

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner



Die Pathophysiologie der Nachblutung nach
Schilddrüsenoperationen und ihre Relevanz in der offenen und
minimal-invasiven Schilddrüsenchirurgie

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Chirurgie
der medizinischen Fakultät
vorgelegt von Dr. med. Ulrich Michael Wirth

2022

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	2
II.	Abkürzungsverzeichnis	3
III.	Einleitung	4
	Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland	4
	Entwicklung endoskopischer Techniken in der Schilddrüsenchirurgie	5
	Sicherheit und relevante Komplikationen in der Schilddrüsenchirurgie	6
	Blutungskomplikationen in der Schilddrüsenchirurgie	7
IV.	Klinische Evaluation endoskopischer Operationstechniken an der Schilddrüse	9
IV.1	Evaluation von EndoCATS im Hinblick auf das perioperative Ergebnis und Follow-up	9
	Methodik	10
	Ergebnisse perioperatives Outcome	10
	Ergebnisse Follow-Up-Untersuchungen	11
IV.2	Vergleich von EndoCATS und ABBA: perioperative Ergebnis und Follow-up	11
	Methodik	12
	Vergleich perioperatives Outcome endoskopische versus offene Operationen	12
	Ergebnisse Follow-Up-Untersuchungen ABBA und EndoCATS	14
IV.3	Diskussion und Relevanz der bisherigen Ergebnisse	15
V.	Die Grundlagen der Pathophysiologie der Nachblutung am Tiermodell	19
V.1	Druckabhängiger Atemstillstand bei zervikaler akuter Blutung	20
	Unterschied zwischen zervikaler Einblutung und der akuten hypovolämen Blutungsanämie	21
	Druckerhöhung in der Halsloge als Ursache für den Atemstillstand	22
	Zerebrale Veränderungen im Rahmen des druckabhängigen Atemstillstandes mittels fMRT	23
V.2	Zusammenhang zwischen der zervikalen Druckerhöhung und einer Einschränkung der zerebralen Perfusion und Oxygenierung	23
	Die zerebrale Oxygenierung bei der Simulation der akuten zervikalen Blutung	24
	Die zerebrale Perfusion bei der Simulation der akuten zervikalen Blutung	25
	Evaluation der physiologisch möglichen Druckerhöhung durch spontane arterielle Einblutung in die Halsloge	26
V.3	Diskussion der Ergebnisse und klinische Relevanz	27
	Druckabhängiger Atemstillstand trotz gesicherter Atemwege	27
	Die Nachblutung als zervikales Kompartmentsyndrom	28
VI.	Zusammenfassung und Ausblick	32
VII.	Literaturverzeichnis	34
VIII.	Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung	39

II. Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
<i>ABBA</i>	<i>Axillo-Bilateral Breast Approach</i>
<i>EndoCATS</i>	<i>Endoscopic Cephalic Access Thyroid Surgery</i>
<i>HEDOS</i>	<i>thyroid HEmorrhage DetectOr Study</i>
<i>PS</i>	<i>Propensity Score</i>
SF-12	<i>Short Form 12 Lebensqualitätsfragebogen</i>
(f)MRT	<i>(funktionelle) Magnetresonanztomographie</i>
N.	<i>Nervus</i>
<i>NIRS</i>	<i>Near-Infrared Spectroscopy</i>
V.	<i>Vena</i>

III. Einleitung

Die Schilddrüsenchirurgie hat sich seit der Zeit ihres Wegbereiters Theodor Kocher (1841-1917) grundlegend verändert und zählt heute zu den Eingriffen mit einem insgesamt geringen Risiko für das Auftreten von perioperativen Komplikationen (Lorenz et al. 2015; Weiss et al. 2015; Materazzi et al. 2017; Hermann et al. 2020). Je nach Operationsindikation und zugrunde liegender Erkrankung wird das Resektionsausmaß entsprechend gewählt. Die aktuellen Leitlinien geben sowohl für benigne als auch maligne Erkrankungen das zu wählende Resektionsausmaß klar vor (Pacini et al. 2006; Haugen 2017; Musholt et al. 2018; Patel et al. 2020), gleichzeitig finden immer mehr individualisierte Operationsstrategien Anwendung (Hermann et al. 2020). Neben der Behandlung von Beschwerden durch raumfordernde Wirkung einer Struma, der Beseitigung einer funktionellen Autonomie und der Therapie von nachgewiesenen Schilddrüsenkarzinomen hat die Operation den Vorteil der definitiven histologischen Klärung von suspekten Herdbefunden, die oft mittels zytologischer Untersuchung nach Feinnadelpunktion nicht immer eindeutig möglich ist (Maurer et al. 2017; Musholt et al. 2018; Hermann et al. 2020).

Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland

Die deutsche Papillon-Initiative zeigte, dass in der arbeitenden Bevölkerung Deutschlands bei Screening-Untersuchungen mittels Ultraschall etwa 33 % der Menschen von Schilddrüsenerkrankungen betroffen sind, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (Reiners et al. 2004). Diese Daten zeigen, dass entsprechende Veränderungen der Schilddrüse bereits bei Frauen ab 31 Jahren in etwa 26 % und bei Männern ab 31 Jahren in etwa 22 % vorliegen (Reiners et al. 2004). Da Schilddrüsenerkrankungen bereits in jüngerem Lebensalter häufig auftreten, müssen sich auch jüngere Patienten und insbesondere Patientinnen Operationen an der Schilddrüse unterziehen (Reiners et al. 2004). Heutzutage spielen deswegen in der Schilddrüsenchirurgie auch kosmetische Aspekte eine immer größere Rolle. Die Standardmethode zur operativen Therapie ist nach wie vor der zervikale Zugang nach Kocher (Maurer et al. 2017; Materazzi et al. 2017) jedoch liegt der notwendige Schnitt sehr exponiert am Hals und es besteht eine zunehmende Nachfrage nach Operationsverfahren mit einem auch kosmetisch optimalen Ergebnis (Strik et al. 2007;

Schardey et al. 2008; Miccoli et al. 2011; Russell et al. 2016, 2019; Maurer et al. 2017). Zusätzlich neigen manche Patienten postoperativ auch zu einer ausgeprägten Narbenbildung oder der Bildung von Narbenkeloid, was als sehr störend empfunden wird (Schardey et al. 2008, 2010; Miccoli et al. 2011).

Entwicklung endoskopischer Techniken in der Schilddrüsenchirurgie

In der vergangenen Dekade haben sich weltweit vermehrt endoskopische *minimal-invasive* Techniken in der Schilddrüsenchirurgie verbreitet. Miccoli entwickelte zunächst die MIVAT-Technik (*Minimally Invasive Thyroid Surgery*), indem er den zervikalen Zugang verkleinerte und mit der Endoskopie zur besseren Übersicht kombinierte (Miccoli et al. 2011). Weitere aktuell häufig eingesetzte Techniken nutzen extrazervikale Zugänge; neben den transoralen sind besonders die kombinierten transaxillär/mammären Techniken (ABBA, BABA) und retroauriculären Techniken relevant, die mittlerweile auch als robotische Techniken adaptiert wurden (Shimazu et al. 2003; Strik et al. 2007; Maurer et al. 2017; Russell et al. 2019). Eine Übersicht über die verschiedenen etablierten endoskopischen und robotischen remote-access Techniken gibt Tabelle 1:

Technik	Land / Jahr	Autor
Minimal invasive Video-assistierte Thyreoidektomie (MIVAT)	Italien / 1998	(Miccoli et al. 2011)
Trans-axillär endoskopisch	Japan / 2001	(Ikeda et al. 2001)
Axillo bilateral breast approach (ABBA)	Japan / 2003	(Shimazu et al. 2003)
Bilateral axillo breast approach (BABA)	Korea / 2007	(Choe et al. 2007)
Retroauriculär endoskopisch	Deutschland / 2008	(Schardey et al. 2008)
Transoral endoskopisch	Deutschland / 2008	(Witzel et al. 2008)
Trans-axillär robotisch	Korea / 2009	(Kang et al. 2009)
Transoral robotisch	USA / 2010	(Richmon et al. 2010)
Retroauriculär robotisch	USA / 2011	(Bomeli et al. 2015)

Tabelle 1 – Entwicklung minimal-invasive und *remote-access*-Techniken in der Schilddrüsenchirurgie adaptiert nach (Maurer et al. 2017)

Dabei sind diese zumeist extra-zervikalen Zugänge nicht immer als *minimal-invasiv* zu werten. Sie werden deswegen allgemein als *remote access*-Verfahren bezeichnet (Russell et al. 2016, 2019; Maurer et al. 2017). Die Entwicklung dieser extra-zervikalen Zugänge zur Schilddrüse dient vornehmlich dazu durch eine Verlagerung der Narbe vom Hals in ein nicht so exponiertes Areal ein kosmetisch ansprechenderes Ergebnis zu erreichen (Schardey et al. 2008; Russell et al. 2016, 2019; Maurer et al. 2017). Zusätzlich ist bei der Verwendung der Videoendoskopie eine verbesserte Sicht auf die wesentlichen Strukturen wie Gefäße, Nerven und Nebenschilddrüsen von Vorteil (Schardey et al. 2008; Maurer et al. 2017; Russell et al. 2019; von Ahnen et al. 2022; Wirth et al. 2022).

Die *remote-access*-Operationstechniken haben sich in Deutschland bisher nicht flächendeckend durchgesetzt, weshalb die Datenlage hierzu noch recht spärlich ist (Bartsch et al. 2019). Sie werden in einzelnen spezialisierten Zentren häufig und mit gutem perioperativem Outcome durchgeführt (Strik et al. 2007; Karakas et al. 2018, 2020; von Ahnen et al. 2022; Wirth et al. 2022). Die Indikationsstellung zur Durchführung einer endoskopischen Schilddrüsenoperation ist hoch elektiv und wird häufig auf expliziten Patientenwunsch zur Vermeidung der zervikalen Narbe durchgeführt (Schardey et al. 2010; Russell et al. 2016; Maurer et al. 2017).

Jedoch bergen diese *remote-access*-Techniken - unabhängig von den üblichen Risiken der Schilddrüsenchirurgie - das Risiko für neue, Zugangs-bedingte Komplikationen, die in der konventionellen Schilddrüsenchirurgie nicht auftreten, wie lokale Hämatome im Zugangsweg, Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen (Maurer et al. 2017; von Ahnen et al. 2022; Wirth et al. 2022). Insgesamt sind jedoch in der aktuellen Literatur nur wenig Daten zu dem spezifischen Outcome sowie auch den zunehmend wichtigeren Outcome-Parametern Lebensqualität sowie Patientenzufriedenheit verfügbar.

Sicherheit und relevante Komplikationen in der Schilddrüsenchirurgie

Insgesamt hat sich die Schilddrüsenchirurgie heute zu einem weitgehend sicheren Operationsverfahren entwickelt, dennoch sind nach wie vor sowohl bei den offenen wie auch endoskopischen Techniken eine Reihe von möglichen Komplikationen relevant (Promberger et al. 2012; Lorenz et al. 2015; Weiss et al. 2015; Bartsch et al. 2019; Hermann et al. 2020;

Doran et al. 2021). Neben lokalen Komplikationen wie Wundinfektion, Entstehung von Seromen oder oberflächlichen Hämatomen sind dies vor allem die temporäre oder permanente Parese des *Nervus laryngeus recurrens*, die Hypocalcämie aufgrund von temporärem oder permanentem Hypoparathyreoidismus und akute Blutungskomplikationen (Lorenz et al. 2015; Weiss et al. 2015; Bartsch et al. 2019; Hermann et al. 2020; Doran et al. 2021). In der offenen wie endoskopischen Operationstechnik wird eine Kapsel-nahe Präparation mit Visualisierung und Schonung des *Nervus laryngeus recurrens* sowie der Nebenschilddrüsen verwendet, um entsprechende Komplikationen zu vermeiden (Musholt et al. 2018; Bartsch et al. 2019). Zusätzlich hat sich zur Vermeidung von Läsionen des *Nervus laryngeus recurrens* mittlerweile flächendeckend das Neuromonitoring etabliert (Bartsch et al. 2019; Hermann et al. 2020). Technische Neuerungen wie Autofluoreszenz und intraoperative Indocyaningrün-Fluoreszenzbildgebung setzen sich zunehmend durch, um die Visualisierung der *Glandulae parathyreoideae* zu verbessern und damit die Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus zu reduzieren (Bartsch et al. 2019; Ladurner et al. 2019; Hermann et al. 2020).

