurgie

07.06.1994: Weiterbeschäftigung in der Abteilung für Chirurgie im Katholischen Krankenhaus in Gießen

01.03.1999: Wechsel zur weiteren Facharztausbildung in die Abteilung für Allgemeine, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Klinikums Wetzlar-Braunfels, Lehrkrankenhaus der Universität Gießen (Chefarzt Prof. Dr. med. G. F. Brobmann)

01.06.2006: Abteilung für Gefäßchirurgie, Klinikum Wetzlar, Chefarzt Dr. Bindewald

01.01.2007: Weiterbildung zur Erlangung des Facharztes für Gefäßchirurgie, William-Harvey-Klinik in Bad Nauheim, Chefarzt Dr. Salzmann

Promotion im Fachbereich Humanmedizin

Abschluss in Giessen am 15.11.2007

Facharztprüfung für Allgemeinchirurgie

Prüfung am 15.01.2003 in Frankfurt/Main

ZUSATZQUALIFIKATIONEN

Fachkunde Strahlenschutz

SONSTIGE KENNTNISSE

Fundierte Sprachkenntnisse in Englisch in Wort und Schrift

PC-Kenntnisse in allen gängigen Anwenderprogrammen

INTERESSEN UND HOBBYS

Sport: Tennis (Bezirksoberrliga/Annerod),Ski, Squash, Fahrrad, Jogging, Wasserski;

Literatur, Kunst und Kunstgeschichte sowie klassische Musik, Jazz und Photographie

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. G. Bretzel, Leiter der Medizinischen Klinik III und Poliklinik am Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen für die Überlassung des Themas der Arbeit, die freundliche und kompetente Betreuung dieser Arbeit, die Anregungen und Hilfestellungen. Außerdem für die großzügige Unterstützung bei dieser aufwendigen Arbeit, ebenso wie für die hervorragende Ausstattung des Labors, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt insbesondere den beiden ehemaligen Chefärzten, Frau Dr. med. K. Bailer, Chefärztin der Abteilung für Anästhesiologie und Herrn Dr. med. C. Hessler, Chefarzt der Abteilung für Chirurgie sowie den vielen Mitarbeitern des St. Josefs Krankenhaus Gießen für ihre Anregungen, Unterstützung und Einverständnis. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Becker (in memoriam) für seine Hilfestellung.

Herzlichen Dank an meine Eltern, die mich stets unterstützt haben und an Herrn Herrn Gernot Rücker, mit dem mich eine große Vorliebe für schwierige Aufgaben teile.

Ich danke Herrn Dr. Hollenhorst im Hochschulrechenzentrum der Justus-Liebig-Universität Giessen für die aufwendige statistische Aufbereitung und Auswertung der zahlreichen Datensätze. Weiterhin dem Labor der Medizinischen Klinik III und Poliklinik am Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen und dem Katecholamin-Labor der Abteilung für Anaesthesie der Justus-Liebig-Universität Giessen für die Bereitstellung des Labors und die Mithilfe.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten die sich an der Untersuchung beteiligt haben.

Für konstruktive Kritik und Anregungen möchte ich mich abschließend auch noch bei Herrn Prof. Dr. Brobmann, Herrn Dr. Francksen sowie Herrn Dr. Malte Plato bedanken.

Michael Moritz

11 ERKLÄRUNG

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Anmerkung: Für diese Dissertation und die Arbeit von Herrn Rücker wurde das gleiche Patientenkollektiv verwendet. Die Arbeiten wurden unabhängig voneinander erstellt und mit unterschiedlichen Fragestellungen im Fachbereich eingereicht. Querverweise auf die jeweils andere Dissertation finden sich an mehreren Stellen im Text. Patientenpool und verwendete statistische Methoden sind gleich.