

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktion: Herr Prof. Dr. Christian Zöllner

Einfluss der thorakalen Periduralanästhesie auf Morbidity, Mortalität und Krankenhausverweildauer in der hepatobiliären Chirurgie

Dissertation

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

vorgelegt von

Juliane Carolin Wegner

aus Börnsen

Hamburg 2018

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.02.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Constantin Trepte

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Kai Bachmann

Inhaltsverzeichnis

1. Überblick und Arbeitshypothese	1
------------------------------------------------	----------

2. Einleitung

2.1 Leberchirurgie	2
2.1.1 Funktion und Anatomie	2
2.1.2 Erkrankungen der Leber.....	3
2.1.3 Chirurgische Eingriffe an der Leber.....	7
2.1.4 Komplikationen bei chirurgischen Lebereingriffen	9
2.2 Schmerztherapie.....	11
2.2.1 Periduralanästhesie.....	11
2.2.2 Anatomie und Durchführung.....	12
2.2.3 Wirkungsweise der PDA.....	15
2.2.4 Opioide	16
2.2.5 Komplikationen und Risiken der PDA.....	17
2.3 PDA in der hepatobiliären Chirurgie.....	18

3. Methoden

3.1 Datenerhebung	20
3.2 Ethikvotum	20
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.4 Erfasste Parameter	21
3.5 Patientengruppen.....	22
3.6 Statistische Auswertung und grafische Gestaltung	22

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv	23
4.2 Prä- und intraoperative Parameter	27
4.3 Laborparameter	29
4.4 Postoperativer Schmerzmittelverbrauch	30
4.5 Postoperative Parameter	31
4.6 Komplikationen	33
4.7 Mortalität	34
4.8 Krankenhausverweildauer	34
4.9 Komplikationen des PDK	34

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv	35
5.2 Prä- und postoperative Parameter	37
5.3 Laborparameter	37
5.4 Postoperativer Schmerzmittelverbrauch	39
5.5 Postoperative Parameter	39
5.6 Komplikationen	41
5.7 Mortalität	42
5.8 Krankenhausverweildauer	43
5.9 Komplikationen des PDK	44

6. Zusammenfassung..... 45

7. Summary..... 46

8. Abkürzungsverzeichnis	47
9. Abbildungsverzeichnis	50
10. Tabellenverzeichnis	51
11. Literaturverzeichnis	52
12. Anhang	
12.1 Danksagung.....	62
12.2 Eidesstattliche Versicherung.....	63

1. Überblick und Arbeitshypothese

Als rückenmarksnahes neuroaxiales Regionalanästhesieverfahren hat die Periduralanästhesie (PDA) nicht nur in der Geburtshilfe, sondern auch bei großen Eingriffen in Thorax und Abdomen sowie in der (postoperativen) Schmerztherapie einen festen Stellenwert. Das Risiko für katheter- oder medikamentenassoziierte Komplikationen ist bei fachgerechter Durchführung und engmaschiger postoperativer Kontrolle als gering einzustufen und auch nicht-chirurgische Komplikationen treten bei Verwendung eines Periduralkatheters (PDK) nicht häufiger auf (Scherer et al. 1993, Licker et al. 2013). Durch die epidurale Applikation von Lokalanästhetika und Opioiden kann eine PDA dazu beitragen, postoperativem Stress und inflammatorischen Prozessen vorzubeugen, postoperative kardiovaskuläre, respiratorische und gastrointestinale Morbiditäten zu verringern und somit die Krankenhausverweildauer des Patienten zu verkürzen (Zawar et al. 2015, Pöpping et al. 2014).

Basierend auf diesen Kenntnissen ist die Grundlage dieser retrospektiven Studie die Hypothese, dass Patienten, die einen Eingriff in der hepatobiliären Chirurgie als kombinierte Narkose aus Allgemeinanästhesie und thorakaler PDA erhalten, eine geringere Morbidität und Mortalität sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer aufweisen als solche, die nur mit einer Allgemeinanästhesie ohne PDA behandelt werden.

2. Einleitung

2.1 Leberchirurgie

2.1.1 Funktion und Anatomie

Als größtes, unpaariges parenchymatöses Organ des menschlichen Körpers hat die Leber eine zentrale Funktion im Stoffwechsel bei über 500 Stoffwechsellvorgängen (Munding und Tannapfel 2011, Calitz et al. 2017). Neben ihrer Entgiftungsfunktion für körpereigene und -fremde Stoffe dient sie der Regulation des Blutzuckerspiegels sowie der Synthese für Proteine, Faktoren der Gerinnungskaskade und des Bilirubins (Braun und Renz-Polster 2001).