Blutungskomplikationen in der Schilddrüsenchirurgie

Relevante Blutungskomplikationen sind mit Raten von 1,4 – 1,8 % in deutschen Daten (Maneck et al. 2017; Bartsch et al. 2019) zwar seltene Komplikationen in der Schilddrüsenchirurgie, sind jedoch mit einer deutlichen Zunahme an relevanter Morbidität und auch Mortalität assoziiert (Weiss et al. 2015; Doran et al. 2021). Gerade in Risikopopulationen treten akute Blutungskomplikationen deutlich häufiger auf (Erdaş et al. 2015; Cannizzaro et al. 2017). Die meisten akuten Blutungskomplikationen sind durch arterielle Blutungen verursacht und treten in den ersten postoperativen Stunden auf, etwa 75 % in den ersten 8 - 12 Stunden (Promberger et al. 2012; Lorenz et al. 2015; Doran et al. 2021). Dennoch kommt es auch nach diesem Zeitraum noch zu relevanten Blutungsereignissen (Lorenz et al. 2015).

Die Inzidenz von Blutungskomplikationen ist dabei über die vergangenen 20 Jahre relativ konstant geblieben - trotz Weiterentwicklung von Operations-Technik, Einsatz von lokalen Hämostyptika und neuen technischen Devices zum sicheren Verschluss von Gewebe und

Blutgefäßen (Promberger et al. 2012; Lorenz et al. 2015; Weiss et al. 2015; Maneck et al. 2017; Bartsch et al. 2019; Doran et al. 2021). In der aktuellen aufkommenden Diskussion der Überführung der Schilddrüsenchirurgie in ein ambulantes Setting spielen Blutungskomplikationen eine wesentliche Rolle. Einzelne Studien haben diese Möglichkeit bereits geprüft, jedoch wird dies in der Regel aufgrund des Risikos für das Auftreten u.a. von akuten schwerwiegenden Blutungskomplikationen nicht empfohlen (Ayala and Yencha 2015; Philippe et al. 2019). Weiterhin haben Blutungskomplikationen besonders bei *remote-access*-Techniken eine besondere Relevanz, da im Fall einer akuten Blutung und drohender Asphyxie nicht die Wunde am Hals eröffnet werden kann, sondern unter Umständen ein neuer Zugang am Hals geschaffen werden muss. Alternativ verzögert sich die Revision durch die Notwendigkeit nach speziellem Instrumentarium.

Die pathophysiologischen Abläufe der akuten Nachblutung sind bisher nicht geklärt und neben einer in der Regel intensivierten Überwachung der Patienten direkt postoperativ bestehen keine validierten diagnostischen Ansätze akute Blutungskomplikationen frühzeitig zu erkennen, um in Zukunft das perioperative Outcome nachhaltig verbessern zu können (von Ahnen et al. 2017; Schopf et al. 2018).

Dieses Habilitationsprojekt befasst sich zum einen mit der Evaluation speziell von zwei endoskopischen *remote-access*-Techniken im Hinblick auf die perioperative Sicherheit insbesondere von Blutungskomplikationen sowie die im Rahmen der Studien erhobenen *patient-reported Outcome*-Parameter Lebensqualität und Patientenzufriedenheit. Zum anderen werden gerade vor dem Hintergrund der zunehmenden Anwendung von *remote-access*-Techniken die pathophysiologischen Ursachen der akuten Nachblutung in einem Tiermodell untersucht. Basierend auf den in dieser Habilitationsarbeit geschilderten pathophysiologischen Erkenntnissen wird aktuell mit dem Ziel einer Verbesserung der Patientensicherheit die Evaluation einer invasiven postoperativen Überwachung in der Schilddrüsenchirurgie vorbereitet (HEDOS - Thyroid HEmorrhage DetectOr Study, NCT 04845867).

IV. Klinische Evaluation endoskopischer Operationstechniken an der Schilddrüse

Ziel der folgenden beiden Arbeiten war es zum einen das perioperative Outcome der beiden am Krankenhaus Agatharied, Hausham, Lehrkrankenhaus der LMU, zu der Zeit etablierten endoskopischen Operationstechniken *Endoscopic Cephalic Access Thyroid Surgery (EndoCATS)* und *Axillo Bilateral Breast Approach (ABBA)* im Hinblick auf intra- und postoperative Komplikationen und insbesondere Blutungskomplikationen anhand eines großen Patientenkollektivs zu analysieren. Zum anderen wurden im Rahmen dieser Studien durch Fragebögen die postoperative Lebensqualität und Patientenzufriedenheit evaluiert.

IV.1 Evaluation von EndoCATS im Hinblick auf das perioperative Ergebnis und Follow-up

Von Ahnen Th*, **Wirth U***, von Ahnen M, Kroenke J, Busch P, Schardey HM, Schopf S. Endoscopic Cephalic Access Thyroid Surgery (EndoCATS) using the retroauricular approach – a single centre experience. *Surg Endosc.* 2022; 36(1):117-125. doi: 10.1007/s00464-020-08244-6

Die retroauriculäre *EndoCATS*-Technik wurde am Krankenhaus Agatharied, Hausham, durch Prof. Dr. H. M. Schardey und PD Dr. S. Schopf entwickelt und 2008 zuerst beschrieben (Schardey et al. 2008). Vorteil dieser Technik ist der extrazervikale Zugang ohne Narbe am Hals (von Ahnen et al. 2022). Mittels der *EndoCATS*-Technik können unilaterale Pathologien der Schilddrüse mittels Hemithyreoidektomie reseziert und abgeklärt werden; beidseitige Prozeduren sind nur über bilaterale Zugänge möglich und werden in Ausnahmefällen durchgeführt (Schardey et al. 2008, 2010; von Ahnen et al. 2022). Zugangs-bedingt ist eine Limitation der Operationstechnik durch die Größe des zu resezierenden Schilddrüsenlappens von maximal etwa 40 ml gegeben. In Einzelfällen wurden auch größere Befunde erfolgreich reseziert (Schardey et al. 2010; Wirth et al. 2022).

Die Operation wurde systematisch anhand von Teilschritten im Kadavermodell entwickelt und konnte nach einer ersten Machbarkeitsstudie und im Anschluss einer Modifikation des Zugangsweges erfolgreich in den klinischen Alltag integriert werden (Schardey et al. 2010; Wirth et al. 2011).

Methodik

In einer monozentrischen klinischen Studie erfolgte eine retrospektive Datenanalyse der *EndoCATS*-Operationen aus den Jahren 2010 und 2016. Es konnten insgesamt $n = 150$ Fälle eingeschlossen werden. Die Operationstechnik ist in der Publikation detailliert beschrieben (von Ahnen et al. 2022).

Neben demographischen Daten wurden perioperative Daten und besonders auch Zugangsspezifische Komplikationen analysiert. Primärer Endpunkt war die Rate an postoperativen Komplikationen: Rekurrensparese, Hypocalcämie/Hypoparathyreoidismus und Blutungskomplikationen. Zusätzlich erfolgte eine prospektive Evaluation von *Patient-Reported Outcome Parametern* mittels spezifischer Fragebögen zur Patientenzufriedenheit sowie anhand des etablierten SF-12 Lebensqualitätsfragebogens (Gandek et al. 1998).

Es erfolgte eine deskriptive Datenanalyse sowie der Vergleich einzelner Subgruppen. Ein sog. *Cumulative Sum Control Chart (CUSUM)* wurde verwendet, um anhand der Operationszeiten eine Lernkurve zu berechnen.

Ergebnisse perioperatives Outcome

Es wurden in dem Studienzeitraum insgesamt 148 einseitige Operationen und zwei bilaterale Operationen durchgeführt. Die Patienten (139 Frauen, 11 Männer) waren im Mittel $47,08 \pm 11,97$ (21 – 80) Jahre alt. Es wurden 139 benigne Schilddrüsenerkrankungen und 11 Fälle mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen operiert. Die mittlere Operationszeit betrug $132,79 \pm 50,52$ Minuten und nahm über die Zeit mit zunehmender Erfahrung der Operateure ab. Die *CUSUM* Analyse ergab eine signifikante Reduktion der Operationszeit ab dem 53. Fall.

In 11,84 % der Fälle bestand eine temporäre Hypocalcämie oder Hypoparathyreoidismus, jedoch traten keine Fälle von permanentem Hypoparathyreoidismus auf. Es kam zu keinen temporären, jedoch drei Fällen von permanenten Paresen des N. laryngeus recurrens (1,97 %). Serome oder Wundinfektionen traten nicht auf. In insgesamt vier Fällen kam es zu oberflächlichen Hämatomen im Zugang entlang des M. sternocleidomastoideus (2,7 %), wobei ein Fall operativ revidiert werden musste. Akute Blutungskomplikationen mit Notwendigkeit zur operativen Revision traten nicht auf.

Ergebnisse Follow-Up-Untersuchungen

Insgesamt nahmen 76,0 % der operierten Patienten an der prospektiven, Fragebogenbasierten Nachuntersuchung teil. Die Dauer der Nachsorge betrug im Mittel $37,38 \pm 146$ Monate.

Im Hinblick auf Zugangs-spezifische Komplikationen berichteten 34,7 % der Patienten über eine vorübergehende Schwellung am Hals, 17,7 % über vorübergehende Schmerzen in der Halswirbelsäule und 60,6 % über ein vorübergehendes Taubheitsgefühl an dem retroaurikulären Zugang.

93,9 % der Patienten waren mit der endoskopischen Operation zufrieden und gaben an, sie würden sich wieder endoskopisch operieren lassen. Die mittels SF-12 Fragebogen gemessenen Lebensqualitäts-Parameter ergaben, dass 94,1 % der teilnehmenden Patienten ihren allgemeinen Gesundheitsstatus als gut oder besser als vor der Operation einschätzen. 84,2 % der Patienten berichteten, dass sie keine oder selten Probleme im Alltag oder Beruf durch psychische Beschwerden hatten. 79,4 % der Patienten gaben an, nicht durch Schmerzen an der Ausübung von Alltagstätigkeiten oder dem Beruf gehindert worden zu sein und 88,1 % der Patienten waren psychisch stabil und optimistisch. 10,9 % der Patienten gaben Einschränkungen durch den Gesundheitszustand bei Alltagsaktivitäten oder im Beruf an.

IV.2 Vergleich von EndoCATS und ABBA: perioperative Ergebnis und Follow-up

Wirth U*, von Ahnen Th*, Hampel J, Schardey J, Busch P, Schardey HM, Schopf S.
 Quality of life and surgical outcome of ABBA versus EndoCATS endoscopic thyroid surgery – a single center experience. Surg Endosc. 2022; 36(2):968-979. doi:
 10.1007/s00464-021-08361-w.

Die *ABBA* Technik wurde in Asien entwickelt (Shimazu et al. 2003) und von Strik et al. als erstes in Deutschland erfolgreich durchgeführt (Strik et al. 2007). Als Ergänzung zur unilateral durchführbaren *EndoCATS*-Technik wurde die Technik am Krankenhaus Agatharied zur endoskopischen Versorgung von bilateralen Schilddrüsenpathologien etabliert. Vorteil der

ABBA-Technik ist die bessere Triangulation der Arbeitstrokare im Gegensatz zum *Single-Port EndoCATS*-Zugang sowie die Anatomie entsprechend der offenen Schilddrüsenchirurgie, da von ventral durch die gerade Halsmuskulatur operiert wird (Strik et al. 2007). Weiterhin kann über den Zugang eine komplette Thyreoidektomie wie auch eine zentrale Lymphadenektomie erfolgen (Balay et al. 2018; Chang et al. 2019).

Methodik

In einer monozentrischen klinischen Studie erfolgte ein prospektiver Vergleich von zwei endoskopischen Operationstechniken. Es wurden 59 *EndoCATS* und 52 *ABBA* Operationen aus einem Zweijahreszeitraum eingeschlossen. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich des perioperativen Outcomes mit insgesamt 225 konventionell-offen operierten Fällen des gleichen Zeitraums. Die *ABBA*-Operationstechnik wurde wie von Strik et al. beschrieben durchgeführt (Strik et al. 2007).

Neben demographischen Daten wurden Operations-bezogene Daten und die perioperativen Komplikationen erhoben. Alle Patienten wurden gebeten an einer prospektiven Fragebogen-basierten Nachuntersuchung teilzunehmen. Neben der Patientenzufriedenheit mit dem Eingriff und dem kosmetischen Ergebnis wurde die Lebensqualität anhand des etablierten SF-12 Fragebogens erhoben (Gandek et al. 1998). Als Vergleichskohorte für die Lebensqualität diente eine Deutsche Standard-Kontrolle und ein nicht operiertes Patientenkollektiv aus der Schilddrüsenprechstunde.

Neben der deskriptiven Datenanalyse erfolgten Vergleiche der verschiedenen Gruppen. Zur Minimierung eines potentiellen Selektions-bias erfolgte ein sog. *Propensity Score (PS) Matching* zwischen den endoskopischen und konventionell-offen operierten Fällen (Lonjon et al. 2017).

Vergleich perioperatives Outcome endoskopische versus offene Operationen

In einer vergleichenden Analyse von Patienten mit endoskopischen und offenen Operationen an der Schilddrüse wurden insgesamt $n = 336$ operative Fälle, davon $n = 225$ offene

Operationen und insgesamt n = 111 endoskopische Operationen zunächst in Bezug auf die perioperativen Daten und Komplikationen verglichen.

Insgesamt waren die endoskopisch operierten Patienten jünger als die offen operierten und wiesen einen geringeren ASA-Score auf. Aufgrund der Operationstechnik wurden mittels EndoCATS nur Hemithyreoidektomien durchgeführt. Bei den ABBA-Operationen erfolgten 19 % Hemithyreoidektomien und 81 % Thyreoidektomien, während in der offenen, gematchten Kohorte die Verteilung zwischen Hemithyreoidektomien (48 %) und Thyreoidektomien (51 %) annähernd gleich war.

Mittels EndoCATS erfolgten 97 % totale Resektionen, in der offenen und ABBA-Kohorte nur 81 % bzw. 87 %. Hier erfolgten entsprechend häufiger Dunhill-Operationen mit subtotaler Resektion der Gegenseite (18 % und 23 %). Die Resektionsvolumina unterschieden sich signifikant zwischen den offenen und endoskopischen Eingriffen bei den Hemithyreoidektomien und mit einem nicht signifikanten Trend bei den Thyreoidektomien.

Die histologische Untersuchung ergab bei den endoskopischen wie offenen Eingriffen in den meisten Fällen die Diagnosen *Struma nodosa*, follikuläres Adenom, Thyreoiditis und *Morbus Basedow*. In beiden Gruppen gab es Fälle von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (offen: n = 4; 3,6 % und endoskopisch: n = 5; 4,5 %). In zwei dieser Fälle, die mittels ABBA operiert wurden, wurde primär eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. Da in der präoperativen Diagnostik kein Anhalt für das Vorliegen von extra-thyreoidalem Wachstum oder Lymphknotenmetastasen bestand, war das bei beiden Patienten gewählte Operationsausmaß ausreichend (Pacini et al. 2006). Bei zwei von drei Fällen in der EndoCATS Kohorte gab es ebenfalls keinen Anhalt für ein extra-thyreoidales Wachstum oder das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, so dass auf Wunsch der Patienten leitliniengerecht die endoskopische Komplettierung der Gegenseite erfolgte (Pacini et al. 2006). Nur bei einer Patientin mit einem papillären pT3 Karzinom erfolgte eine offene Komplettierungs-Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie.

Die Operationszeit der offenen Thyreoidektomien ($157,4 \pm 70,3$ Minuten) und Hemithyreoidektomien ($123,1 \pm 54,7$ Minuten) war signifikant kürzer als die der endoskopischen Eingriffe ($181,8 \pm 54,3$ Minuten und $134,4 \pm 39,2$ Minuten). Die stationäre Verweildauer war für die endoskopischen signifikant kürzer ($2,4 \pm 0,8$ Tage) als für die offenen Eingriffe ($2,6 \pm 1,0$ Tage).

Weder bei den offenen noch bei den EndoCATS-Eingriffen traten Wundinfektionen auf, lediglich in der ABBA-Gruppe kam es zu einer Infektion der axillären Wunde, die nach Eröffnung dann sekundär verheilte (1,9 %).

Bei den endoskopischen Eingriffen kam es in 48 % (ABBA) und 64 % (EndoCATS) der Patienten zu vorübergehender Taubheit im Bereich des Zuganges sowie in 50 % (ABBA) und 29 % (EndoCATS) zu oberflächlichen Hämatomen. Diese waren in der ABBA-Gruppe aufgrund des längeren Zugangsweges und der größeren Anzahl an drei verglichen mit nur einem Zugang bei EndoCATS deutlich häufiger.

In der Gruppe der offenen Operationen kam es zu insgesamt 3 (2,7 %), bei den endoskopischen Eingriffen zu jeweils 2 im postoperativen Verlauf revisionsbedürftigen Blutungsereignissen bei den ABBA (3,8 %) und EndoCATS (3,4 %) Operationen. Akute Nachblutungen traten bei den PS-gematchten offenen Operationen in 2 Fällen (1,8 %) und in der endoskopischen Kohorte ebenfalls in 2 Fällen auf (1,8 %), jeweils ein Ereignis in der EndoCATS-Kohorte mit erfolgreicher endoskopischer Revision sowie einem Ereignis in der ABBA-Kohorte. In diesem Fall erfolgte bettseitig in Lokalanästhesie eine Stichinzision zur Entlastung des Hämatoms, eine weitere Revisionsoperation war nach Entlastung des Druckes nicht notwendig.

Es traten keine Fälle von permanentem, jedoch 4,5 % bzw. 5,4 % von passagerem Hypoparathyreoidismus mit Hypocalcämie auf (offen vs. endoskopisch).

Bei den offenen Operationen kam es in n = 3 Fällen zu einer passageren und in n = 1 Fall zu einer permanenten Rekurrensparese. In den endoskopischen Gruppen traten temporäre Rekurrensparesen in n = 1 Fall bei ABBA und n = 2 Fällen bei EndoCATS auf. Permanente Rekurrensparesen traten jeweils in n = 1 Fall in beiden endoskopischen Gruppen auf.

Ergebnisse Follow-Up-Untersuchungen ABBA und EndoCATS

Die Rate der Nachuntersuchungen in der ABBA-Gruppe betrug 92 % und 88 % in der EndoCATS-Gruppe. Der Nachsorgezeitraum beträgt im Mittel $23,7 \pm 12,2$ (ABBA) und $15,0 \pm 7,2$ Monate (EndoCATS).

Insgesamt waren in beiden Gruppen ein großer Anteil der Patienten mit der Operation zufrieden oder sehr zufrieden (90 % *ABBA*; 94 % *EndoCATS*) und das kosmetische Ergebnis wurde in 96 % (*ABBA*) bzw. 94 % (*EndoCATS*) mit der Note 1 (sehr gut) oder 2 (gut) bewertet. In beiden Gruppen gaben jeweils nur 8 % der Patienten an, sich nicht mehr mit derselben Technik operieren zu lassen.

Die Auswertung der Lebensqualitätsdaten der beiden endoskopischen Gruppen ergab keinen Unterschied zwischen den beiden endoskopischen Verfahren. Insgesamt besteht kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Summenskala der psychischen Gesundheit der einzelnen Gruppen, jedoch besteht zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Summenskala der physischen Gesundheit. Die beiden endoskopischen Gruppen schnitten in der post-hoc-Analyse im Vergleich zu einer Deutschen Standard-Kohorte signifikant schlechter ab bei jedoch geringer Effektstärke. Im Vergleich zu dem nicht-operierten eigenen Kontroll-Kollektiv mit Schilddrüsenerkrankungen ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen.

IV.3 Diskussion und Relevanz der bisherigen Ergebnisse

Seitdem von Schardey et al. die ersten $n = 30$ Fälle von *EndoCATS*-Operationen (Schardey et al. 2010) und von Strik et al. die ersten $n = 26$ *ABBA*-Operationen publiziert wurden (Strik et al. 2007), handelt es sich bei den beiden Publikationen nun um die ersten systematischen Auswertungen von retroaurikulären oder trans-axillären *remote-access*-Schilddrüsenoperationen im deutschsprachigen Raum. Insbesondere Vergleiche zwischen endoskopischen Operationsverfahren sind in der Literatur aktuell noch kaum verfügbar (Lee et al. 2016; Kim et al. 2018; Chang et al. 2019; Russell et al. 2019). Eine Auswertung des deutschen StuDoQ-Registers der DGAV von Schilddrüsenoperationen aus den Jahren 2017-2018 zeigt den aktuell noch geringen Stellenwert der *remote-access*-Techniken in Deutschland (ca. 2 %), wobei diese Techniken zumindest in einigen Zentren einen relevanten Anteil der durchgeführten Operationen ausmachen (bis zu 25 %) (Russell et al. 2019; Bartsch et al. 2019; von Ahnen et al. 2022).

Die Ergebnisse zeigen, dass die EndoCATS-Methode mit insgesamt niedrigen Komplikationsraten von ca. 2 % Rekurrensparesen, 12 % passagerer Hypocalcämie ohne das Auftreten von permanentem Hypoparathyreoidismus sowie niedrigen Raten an Blutungskomplikationen durchgeführt werden kann. Die ABBA-Technik als Ergänzung des retroaurikulären Zuganges für Thyreoidektomien zeigt in dem analysierten Kollektiv ähnliche perioperative Ergebnisse. Verschiedene Auswertungen von Registerdaten aus Deutschland, aber auch international ergeben für die konventionelle offene Schilddrüsenchirurgie Komplikationsraten vergleichbar zu den Ergebnissen der ausgewerteten endoskopischen Techniken (Promberger et al. 2012; Weiss et al. 2015; Maneck et al. 2017; Bartsch et al. 2019; Gunn et al. 2020; Doran et al. 2021):

- Temporäre/permanente Rekurrensparesen: 3,9 – 6 % / 1,1 - 1,5 %
- Temporäre Hypocalcämie 4,5 – 15 %
- Revisionsbedürftige Blutungskomplikationen 1,4 - 1,8 %

Außerhalb Asiens haben die endoskopischen und robotischen Techniken noch keinen Stellenwert in der onkologischen Schilddrüsenchirurgie (Russell et al. 2016; Maurer et al. 2017). Deswegen sollte die zu operierende Schilddrüsenpathologie in der präoperativen Diagnostik umschrieben sein. Da das Ziel der Operation neben der Beseitigung von lokaler Symptomatik bei großen Strumen die Abklärung malignitäts-suspekter Befunde wie solitärer kalter Knoten ist, kann davon ausgegangen werden, dass in der *remote-access*-Schilddrüsenchirurgie auch differenzierte Schilddrüsenkarzinome im Frühstadium ohne Anzeichen einer extra-thyreoidalen Ausbreitung oder Lymphknotenbeteiligung operiert werden (Russell et al. 2016; Maurer et al. 2017; Wirth et al. 2022). In unseren Daten betrug der Anteil bei den endoskopischen Verfahren 4,5 %.