Sie liegt intraperitoneal zu $\frac{2}{3}$ unter der rechten Zwerchfellkuppel, zu $\frac{1}{3}$ unter dem linken Zwerchfell und wiegt beim Erwachsenen durchschnittlich 1500 g (Müller 2013). Makroskopisch gliedert sie sich in einen rechten und linken Hauptlappen sowie den Lobus quadratus und Lobus caudatus, die als zusätzliche Lappen durch sichtbare Fissuren begrenzt werden. Funktionell kann die Leber in die Segmente I bis VIII unterteilt werden, welche 1957 durch Couinaud festgelegt wurden (Couinaud et al. 1957). Hierbei wird die Leber durch die drei Lebervenen in vier Abschnitte unterteilt, die je durch einen Ast der Pfortader versorgt werden.

An der Unterfläche des rechten Leberlappens in enger Lagebeziehung zum Duodenum und der rechten Kolonflexur liegt die Gallenblase, die über den Ductus cysticus Anschluss an den Ductus hepatis communis findet und als Ductus choledochus in die Papilla duodeni major mündet. Ihr Fassungsvermögen beträgt 30-75 ml (Müller 2013).

Den wichtigsten Teil des Halteapparates der Leber stellt die Vena cava über die Lebervenen und Bindegewebe zum Leberparenchym dar. Das Ligamentum (Lig.) coronarium hepatis besteht aus einem anterosuperioren und einem inferioren Blatt als Umschlag aus dem viszeralem Peritoneum. Nach ventral setzt es sich in das Lig. falciforme, welches in Höhe des Lebervorderrandes den Überrest der Vena umbilicalis als Lig. teres hepatis enthält, fort. Durch Verschmelzung der

beiden Blätter entstehen lateral aus dem Lig. coronarium das rechte und linke Lig. triangulare (Castaing et al. 2007).

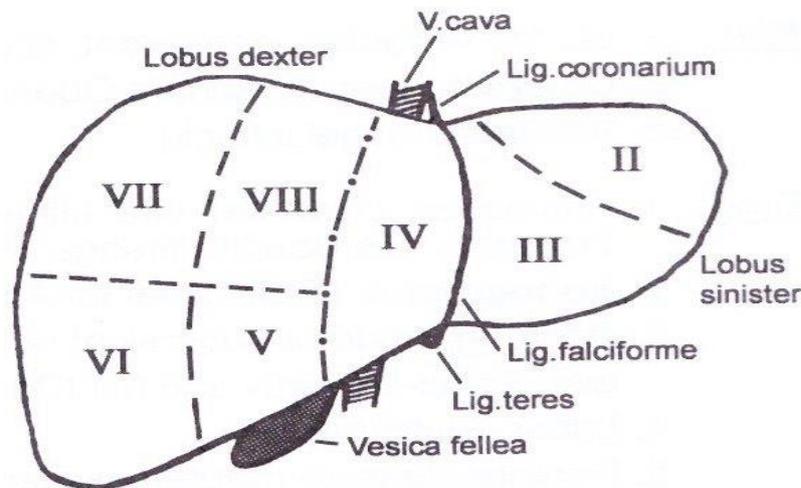


Abb. 1: Aufbau der Leber von ventral (Müller 2013, S. 237)

2.1.2 Erkrankungen der Leber

Ebenso wie die Funktionen der Leber sind auch ihre Erkrankungsmöglichkeiten vielfältig. Neben den folgend näher beschriebenen Krankheiten sind weitere, für diese Arbeit jedoch weniger relevante Erkrankungen zu nennen. Zu diesen gehören immunologisch oder viral bedingte akute und chronische Hepatitiden, portale Hypertonie, Aszites, Ikterus und Cholestase, akutes Leberversagen sowie Leberschäden durch Alkohol, Medikamente und andere Fremdstoffe. Auch die Besiedelung mit Parasiten sowie schwangerschaftsspezifische Hepatopathien treten auf (Classen et al. 2004).

Zirrhose

Als häufiges Endstadium chronischer Lebererkrankungen stellt sich die Leberzirrhose mit charakteristischen makroskopischen und histologischen Leberveränderungen dar, die diffuser Weise das gesamte Organ befallen (Classen et al. 2004). Sie beschreibt eine klassische Kombination von Parenchymuntergang, Regeneration und Bindegewebsvermehrung, wodurch die azinäre Struktur zerstört und damit die Mikrozirkulation beeinträchtigt wird.

Vorstufen der Leberzirrhose sind die Fettleber (Verfettung der Hepatozyten von mehr als 5 %) und die Leberfibrose, bei der es vorerst zu einer reinen Bindegewebsvermehrung kommt. Bei geeigneter Therapie sind beide Stadien zumindest teilweise reversibel (Classen et al. 2004). Zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose gehören chronischer Alkoholabusus und die chronische Virushepatitis (Hepatitis B und C). Weitere Ursachen sind die Autoimmunhepatitis, nicht alkoholische Steatohepatitis, primär biliäre oder sklerosierende Cholangitis, kardiovaskuläre Probleme (z.B. chronische Rechtsherzinsuffizienz, Morbus Osler) und erblich bedingte Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, Morbus Wilson, α 1-Antitrypsinmangel). Eine Leberzirrhose unklarer Ätiologie bezeichnet man als kryptogene Leberzirrhose (Bahr und Manns 1999).