Ein klarer Vorteil der *remote-access*-Techniken gegenüber der konventionellen offenen Schilddrüsenchirurgie ist das kosmetische Ergebnis ohne sichtbare Narbe im Halsbereich. Daher waren Patienten, die sich einer endoskopischen Schilddrüsenoperation unterzogen, signifikant jünger und die Anzahl weiblicher Patienten war signifikant höher als bei den offenen Operationen. In Bezug auf die Bewertung kosmetischer Ergebnisse sind in der

Literatur wenig vergleichbare Daten für endoskopische oder *remote-access*-Schilddrüsenoperationen verfügbar; Zufriedenheitsraten zwischen 76 – 99 % werden auch von Chung für retroaurikuläre Operationen und Miccoli für MIVAT angegeben (Miccoli et al. 2011; Chung et al. 2015).

Zusätzlich haben wir mittels SF-12-Fragebogen die Lebensqualität unserer Patienten objektiviert. Für endoskopische oder robotergesteuerte Schilddrüsenoperation liegen noch keine vergleichbaren Daten vor. Unsere Patienten zeigten eine ähnliche Lebensqualität zwischen den beiden endoskopischen Gruppen und den Kontrollgruppen, zumindest in Bezug auf die psychische Gesundheit. Für die körperliche Gesundheit konnten wir einen signifikanten Unterschied mit geringer Effektstärke zwischen den endoskopischen Gruppen und einer deutschen Kontrollkohorte feststellen. Insgesamt sind Lebensqualitäts-Daten im Bereich der Schilddrüsenchirurgie in der Literatur nur spärlich zu finden und in den verfügbaren Daten schneiden die meisten Patienten bei verschiedenen Aspekten der Lebensqualität bei Schilddrüsenerkrankungen schlechter ab (Promberger et al. 2014; Dogan et al. 2017; van Velsen et al. 2019; Li et al. 2020). Daher ist die Abnahme insbesondere der Summen-Skala für die körperliche Gesundheit möglicherweise nicht auf die Operation selbst zurückzuführen.

Bei den Patienten, die eine Schilddrüsenoperation mittels *remote-access*-Technik ohne sichtbare Narben am Hals wünschen, handelt sich um ein hochselektives Patienten-Kollektiv mit hohen Erwartungen und einer klaren, wenn auch sicherlich eigenwilligen Vorstellung von körperlicher Integrität.

Limitationen dieser Analysen sind der retrospektive Charakter der Datenerhebung der perioperativen Daten und die beschränkte Fallzahl gerade im Vergleich zwischen ABBA- und EndoCATS-Operationen. Darüber hinaus besteht ein *bias* aufgrund der Patientenselektion für eines der endoskopischen oder offenen Verfahren, da die EndoCATS-Technik nur für einseitige Resektionen, die ABBA-Technik für uni- und bilaterale Resektionen aber vornehmlich bei weiblichen Patienten verwendet wird. Für den Vergleich mit offenen Operationen wurde daher ein *Propensity Score Matching* durchgeführt, um den Selektionsbias zwischen den offenen und endoskopischen Gruppen zu minimieren. Nachsorge-Daten waren nur für 76-90 % unserer endoskopisch behandelten Patienten

verfügbar, so dass wir einen weiteren Selektionsbias in Bezug auf die Follow-Up-Daten nicht ausschließen können. Da in der klinischen Routine die Parameter wie Patientenzufriedenheit, Bewertung des kosmetischen Ergebnisses und die Lebensqualitäts-Daten postoperativ nur für die endoskopische Kohorte prospektiv erhoben wurden, sind für einen umfassenderen Vergleich keine Daten der konventionell, offen-chirurgischen Eingriffe verfügbar.

Insgesamt können die perioperativen Ergebnisse der endoskopischen Schilddrüsenoperation mittels *remote-access*-Techniken im Hinblick auf die relevanten Komplikationen als sicher angesehen werden. Blutungskomplikationen traten in dem selektionierten Patientengut selten auf und konnten zeitgerecht erkannt sowie in den aufgetretenen Fällen, wenn notwendig, endoskopisch behandelt werden (von Ahnen et al. 2022; Wirth et al. 2022). Mit zunehmender Anwendung von *remote-access*-Operationstechniken und auch Durchführung von komplexeren Operationen mit Lymphadenektomien bei onkologischen Operationen oder größeren Schilddrüsenvolumina steigt aber auch das Risiko für relevante Blutungskomplikationen (Promberger et al. 2012; Liu et al. 2016; Doran et al. 2021). Eine adäquate postoperative Überwachung ist gerade bei *remote-access*-Operationstechniken zwingend erforderlich, da aufgrund des fehlenden Zuganges am Hals rechtzeitig Maßnahmen zur Beherrschung einer akuten Blutungskomplikation getroffen werden müssen.

Dennoch sind Blutungskomplikationen nicht vorhersagbar und auch nicht alleine auf Risikopatienten beschränkt (Materazzi et al. 2017; Pontin 2019; Doran et al. 2021). Inwiefern die Schilddrüsenchirurgie gerade von jungen Patienten ohne relevante Komorbiditäten in Zukunft tatsächlich in ein ambulantes Setting überführt werden wird, in dem Blutungskomplikationen eine relevante Rolle spielen können, bleibt abzuwarten.

Neben ausreichender Erfahrung sollte *remote-access* Schilddrüsenchirurgie ausschließlich in Zentren mit ausreichenden Fallzahlen erfolgen und die Indikationsstellung sollte gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien erfolgen (Berber et al. 2016; Russell et al. 2016; Musholt et al. 2018; Patel et al. 2020). Sofern diese Aspekte beachtet werden, ist die Anwendung dieser Techniken für sorgfältig selektionierte Patienten ohne relevante Komorbiditäten und insbesondere ohne erhöhtes Risiko für perioperative Blutungskomplikationen, die eine sichtbare Narbe im Nacken vermeiden möchten, eine sichere Alternative (Russell et al. 2016; Maurer et al. 2017).

V. Die Grundlagen der Pathophysiologie der Nachblutung am Tiermodell

Für die Komplikation der Nachblutung wurde lange Zeit angenommen, dass es durch das lokale Hämatom zu einer Kompression der Atemwege und deswegen zu einer Hypoxie kommt (*compressive hematoma*), doch diese Annahme stützt sich lediglich auf einzelne Fallberichte und Beobachtungen (Shaha and Jaffe 1994; Carr and Benjamin 2009; Morton and Vandal 2015; Pontin 2019). Mittlerweile gilt diese Annahme als überholt, jedoch spielt das immer wieder beschriebene laryngo-pharyngeale Ödem durch eine verminderte venöse und lymphatische Drainage des Halses sicherlich eine Rolle (Harding et al. 2006; Carr and Benjamin 2009; von Ahnen et al. 2015; Schopf et al. 2018; Pontin 2019).

Carr et al. konnten an Tracheen von Schweinen in *ex vivo* Experimenten zeigen, dass Druckwerte von mehr als 250 mmHg notwendig waren, um den Durchmesser der Tracheen im anterior-posterioren Durchmesser um etwa 20 % zu komprimieren (Carr and Benjamin 2009). Sie verweisen auf ein supraglottisches Ödem durch die zervikale Druckerhöhung im Rahmen von Blutungskomplikationen als Ursache der Verlegung der Atemwege (Carr and Benjamin 2009). In Untersuchungen von n = 30 Tracheen frisch verstorbener Leichen am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München konnten wir bestätigen, dass für eine relevante Kompression von menschlichen Tracheen *ex vivo* im Modell mit semizirkulärer Druckapplikation auf die isolierte Trachea ebenfalls hohe Druckwerte notwendig sind (von Ahnen et al. 2015). In den Untersuchungen kam es bei der Druckapplikation auf die Tracheen von bis zu 200 mmHg zu einer Abnahme der anterior-posterioren Durchmesser um etwa 60 % und des lateralen Durchmessers um 50 % (von Ahnen et al. 2015). Der Volumenstrom der Atemluft durch die Atemwege beruht auf den Grundlagen des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes und hängt damit ganz wesentlich von dem Radius der Trachea ab, der in vierfacher Potenz in die Berechnung eingeht.

Ein Auftreten von derart hohen Druckwerten im Rahmen einer Nachblutung, die geeignet sind eine wie oben beschriebene relevante Kompression der Trachea zu erreichen, erscheint anhand der beschriebenen Druckwerte bei Kompartmentsyndromen anderer Körperkompartimente von normalerweise maximal 40 – 50 mmHg, aus klinischer Sicht unwahrscheinlich (Konstantakos and Laughlin 2007; Malbrain et al. 2014; von Keudell et al. 2015). Dies wurde durch einzelne Messungen des Druckes im zervikalen Hämatom vor

operativer Entlastung durch Revisionsoperationen bei akuten Nachblutungen nach Schilddrüsenoperationen bestätigt. Die einzelnen Messungen ergaben zum Zeitpunkt der Entlastung des Hämatoms Messwerte von 20 – 38 mmHg (von Ahnen et al. 2017).

Insgesamt sind die pathophysiologischen Abläufe bei einer Nachblutung am Hals nach Operationen an der Schilddrüse unklar, die zum Auftreten von Asphyxie mit dem Risiko für Morbidität und auch Mortalität führen können. Eine weitere Evaluation dieser Abläufe war in einem klinischen Setting anhand der Beobachtung von Patienten mit Blutungsereignis nach Schilddrüsenoperation aufgrund der raschen Therapieeinleitung nicht möglich und experimentelle Untersuchungen im Rahmen von Schilddrüsenoperationen aus ethischer Sicht nicht vertretbar.

Deswegen wurden weitere Untersuchungen in ein Tiermodell übertragen, wobei aufgrund der in vielen Untersuchungen ähnlichen Physiologie und der verbreiteten Verwendung als *in vivo* Versuchsmodell das Schwein ausgewählt wurde (Brady et al. 2007; Carr and Benjamin 2009; Allen et al. 2012). Alle folgenden Tierversuche wurden unter entsprechender Anästhesie und Analgesie der Versuchstiere in Zusammenarbeit mit erfahrenen Veterinären gemäß den geltenden nationalen wie internationalen Rechtsnormen (EU-Direktive 2010/63/EU) sowie den ARRIVE Leitlinien nach Genehmigung durch die entsprechenden Behörden durchgeführt (Percie du Sert et al. 2020).

V.1 Druckabhängiger Atemstillstand bei zervikaler akuter Blutung

Schopf S, von Ahnen M, von Ahnen T, Schardey HM, **Wirth U**. New insights into the pathophysiology of postoperative hemorrhage in thyroid surgery – the mechanism of a reflex apnea. an experimental study in a porcine model. *Surgery* 2018; 164(3):518-524. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.022.

Nach Genehmigung durch das Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz erfolgte in der Tierärztlichen Klinik der *fzmb GmbH*, Bad Langensalza, die Etablierung eines Tiermodells im

Rahmen eines explorativen Studiendesigns zur Analyse der grundlegenden pathophysiologischen Abläufe bei einer zervikalen Nachblutung nach Thyreoidektomie im Schwein.

Insgesamt wurden drei Versuchsserien an insgesamt 12 Deutschen Hausschweinen durchgeführt. Alle Experimente wurden unter Allgemeinanästhesie bei erhaltener Spontanatmung der Versuchstiere durchgeführt. Die Atemwege waren dabei mit einem Standard *Magill-Tubus* gesichert. In Narkose erfolgte zunächst die Thyreoidektomie und Einlage zweier Katheter zur invasiven zervikalen Druckmessung und zur artifiziellen Druckerhöhung in die Halsloge. Weiterhin erfolgte eine Kanülierung der Aorta über einen inguinal-retroperitonealen Zugang für die invasive Blutdruckmessung. Es wurde eine extrakorporale Verbindung zwischen der Aorta und der Halsloge über die einliegenden Katheter mittels Dreiwegehähnen und Heidelberger Verlängerungen hergestellt, um Blut von der Aorta in die Halsloge zu transferieren und somit artifiziell die Nachblutung zu simulieren. Die Vitalparameter arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und der zervikale Druck wurden kontinuierlich überwacht. Es erfolgte eine Analyse der erhobenen Vitalwerte bei verschiedenen respiratorischen Ereignissen während der Simulation der Nachblutung nach Thyreoidektomie.

Unterschied zwischen zervikaler Einblutung und der akuten hypovolämen Blutungsanämie

Zunächst erfolgte aus grundlegenden Erwägungen der Vergleich zwischen dem Ausbluten eines Versuchstieres im Sinne einer progredienten hypovolämen Blutungsanämie und einer simulierten Einblutung in die Halsloge nach erfolgter Thyreoidektomie.

Im Rahmen der progredienten Blutungsanämie kam es wie erwartet nach einer stabilen Phase zu einem Abfall des arteriellen Blutdruckes mit kompensatorischer Erhöhung der Herzfrequenz und schließlich einer Dysregulation und dem Exitus des Versuchstieres mit Apnoe nach zunächst leichtem Abfall der Atemfrequenz.

Dahingegen konnte im Rahmen der Einblutung in die Halsloge ein konträrer Mechanismus beobachtet werden: Bei relevantem Anstieg des Druckes in der zervikalen Loge kam es zu einem Anstieg sowohl von Herzfrequenz als auch arteriellem Blutdruck. Die Atemfrequenz nahm hingegen entgegengesetzt der Druckentwicklung (bis zu 100 mmHg) in der zervikalen

Loge progredient ab, bis es zur Apnoe und konsekutiv dann zu einem Herz-Kreislaufstillstand kam.

Druckerhöhung in der Halsloge als Ursache für den Atemstillstand

Basierend auf dieser Beobachtung wurde das Tiermodell zur Untersuchung der pathophysiologischen Abläufe durch eine simulierte Nachblutung nach Thyreoidektomie am Schwein etabliert und weitere Untersuchungen an $n = 10$ Schweinen durchgeführt.

Unter Spontanatmung der Tiere wurde zur Simulation der Nachblutung wiederholt Blut aus der Aorta in die Halsloge über den einliegenden Katheter eingebracht. In wiederholten Versuchen an denselben Versuchstieren wurde Silikonöl anstelle von Blut verwendet, um eine übermäßige Hypovolämie zu vermeiden. Silikonöl ist inert und wird im Gegensatz zu isotoner Kochsalz- oder Vollelektrolytlösung nicht vom umgebenden Gewebe aufgenommen. Nach Ende der Versuche wurden die Tiere mit einer letalen Dosis Kaliumchlorid euthanasiert.

Die Experimente ergaben, dass es mit zunehmendem Anstieg des Druckes in der Halsloge bei Überschreiten eines Schwellendruckes zu einem Atemstillstand trotz durch den Tubus gesicherter und freier Atemwege kommt. Dies wurde mittels manueller Beatmung und regelmäßig fiberoptisch mittels Bronchoskopie überprüft. Eine relevante Kompression der Atemwege konnte so ausgeschlossen werden. Dieser Atemstillstand war bei Entlastung des Druckes in der Halsloge reversibel und konnte in manchen Tieren mehrfach wiederholt werden.

Insgesamt konnten an 10 Versuchstieren 25 Versuche mit Induktion eines Atemstillstandes durchgeführt werden. Der Schwellendruck, ab dem die Atemfrequenz absank, betrug 47 ± 14 mmHg. Bei einem artifiziell erzeugten maximalen Druck von 74 ± 18 mmHg trat der Atemstillstand auf. In 22 von 25 Versuchen kam es nach Entlastung des Druckes in der Halsloge zu einem Wiedereinsetzen der Atemfunktion (88 %). Die übrigen Vitalwerte wie Herzfrequenz und Blutdruck waren dabei über die Experimente weitgehend stabil.

Zerebrale Veränderungen im Rahmen des druckabhängigen Atemstillstandes mittels fMRT

In einer weiteren Versuchsserie im *Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin des Klinikums der Universität München* konnten in Kooperation mit dem *Institut für Klinische Radiologie* diese Ergebnisse reproduziert werden. Zusätzlich wurden funktionelle MRT-Untersuchungen des Gehirns der Versuchstiere durchgeführt. In diesen Untersuchungen konnte ein Absinken der Aktivität im Hirnstamm bei Erhöhung des Druckes in der Halsloge im Vergleich zum Ruhezustand beobachtet werden. Die Korrelation war jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht relevant. Insgesamt zeigten sich die Versuche in Kombination mit funktionellen MRT-Untersuchungen in der Durchführung schwierig, da trotz passiver Oxygenierung der Versuchstiere die notwendigen MRT-Sequenzen zeitaufwändig waren und eine Wiederholung der Versuche aufgrund einer möglichen hypoxämischen Schädigung der Versuchstiere nicht mehr möglich war. Damit konnte die erforderliche Fallzahl an Versuchen nicht erreicht werden. Weiterhin zeigte sich die Ortsauflösung der MRT Diagnostik bezogen auf das Gehirn und einzelne Gehirnregionen der Schweine als zu ungenau, um mittels dieser Technik weiterführende Aussagen zur Pathophysiologie der Nachblutung am Hals treffen zu können.

In den in diesem Teilprojekt durchgeführten Versuchen konnte sowohl ein Tiermodell zur Simulation der Nachblutung nach Schilddrüsenoperationen etabliert als auch ein reversibler, druckabhängiger Mechanismus identifiziert werden, der im Rahmen einer akuten Nachblutung unabhängig vom Atemweg zu einem reversiblen Atemstillstand führt.

V.2 Zusammenhang zwischen der zervikalen Druckerhöhung und einer Einschränkung der zerebralen Perfusion und Oxygenierung

Wirth U, Schardey J, Bonleitner M, Weber D, von Ahnen Th, Ladurner R, Andrassy J, Werner J, Schardey HM, Schopf S. A cervical compartment syndrome impairs cerebral circulation in post-thyroidectomy hemorrhage: data from an animal model. *Gland surgery* Feb 25, 2022. Epub ahead of print. doi: 10.21037/gs-21-910

Basierend auf den Erkenntnissen, dass es sich bei dem druckabhängig induzierbaren Atemstillstand am ehesten um einen zentralen Mechanismus vermutlich in Zusammenhang mit der Sauerstoffversorgung des Gehirns handelt, wurde 2018 im *Medizinischen Kompetenzzentrum Medizin im Grünen* (Wendisch-Rietz, Deutschland) nach Genehmigung durch die Regierung des Landes Brandenburg eine weitere Serie von Tierexperimenten durchgeführt.

Hierzu wurde das bereits etablierte Tiermodell verwendet. Zusätzlich erfolgte ein erweitertes Monitoring des Hirndrucks mittels Bohrlochtrepanation *fronto-temporal* und Einlage einer *Codman*-Mikrosensor-Sonde zur Hirndruckmessung (DePuy Synthes, USA) sowie die Messung des Drucks in der *V. jugularis interna*. Weiterhin wurde die zerebrale Oxygenierung mittels transkranieller *Near-Infrared Spectroscopy (NIRS; INVOS™ Cerebral/ Somatic Oximetry, Medtronic, USA)* gemessen; als Kontrolle dient eine peripher an den Versuchstieren angebrachte *NIRS* Messung. Die zerebrale Perfusion wurde mittels Doppler-Ultraschall der *A. ophthalmica* als Endstromgebiet der *A. carotis interna* untersucht.

Die Simulation der Nachblutung erfolgte erneut zunächst mit Blut, dann mit Silikonöl. Insgesamt konnten $n = 12$ Experimente mit Simulation der Nachblutung an $n = 6$ Tieren durchgeführt werden. In diesen Versuchen erfolgte insbesondere eine Analyse der zeitlichen Zusammenhänge zwischen dem Druckanstieg in der Halsloge, Veränderungen des systemischen Blutdrucks, der zerebralen Oxygenierung und der zerebralen Perfusion. Alle Werte werden als Median (*range*) angegeben.

Die zerebrale Oxygenierung bei der Simulation der akuten zervikalen Blutung

Mit zunehmendem Druckanstieg in der Halsloge erreichte der zervikale Druck zuerst Werte des diastolischen arteriellen Blutdruckes und schließlich ein maximales Level von 70,0 mmHg (42,0 - 90,0 mmHg). Ein druckabhängiger Atemstillstand konnte in allen Versuchen erzielt werden. Die periphere Oxygenierung und die peripher abgeleitete Pulsoxymetrie zeigten dabei eine starke Korrelation ($r = 0,924$), weswegen im Folgenden nur noch auf die Gewebeoxygenierung Bezug genommen wird.

Mit einem Anstieg des zervikalen Druckes kam es zu einem signifikanten Abfall der zentralen Oxygenierung in allen Experimenten mit einem ca. 24 % Abfall der zerebralen Oxygenierung zum Zeitpunkt des Atemstillstandes im Vergleich zu den Ausgangswerten. Im Falle eines Wiedereinsetzens der Spontanatmung ($n = 8/12$) erholte sich die zerebrale Oxygenierung auf Werte vergleichbar mit dem Ausgangsniveau. Zu den Zeitpunkten, zu denen die zerebrale Oxygenierung jeweils 5 % und 10 % abfiel, zeigte sich die periphere Gewebeoxygenierung wie auch die anderen Vitalwerte stabil.

Der Atemstillstand trat erst zeitlich verzögert nach dem 10 % Abfall der zerebralen Oxygenierung auf (03:20 Minuten). Ein Abfall der peripheren Gewebeoxygenierung konnte ebenfalls erst mit deutlicher zeitlicher Verzögerung im Vergleich zum Abfall der zerebralen Oxygenierung von etwa 3:00 Minuten festgestellt werden. Diese zeitliche Verzögerung war im Log-Rank-Test signifikant.

Die zerebrale Perfusion bei der Simulation der akuten zervikalen Blutung

Die Ergebnisse der durchgeführten Doppler-Untersuchungen der *A. ophthalmica* als Endstromgebiet der *A. carotis* in allen $n = 12$ Experimenten unterstützen diese Resultate. Mit einem zunehmenden Anstieg des zervikalen Druckes kam es zu einem stetigen Abfall der maximalen Flussgeschwindigkeit. Die maximale Flussgeschwindigkeit erreichte parallel zu dem maximalen Druckanstieg des zervikalen Druckes die niedrigsten Werte. Es besteht eine starke Korrelation zwischen der maximalen Flussgeschwindigkeit und der zerebralen Oxygenierung ($r = 0,896$) sowie invers mit dem Anstieg des zervikalen Druckes ($r = -0,787$). Der konstante Abfall der Doppler-Messwerte erfolgte bis zu dem Zeitpunkt des maximalen Anstiegs des zervikalen Druckes und konsekutivem Abfall der zerebralen Oxygenierung, bevor dann eine Druckentlastung zur Erholung der Versuchstiere von diesem potentiell reversiblen Atemstillstand durchgeführt wurde.

Evaluation der physiologisch möglichen Druckerhöhung durch spontane arterielle Einblutung in die Halsloge

Als letztes wurde an den Versuchstieren noch eine spontane Einblutung in die Halsloge durch artifizielle Ruptur einer oder beider *Aa. carotides* durch eine vorgelegte, schneidende Ligatur simuliert, um unabhängig von den Mechanismen der zentralen Perfusion und Oxygenierung in dem etablierten Tiermodell untersuchen zu können, welche Drucklevel physiologisch in Relation zum arteriellen systemischen Blutdruck erreicht werden können. Diese Frage wurde bereits adressiert, blieb bislang jedoch noch ungeklärt. Die in unseren Experimenten bisher gemessenen Werte für den Logendruck des Halses waren alle artifiziell durch das aktive Einspritzen von Blut oder Silikonöl erzeugt worden. Diese Versuche mit spontaner Einblutung wurden als letzte Versuche an allen n = 6 Tieren durchgeführt, bevor diese mit einer Überdosis Kaliumchloridlösung euthanasiert wurden.

Ausgehend von einem zervikalen Druck von 2,0 mmHg (0 - 6,0 mmHg) kam es unter spontaner Einblutung in die Halsloge zu einem Anstieg des zervikalen Druckes zunächst auf Werte des diastolischen Blutdruckes und später wurden maximale Druckwerte vergleichbar dem mittleren arteriellen Blutdruck von 53,50 mmHg (38,0 - 74,0 mmHg) erreicht. Der systemische Blutdruck und die Herzfrequenz zeigten während dieser Experimente zunächst die physiologische Reaktion einer Hypovolämie, stabilisierten sich aber im Verlauf auf dem Ausgangsniveau.

Zusammengefasst konnte in diesem Teilprojekt ein Abfall der zerebralen Oxygenierung durch den artifiziell erhöhten zervikalen Druck nachgewiesen werden. Es besteht ein klarer zeitlicher Zusammenhang zwischen dem zunächst stattfindenden Abfall der zerebralen Oxygenierung, dem darauffolgenden Atemstillstand sowie dem zuletzt messbaren Abfall der peripheren Gewebeoxygenierung. Parallel zum Abfall der zerebralen Oxygenierung kommt es mit zunehmendem zervikalem Druck zu einer messbaren Verminderung der arteriellen Perfusion als vermeintliche Ursache der gestörten Gewebeoxygenierung und schließlich des Atemstillstands.

Unsere Untersuchungen zeigen weiterhin, dass sich in einem Körperkompartiment wie dem Hals bei einer spontanen arteriellen Einblutung Druckwerte von etwa dem Level des mittleren arteriellen Blutdruckes erreichen lassen.

V.3 Diskussion der Ergebnisse und klinische Relevanz

Bei der Nachblutung nach Schilddrüsenoperationen handelt es sich um seltene, aber potentiell fatale Blutungskomplikationen mit über die letzten Jahre gleichbleibender Inzidenz (Lorenz et al. 2015; Weiss et al. 2015; Maneck et al. 2017; Bartsch et al. 2019). Neben einer sorgfältigen intraoperativen Hämostase kann zwar das Risiko für das Auftreten anhand einiger mittlerweile bekannter Risikofaktoren abgeschätzt werden (Erdas et al. 2015; Chavez et al. 2017; Hua et al. 2019; Scaroni et al. 2020). Dennoch kann ein solches Ereignis weder vorhergesagt noch suffizient verhindert werden (Lorenz et al. 2015; Doran et al. 2021). Essentiell ist die intensivierete klinische Überwachung zumindest im Zeitraum des höchsten Risikos und die Etablierung von sog. *Standard Operating Procedures* (SOPs) zur Sicherstellung eines standardisierten diagnostischen Algorithmus zur raschen Therapieeinleitung (Lorenz et al. 2015; Pontin 2019; Hermann et al. 2020).

Druckabhängiger Atemstillstand trotz gesicherter Atemwege

In unseren experimentellen Untersuchungen zur Pathophysiologie der Nachblutung konnten wir einen relevanten Unterschied im Verlauf der Vitalwerte zwischen der Blutung in die Halsloge und einem hämorrhagischen Schock beobachten. Die weiteren systematischen Untersuchungen ergaben zum ersten Mal einen klaren Zusammenhang zwischen einem Druckanstieg in der Halsloge und einem reversiblen Atemstillstand trotz gesicherter Atemwege. Wie bereits von Carr et al. beschrieben sowie in eigenen *ex vivo* durchgeführten Untersuchungen lässt sich somit die Theorie der Trachealkompression als Ursache der Asphyxie endgültig verwerfen. Eine relevante zusätzliche Rolle eines *laryngo-pharyngealen* Ödems *in vivo* ist sehr wahrscheinlich, bleibt aber letztlich unklar da dies in dem etablierten Tiermodell aufgrund der mittels Tubus gesicherten Atemwege nicht ausreichend adressiert

werden konnte (Shaha and Jaffe 1994; Harding et al. 2006; Carr and Benjamin 2009; Pontin 2019).

Die Nachblutung als zervikales Kompartmentsyndrom

In unseren Untersuchungen konnten wir zum ersten Mal eine signifikante Abnahme der zerebralen Oxygenierung mit steigendem zervikalen Druck nachweisen. Weiterhin konnten wir einen Anstieg des Druckes in der *V. jugularis interna* sowie eine reduzierte Perfusion in der *A. ophthalmica*, einem Endast der *A. carotis interna*, feststellen, was auf eine fortschreitende Beeinträchtigung des venösen Abflusses und der arteriellen Perfusion des Gehirns hinweist. Beide Mechanismen verursachen eine zerebrale Hypoxämie.

Als ganz wesentliches Ergebnis unserer Untersuchungen konnten wir weiterhin eine klare zeitliche Abfolge der pathophysiologischen Ereignisse mit zunehmendem zervikalen Druck nachweisen: auf die Beeinträchtigung der venösen Drainage (Druckanstieg in der *V. jugularis interna*) folgte die Abnahme der zerebralen arteriellen Perfusion und dann die Abnahme der zerebralen Oxygenierung. Mit weiter steigendem zervikalen Druck wurde schließlich eine maximale Abnahme der zerebralen Perfusion und Oxygenierung erreicht, was letztlich zum Atemstillstand führte. Dies war gefolgt von einer signifikanten Abnahme der peripheren Oxygenierung.

Zum Zeitpunkt der Apnoe wurde eine ca. 19 %ige Abnahme der maximalen Flussgeschwindigkeit in der *A. ophthalmica* und eine entsprechende ca. 24 %ige Abnahme der zerebralen Oxygenierung gemessen. Zweifelsohne ist die zerebrale Oxygenierung wichtig für die Aufrechterhaltung der globalen zerebralen Funktionen.

In anderen Daten aus Hirnischämie-Reperusionsmodellen am Schweinmodell wurden vergleichbare Abnahmen der zerebralen Oxygenierung von 20 % und mehr festgestellt und als relevant angesehen (Brady et al. 2007; Booth et al. 2011; Allen et al. 2012). Andere experimentelle Studien konnten eine Korrelation zwischen der zerebralen arteriellen Perfusion mittels Doppler und den Werten der zerebralen Oxygenierung nachweisen, wie sie auch in unseren Daten vorliegt (Brady et al. 2007; Booth et al. 2011; Allen et al. 2012;

Moerman and De Hert 2017). Es besteht weiterhin eine gut beschriebene Korrelation zwischen der zerebralen Perfusion durch die *A. carotis interna* und den Flussgeschwindigkeiten in der *A. ophthalmica* (Cohn et al. 1999; Heßler et al. 2015). Eine Abnahme der maximalen Flussgeschwindigkeit von 30 % entspricht dabei etwa einer Carotisstenose von mehr als 70 % (Heßler et al. 2015). Daher kann eine relevante Abnahme der zerebralen Perfusion angenommen werden (Cohn et al. 1999; Heßler et al. 2015). Die beeinträchtigte zerebrale arterielle Perfusion scheint der pathophysiologische Schlüsselmechanismus der Nachblutung nach Schilddrüsenoperationen und der damit bedingten Morbidität und Mortalität zu sein.

Ein zervikales Kompartmentsyndrom könnte den Mechanismus für die Abnahme der zerebralen Oxygenierung aufgrund eines erhöhten zervikalen Drucks erklären. Wenn es unbehandelt bleibt, kann dieses zu potenziell tödlichen Komplikationen wie hypoxischem Hirnschaden und Tod führen (Lorenz et al. 2015; Doran et al. 2021). Ein Kompartmentsyndrom ist dabei definiert durch einen erhöhten Druck in einem umschriebenem anatomischen Raum aufgrund einer Verletzung, eines Traumas oder einer Hämatombildung (Konstantakos and Laughlin 2007; Malbrain et al. 2014). Es führt zu einer verminderten Oxygenierung des Gewebes und zu Veränderungen des Zellstoffwechsels und kann auch benachbarte Kompartimente betreffen (Malbrain et al. 2014). Ein Kompartimentdruck in Höhe des diastolischen arteriellen Blutdrucks bedeutet bereits eine relevante Beeinträchtigung der Mikrozirkulation durch die Beeinträchtigung des venösen Abflusses; bei Überschreiten dieser Schwelle wird dann zusätzlich die arterielle Perfusion reduziert (Konstantakos and Laughlin 2007; Malbrain et al. 2014). Wie unsere Versuche mit spontaner, arterieller Einblutung in die Halsloge zeigen, können Druckwerte oberhalb des diastolischen arteriellen Blutdrucks bis etwa auf dem Niveau des arteriellen Mitteldrucks im zervikalen Kompartiment erreicht werden. Diese Druckwerte reichen zwar für eine Beeinträchtigung auch der zerebralen Perfusion aus, nicht jedoch für eine relevante Kompression der Trachea, da hierfür deutlich höhere Druckwerte von 150 mmHg und mehr erforderlich wären (Carr and Benjamin 2009; von Ahnen et al. 2015). Bei der akuten Nachblutung nach Schilddrüsenoperation haben wir es somit sehr wahrscheinlich mit einem

Kompartmentsyndrom zu tun, welches auch die angrenzenden Kompartimente betrifft und eine zerebrale Dysfunktion verursacht.

Anhand der berichteten Ergebnisse schlagen wir als Erklärung für den auftretenden Atemstillstand letztlich folgenden pathophysiologischen Ablauf vor: Im Falle einer akuten Nachblutung nach Thyreoidektomie füllt sich die ehemalige Schilddrüsenloge mit Blut und es kommt zu einem sich ausdehnenden Hämatom mit Anstieg des zervikalen Drucks und bei anhaltender Blutung zu einer Kompression der Venen mit einer Beeinträchtigung des zervikalen wie zerebralen venösen Abstroms. Bei einer arteriellen Blutung erreicht der zervikale Druck Werte in Höhe des diastolischen Blutdrucks und darüber, was schließlich die zerebrale arterielle Perfusion beeinträchtigen kann. Die dadurch verursachte Abnahme der zerebralen Oxygenierung kann zu einem Atemstillstand und globaler Hypoxämie und Tod führen, wenn die Nachblutung nicht rechtzeitig behandelt wird.

Anhand der vorliegenden Daten zu den pathophysiologischen Ursachen der Nachblutung nach Schilddrüsenoperation haben wir nun erstmals eine klinische Klassifikation der verschiedenen Blutungsarten auch im Hinblick auf deren klinische Bedeutung entworfen.

Eingeschränkt sind die Aussagen unserer Studien dadurch, dass die Daten aus Tierversuchen stammen. Da die Nachblutung eine seltene und potentiell lebensbedrohliche Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie ist, können vergleichbare Daten nicht aus prospektiven klinischen Studien gewonnen werden. Allerdings scheint die Pathophysiologie in Studien, die sich mit zerebraler Ischämie und Oxygenierung befassen, zwischen dem gewählten Modell am Schwein und der menschlichen Pathophysiologie gut zu korrelieren (Brady et al. 2007; Booth et al. 2011; Allen et al. 2012). Die Anzahl der Tiere und Experimente war aus ethischen Gründen begrenzt. Die Ergebnisse waren jedoch reproduzierbar und schlüssig.

Dennoch gibt es zusätzliche Mechanismen der zerebralen Autoregulation durch biochemische und physiologische Faktoren, die unvorhersehbare Änderungen der zerebralen Perfusion verursachen können und die wir mit unserem Modell nicht berücksichtigen konnten (Aikimbaev et al. 2001; Brady et al. 2007; Booth et al. 2011; Moerman and De Hert 2017).

Die einzige rationale Therapie der akuten Nachblutung nach Schilddrüsenoperation und des zervikalen oder jedes anderen Kompartmentsyndroms ist und bleibt die schnelle chirurgische Entlastung des erhöhten Drucks. Ziel muss es sein, solche Nachblutungsereignisse rechtzeitig zu erkennen, um rasch die notwendigen therapeutischen Maßnahmen einleiten zu können (Lorenz et al. 2015; Weiss et al. 2015; Pontin 2019; Doran et al. 2021).

Da ein Zusammenhang zwischen Nachblutung und dem erhöhten zervikalen Druck als Ursache für potentiell fatale Komplikationen nachgewiesen werden konnte, wäre basierend auf den hier vorgestellten Daten eine kontinuierliche, invasive Druckmessung der Halsloge eine vielversprechende Maßnahme zur postoperativen Überwachung. Wir haben hierzu bereits eine klinische Pilotstudie erfolgreich durchgeführt (von Ahnen et al. 2017). Die hier erhobenen Daten zeigen, dass sich die postoperativen Drucklevel in der Halsloge bei Patienten nach Schilddrüsenoperationen recht konstant um 0 mmHg in Ruhe und unter Belastung bewegen. Bei einem im Rahmen der Studie aufgetretenen Blutungsereignis zeigte sich wie erwartet ein progredienter zervikaler Druckanstieg. Mit zunehmendem Druckanstieg der Halsloge traten entsprechende klinische Beschwerden auf, so dass eine bettseitige Eröffnung der Wunde erfolgte und eine Revisionsoperation durchgeführt wurde (von Ahnen et al. 2017). Ein entsprechendes invasives kontinuierliches Monitoring in den ersten 24 postoperativen Stunden könnte bei progredient ansteigendem Druck der Halsloge somit eine frühzeitige Diagnose ermöglichen. Denn nur durch eine frühzeitige Re-Intervention zur Druckentlastung und Blutungskontrolle in einem kontrollierten Setting kann durch die akute Nachblutung verursachte zusätzliche relevante Morbidität und Mortalität vermieden werden (von Ahnen et al. 2017).

VI. Zusammenfassung und Ausblick

Die Nachblutung nach Schilddrüsenoperation ist eine seltene, jedoch immer noch potentiell gefährliche Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie. Neben der kontinuierlichen Weiterentwicklung der konventionell-offenen Operationstechnik, haben sich mittlerweile vor allem aus kosmetischen Aspekten verschiedene endoskopische, sogenannte *remote-access*-Operationstechniken in der Schilddrüsenchirurgie etabliert. Wegen einer hohen Patientenzufriedenheit wurden zwei dieser neuen Operationstechniken seit 2010 in klinischen Studien im Hinblick auf die Sicherheit anhand des perioperativen Outcomes bewertet. Relevante Blutungskomplikationen waren zwar selten, kamen aber auch in einem streng selektionierten Patientengut vor und spielten gerade bei den *remote-access*-Operationstechniken eine besondere Rolle. In unseren Daten konnten die wenigen Blutungsereignisse alle letztlich endoskopisch erfolgreich behandelt werden.

Weiterhin haben wir zur Untersuchung der pathophysiologischen Abläufe bei der Nachblutung nach Schilddrüsenoperation erfolgreich ein Tiermodell am Schwein etablieren können. In unseren Untersuchungen konnten wir den unterschiedlichen klinischen Verlauf zwischen der Nachblutung in der Halsloge und einem hämorrhagischen Schock demonstrieren.

Nach Etablierung des Tiermodells konnten wir einen druckabhängigen, potentiell reversiblen Atemstillstand bei gesichertem Atemweg als grundlegenden pathophysiologischen Mechanismus aufzeigen und somit die Hypothese einer relevanten Trachealkompression durch die Nachblutung widerlegen. In weiterführenden Untersuchungen konnten wir schließlich nachweisen, dass es durch den steigenden zervikalen Logendruck zu einer Beeinträchtigung der zerebralen Perfusion und damit Oxygenierung als Ursache für den Atemstillstand im Tiermodell kommt. Unsere Daten zeigen weiterhin eine klare zeitliche Abfolge mit Abfall der zerebralen Oxygenierung, darauffolgendem Atemstillstand und schließlich Abfall der peripheren Oxygenierung als Ausdruck der Asphyxie. Zudem konnten wir zeigen, dass es bei einer spontanen Einblutung in die Halsloge zu Druckwerten vergleichbar mit dem mittleren arteriellen Blutdruck kommt.

Basierend auf den Ergebnissen unserer Untersuchungen in dem etablierten Tiermodell handelt es sich bei der Nachblutung nach Schilddrüsenoperation um eine Art zervikales Kompartmentsyndrom mit Beeinträchtigung von venösem Abfluss und arterieller Perfusion. Die einzig zielführende Therapieoption ist weiterhin eine rechtzeitige Entlastung des erhöhten zervikalen Druckes im Falle einer akuten Nachblutung nach Schilddrüsenoperation. Nur durch eine rechtzeitige und kontrollierte Intervention lassen sich mit der Nachblutung assoziierte zusätzliche Morbidität und Mortalität vermeiden. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen einem erhöhten zervikalen Logendruck und der Einschränkung der zerebralen Oxygenierung könnte eine kontinuierliche Überwachung des zervikalen Logendrucks zu einer Verbesserung der Patientensicherheit führen. Aktuell ist eine multizentrische MPG-Studie in Vorbereitung, welche die diagnostische Güte einer solchen kontinuierlichen invasiven Druckmessung der Halsloge nach Schilddrüsenoperationen untersuchen wird. Mit einem Studienbeginn dieser Studie ist im Herbst 2022 zu rechnen.

VII. Literaturverzeichnis

- Aikimbaev K, Guvenc B, Canataroglu A, et al (2001) Value of duplex and color doppler ultrasonography in the evaluation of orbital vascular flow and resistance in sickle cell disease. *Am J Hematol* 67:163–167. <https://doi.org/10.1002/ajh.1100>
- Allen BS, Ko Y, Buckberg GD, et al (2012) Studies of isolated global brain ischaemia: I. A new large animal model of global brain ischaemia and its baseline perfusion studies. *Eur J Cardiothorac Surg* 41:1138–1146. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr316>
- Ayala MA, Yencha MW (2015) Outpatient Thyroid Surgery in a Low-Surgical Volume Hospital. *World J Surg* 39:2253–2258. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3097-2>
- Balay MA, Aidan P, Schlageter MH, et al (2018) Successful Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma with Transaxillary Robotic Surgery and Radioiodine: The First European Experience. *Eur Thyroid J* 7:149–154. <https://doi.org/10.1159/000487234>
- Bartsch D, Dotzenrath C, Vorländer C, et al (2019) Current Practice of Surgery for Benign Goitre—An Analysis of the Prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry. *JCM* 8:477. <https://doi.org/10.3390/jcm8040477>
- Berber E, Bernet V, Fahey TJ, et al (2016) American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery. *Thyroid* 26:331–337. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0407>
- Bomeli SR, Duke WS, Terris DJ (2015) Robotic facelift thyroid surgery. *Gland Surgery* 4:7
- Booth E, Dukatz C, Sood B, Wider M (2011) Near-infrared spectroscopy monitoring of cerebral oxygen during assisted ventilation. *Surg Neurol Int* 2:65. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.81722>
- Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al (2007) Continuous Time-Domain Analysis of Cerebrovascular Autoregulation Using Near-Infrared Spectroscopy. *Stroke* 38:2818–2825. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.485706>
- Cannizzaro MA, Lo Bianco S, Picardo MC, et al (2017) How to avoid and to manage post-operative complications in thyroid surgery. *Updates Surg* 69:211–215. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0475-3>
- Carr ERM, Benjamin E (2009) In vitro study investigating post neck surgery haematoma airway obstruction. *J Laryngol Otol* 123:662–665. <https://doi.org/10.1017/S0022215108003423>
- Chang YW, Lee HY, Ji WB, et al (2019) Detailed comparison of robotic and endoscopic transaxillary thyroidectomy. *Asian J Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.02.012>
- Chavez KV, Barajas EM, Ramírez J, et al (2017) Comparative analysis between a bipolar vessel sealing and cutting device and the tie and suture technique in thyroidectomy: A randomized clinical trial. *Surgery* 161:477–484. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.07.036>
- Choe J-H, Kim SW, Chung K-W, et al (2007) Endoscopic Thyroidectomy Using a New Bilateral Axillo-Breast Approach. *World J Surg* 31:601–606. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0481-y>
- Chung E-J, Park M-W, Cho J-G, et al (2015) A Prospective 1-Year Comparative Study of Endoscopic Thyroidectomy Via a Retroauricular Approach Versus Conventional Open Thyroidectomy at a Single Institution. *Annals Surg Oncol* 22:3014–3021. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4361-7>
- Cohn EJ, Sandager GP, Benjamin ME, et al (1999) Assessment of ocular perfusion after carotid endarterectomy with color-flow duplex scanning. *J Vasc Surg* 29:665–671. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(99\)70312-5](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(99)70312-5)

- Dogan S, Sahbaz NA, Aksakal N, et al (2017) Quality of life after thyroid surgery. *J Endocrinol Invest* 40:1085–1090. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0635-9>
- Doran HE, Wiseman SM, Palazzo FF, et al (2021) Post-thyroidectomy bleeding: analysis of risk factors from a national registry. *Br J Surg* 108:851–857. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab015>
- Erdas E, Medas F, Podda F, et al (2015) The use of a biologic topical haemostatic agent (TachoSil®) for the prevention of postoperative bleeding in patients on antithrombotic therapy undergoing thyroid surgery: A randomised controlled pilot trial. *Int J Surg* 20:95–100. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.06.027>
- Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, et al (1998) Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol* 51:1171–8
- Gunn A, Oyekunle T, Stang M, et al (2020) Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid Surgery: An Analysis of 11,370 Patients. *J Surg Res* 255:42–49. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.05.017>
- Harding J, Sebag F, Sierra M, et al (2006) Thyroid surgery: postoperative hematoma—prevention and treatment. *Langenbecks Arch Surg* 391:169–173. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0028-6>
- Haugen BR (2017) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed?: ATA 2015 Thyroid Nodule/DTC Guidelines. *Cancer* 123:372–381. <https://doi.org/10.1002/cncr.30360>
- Hermann M, Gschwandtner E, Schneider M, et al (2020) Moderne Schilddrüsenchirurgie – das endokrin-chirurgische Verständnis des Operateurs und seine Verantwortung für Resektionsausmaß und Komplikationsrate. *Wien Med Wochenschr*. <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00750-5>
- Heßler H, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, et al (2015) No Evidence for Retinal Damage Evolving from Reduced Retinal Blood Flow in Carotid Artery Disease. *BioMed Res Int* 2015:604028. <https://doi.org/10.1155/2015/604028>
- Hua N, Quimby AE, Johnson-Obaseki S (2019) Comparing Hematoma Incidence between Hemostatic Devices in Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology Head Neck Surg* 161:770–778. <https://doi.org/10.1177/0194599819865248>
- Ikeda Y, Takami H, Niimi M, et al (2001) Endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *Surg Endosc* 15:1362–1364. <https://doi.org/10.1007/s004640080139>
- Kang S-W, Jeong JJ, Nam K-H, et al (2009) Robot-Assisted Endoscopic Thyroidectomy for Thyroid Malignancies Using a Gasless Transaxillary Approach. *J Am Coll Surg* 209:e1–e7. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.05.003>
- Karakas E, Anuwong A, Ketwong K, et al (2018) Transorale Chirurgie der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen: Implementierung und Evaluation der transoralen endoskopischen Technik über den Vestibularzugang (TOETVA). *Chirurg* 89:537–544. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0635-0>
- Karakas E, Klein G, Schopf S (2020) Transoral thyroid surgery vestibular approach: does size matter anymore? *J Endocrinol Invest* 43:615–622. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01149-9>
- Kim WW, Lee J, Jung JH, et al (2018) A comparison study of the transoral and bilateral axillo-breast approaches in robotic thyroidectomy. *J Surg Oncol*. <https://doi.org/10.1002/jso.25175>
- Konstantakos EK, Laughlin RT (2007) Diagnosis and Management of Extremity Compartment Syndromes: An Orthopaedic Perspective. *Am Surg* 73:1199–1209

- Ladurner R, Lerchenberger M, Al Arabi N, et al (2019) Parathyroid Autofluorescence—How Does It Affect Parathyroid and Thyroid Surgery? A 5 Year Experience. *Molecules* 24:2560. <https://doi.org/10.3390/molecules24142560>
- Lee DY, Lee KJ, Han WG, et al (2016) Comparison of transaxillary approach, retroauricular approach, and conventional open hemithyroidectomy: A prospective study at single institution. *Surgery* 159:524–531. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.08.010>
- Li J, Zhang B, Bai Y, et al (2020) Health-related quality of life analysis in differentiated thyroid carcinoma patients after thyroidectomy. *Sci Rep* 10:5765. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62731-3>
- Liu J, Li Z, Liu S, et al (2016) Risk factors for and occurrence of postoperative cervical hematoma after thyroid surgery: A single-institution study based on 5156 cases from the past 2 years: Risk factors and occurrence of cervical hematoma after thyroid surgery. *Head Neck* 38:216–219. <https://doi.org/10.1002/hed.23868>
- Lonjon G, Porcher R, Ergina P, et al (2017) Potential Pitfalls of Reporting and Bias in Observational Studies With Propensity Score Analysis Assessing a Surgical Procedure: A Methodological Systematic Review. *Ann Surg* 265:901–909. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001797>
- Lorenz K, Sekulla C, Kern J, Dralle H (2015) Management von Nachblutungen nach Schilddrüsenoperationen. *Chirurg* 86:17–23. <https://doi.org/10.1007/s00104-014-2818-7>
- Malbrain MLNG, Roberts DJ, Sugrue M, et al (2014) The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anesthesiol Intensive Ther* 46:433–450. <https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0064>
- Maneck M, Dotzenrath C, Dralle H, et al (2017) Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen in Deutschland: Eine Routinedatenanalyse von 66.902 AOK-Patienten. *Chirurg* 88:50–57. <https://doi.org/10.1007/s00104-016-0267-1>
- Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, et al (2017) Prevention and management of bleeding in thyroid surgery. *Gland Surgery* 6:510–515. <https://doi.org/10.21037/gs.2017.06.14>
- Maurer E, Wächter S, Bartsch DK (2017) Alternativzugänge in der Schilddrüsenchirurgie. *Chirurg* 88:675–681. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0430-3>
- Miccoli P, Materazzi G, Baggiani A, Miccoli M (2011) Mini-invasive video-assisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: A 2011 update. *J Endocrinol Invest* 34:473–480. <https://doi.org/10.1007/BF03346715>
- Moerman A, De Hert S (2017) Recent advances in cerebral oximetry. Assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy: myth or reality? *F1000Res* 6:1615. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11351.1>
- Morton RP, Vandal AC (2015) Postoperative Systolic Blood Pressure as a risk factor for haematoma following thyroid surgery. *Clin Otolaryngol* 40:462–467. <https://doi.org/10.1111/coa.12407>
- Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, et al (2018) Aktualisierung der S2k-Leitlinie: Operative Therapie benigner Schilddrüsenenerkrankungen. *Chirurg* 89:699–709. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0653-y>
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154:787–803. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02158>
- Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al (2020) The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults: *Ann Surg* 271:e21–e93. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003580>

- Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al (2020) The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 18:e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
- Philippe J-B, Riou J, Lemoult A, et al (2019) Feasibility criteria for total thyroidectomy in outpatient surgery. *Annales d'Endocrinologie* 80:286–292. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.04.016>
- Pontin A (2019) Postoperative Bleeding After Thyroid Surgery: Care Instructions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 53:329–336. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.95914>
- Promberger R, Hermann M, Pallikunnel SJ, et al (2014) Quality of life after thyroid surgery in women with benign euthyroid goiter: influencing factors including Hashimoto's thyroiditis. *American J Surg* 207:974–979. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.05.005>
- Promberger R, Ott J, Kober F, et al (2012) Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg* 99:373–379. <https://doi.org/10.1002/bjs.7824>
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, et al (2004) Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid* 14:926–932. <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.926>
- Richmon JD, Pattani KM, Benhidjeb T, Tufano RP (2010) Transoral robotic-assisted thyroidectomy: A preclinical feasibility study in 2 cadavers. *Head Neck* 33:330–333. <https://doi.org/10.1002/hed.21454>
- Russell JO, Noureldine SI, Al Khadem MG, Tufano RP (2016) Minimally invasive and remote-access thyroid surgery in the era of the 2015 American Thyroid Association guidelines: Remote-Access Thyroid Surgery. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 1:175–179. <https://doi.org/10.1002/lio2.36>
- Russell JO, Razavi CR, Garstka ME, et al (2019) Remote-Access Thyroidectomy: A Multi-Institutional North American Experience with Transaxillary, Robotic Facelift, and Transoral Endoscopic Vestibular Approaches. *J Am Coll Surg* 228:516–522. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.005>
- Scaroni M, von Holzen U, Nebiker CA (2020) Effectiveness of hemostatic agents in thyroid surgery for the prevention of postoperative bleeding. *Sci Rep* 10:1573. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58666-4>
- Schardey HM, Barone M, Pörtl S, et al (2010) Invisible Scar Endoscopic Dorsal Approach Thyroidectomy: A Clinical Feasibility Study. *World J Surg* 34:2997–3006. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0769-9>
- Schardey HM, Schopf S, Kammal M, et al (2008) Invisible scar endoscopic thyroidectomy by the dorsal approach: experimental development of a new technique with human cadavers and preliminary clinical results. *Surg Endosc* 22:813–820. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9761-y>
- Schopf S, von Ahnen T, von Ahnen M, et al (2018) New insights into the pathophysiology of postoperative hemorrhage in thyroid surgery: An experimental study in a porcine model. *Surgery* 164:518–524. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.022>
- Shaha A, Jaffe B (1994) Practical management of post-thyroidectomy hematoma. *J Surg Oncol* 57:235–238
- Shimazu K, Shiba E, Tamaki Y, et al (2003) Endoscopic Thyroid Surgery Through the Axillo-Bilateral-Breast Approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 13:196–201. <https://doi.org/10.1097/00129689-200306000-00011>
- Strik MW, Anders S, Barth M, et al (2007) Total-videoendoskopische Strumaresektion via "axillobilateral breast approach": Operative Technik und erste Ergebnisse. *Chirurg* 78:1139–1144. <https://doi.org/10.1007/s00104-007-1399-0>

- van Velsen EFS, Massolt ET, Heersema H, et al (2019) Longitudinal analysis of quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 181:671–679. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0550>
- von Ahnen T, von Ahnen M, Militz S, et al (2017) Compartment Pressure Monitoring After Thyroid Surgery: A Possible Method to Detect a Rebleeding. *World J Surg* 41:2290–2297. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4020-9>
- von Ahnen T, Wirth U, von Ahnen M, et al (2022) Endoscopic cephalic access thyroid surgery (EndoCATS) using the retroauricular approach – a single centre retrospective data analysis. *Surg Endosc* 36:117–25. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08244-6>
- von Ahnen T von, von Ahnen M von, Wirth U, et al (2015) Pathophysiology of airway obstruction caused by wound hematoma after thyroidectomy: an ex vivo study. *Eur Surg* 47:123–126. <https://doi.org/10.1007/s10353-015-0318-8>
- von Keudell A, Weaver M, Appleton P, et al (2015) Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome. *Lancet* 386:12
- Weiss A, Parina RP, Tang JA, et al (2015) Outcomes of thyroidectomy from a large California state database. *Am J Surg* 210:1170–1177. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.08.011>
- Wirth U, Kammal M, Doberauer J, et al (2011) Invisible scar endoscopic thyroid surgery by the dorsal approach: importance of the spinal accessory nerve. *Surg Radiol Anat* 33:703–711. <https://doi.org/10.1007/s00276-011-0845-3>
- Wirth U, von Ahnen T, Hampel J, et al (2022) Quality of life and surgical outcome of ABBA versus EndoCATS endoscopic thyroid surgery: a single center experience. *Surg Endosc* 36:968–79. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08361-w>
- Witzel K, von Rahden BHA, Kaminski C, Stein HJ (2008) Transoral access for endoscopic thyroid resection. *Surg Endosc* 22:1871–1875. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9734-6>

VIII. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

1. Von Ahnen Th*, **Wirth U***, von Ahnen M, Kroenke J, Busch P, Schardey HM, Schopf S. *Endoscopic Cephalic Access Thyroid Surgery (EndoCATS) using the retroauricular approach – a single center experience*. Surg Endosc. 2022; 36(1):117-125. doi: 10.1007/s00464-020-08244-6 (*equal contribution)
2. **Wirth U***, von Ahnen Th*, Hampel J, Schardey J, Busch P, Schardey HM, Schopf S. *Quality of life and surgical outcome of ABBA versus EndoCATS endoscopic thyroid surgery – a single center experience*. Surg Endosc. 2022; 36(2):968-979. doi: 10.1007/s00464-021-08361-w (*equal contribution)
3. Schopf S, von Ahnen M, von Ahnen T, Schardey HM, **Wirth U**. New insights into the pathophysiology of postoperative hemorrhage in thyroid surgery – the mechanism of a reflex apnea. an experimental study in a porcine model. Surgery 2018; 164(3):518-524. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.022
4. **Wirth U**, Schardey J, Bonleitner M, Weber D, von Ahnen Th, Ladurner R, Andrassy J, Werner J, Schardey HM, Schopf S. *A cervical compartment syndrome impairs cerebral circulation in post-thyroidectomy hemorrhage: data from an animal model*. Gland surgery; Feb 25, 2022. Epub ahead of print. doi: 10.21037/gs-21-910