Die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose in Deutschland sind die alkoholische und nichtalkoholische Fettlebererkrankung sowie die viralen Hepatitiden B und C (ca. 0,5 % der deutschen Bevölkerung sind chronisch infiziert), wobei die alkoholische Lebererkrankung mit 8.619 Todesfällen und einer Sterbeziffer von 8,9 auf 100.000 Einwohner im Jahr 2009 führend war. Damit befindet sie sich unter den 20 häufigsten Todesursachen der deutschen Bevölkerung (Wiegand und Berg 2013). Autopsiestudien zufolge leiden adipöse Patienten deutlich häufiger an nichtalkoholischer Fettlebererkrankung als normalgewichtige Patienten. Sofern Übergewicht und Diabetes mellitus in Kombination auftraten, konnte in 18,5 % der Fälle eine Leberzirrhose nachgewiesen werden (Neuschwander-Tetri und Caldwell 2003).

Symptome der Leberzirrhose sind eingeschränkte Leistungsfähigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Gewichtsabnahme, Blutungsneigung sowie Abnahme der sexuellen Potenz (Classen et al. 2004). Auch die Regenerationsfähigkeit der Leber ist bei einer Zirrhose eingeschränkt; üblicherweise können 60-80 % einer gesunden Leber reseziert werden, wobei der Rest die Funktion innerhalb weniger Wochen kompensiert. Nach ca. einem Jahr sind mindestens 75 % ihres ursprünglichen Volumens erreicht (Müller 2013). Wichtigste Komplikationen einer Leberzirrhose sind die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) sowie die Folgen der gestörten Leberfunktion und portalen Hypertension. Auch Varizenblutung, Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom und die hepatische Enzephalopathie können in Zusammenhang mit einer Leberzirrhose entstehen (Wittenburg et al. 2011).

Therapiemöglichkeiten einer Leberzirrhose sind kausal durch Alkoholentzug, Interferon und seit 2017 auch eine interferonfreie Therapie bei einer Infektion mit Hepatitis B und C (Deterding et al. 2017), Entzug lebertoxischer Arzneimittel, sowie symptomatisch und diätetisch, beispielsweise Kortikoide und Azathioprin bei Autoimmunhepatitis, D-Penicillamin bei Morbus Wilson, Aderlasstherapie bei Hämochromatose oder medikamentöse Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (Casparly et al. 2001).

Zysten

Zysten der Leber sind zu über 95 % angeboren und betreffen hauptsächlich den rechten Leberlappen von Frauen (Classen et al. 2004). Sie sind primär parenchymatös oder duktal und können solitär und multipel auftreten. Andere Ursachen für Zysten in der Leber sind Traumata, Entzündungen (Tuberkulose) und degenerative (Zirrhose, Vernarbungen) oder tumoröse Veränderungen. Auch ein Befall mit *Echinococcus granulosus* oder *Echinococcus multilocularis* führt zur Zystenbildung in der Leber (Müller 2013). Aufgrund mangelnder Studienlage besteht keine einheitliche Meinung zum klinischen Management von Leberzysten. Die meisten Leberzysten sind in erster Linie benigne; bei fehlenden Hinweisen auf ein biliäres Zystadenom oder Zystadenokarzinom oder eine hydatide Zyste kann eine abwartende Haltung eingenommen werden. Ansonsten wird eine vollständige Resektion empfohlen. Multiple (> 20 cm), große (> 4-5 cm), septierte, kalzifizierte oder fenestrierte sowie symptomatische Zysten sollten einer weiteren Diagnostik zugeführt werden (Marrero et al. 2014).

Tumoren der Leber

Die wichtigsten benignen Tumoren der Leber sind das Hämangiom, die fokalnoduläre Hyperplasie (FNH) sowie das Leberzelladenom. Das Leberzelladenom wächst vermutlich hormoninduziert durch Einnahme oraler Kontrazeptiva, wobei das Absetzen des Präparates zum Regress des Tumors führen kann; 90 % der Patienten sind Frauen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr (Altmann et al. 1984). Häufig tritt es multiple auf. Aufgrund der Blutungsgefahr und einer möglichen malignen Transformation werden ein Absetzen des Kontrazeptivums sowie eine chirurgische Entfernung des Adenoms empfohlen. Auch Hämangiome

über 3 cm Durchmesser sollten aufgrund der Perforations- und damit verbundenen Blutungsgefahr entfernt werden. Die FNH wird heutzutage eher konservativ behandelt (Altmann et al. 1984).

Zu den häufigsten malignen Tumoren der Leber gehören das HCC und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Das Verhältnis von HCC zu CCC beträgt 5:1. Das HCC entwickelt sich aus den Hepatozyten und wird ätiologisch mit Leberzirrhose – über 80 % der HCC entstehen auf Basis einer Leberzirrhose (Marrero et al. 2014) – und zur Zirrhose führenden Krankheiten in Zusammenhang gebracht. Weitere Risikofaktoren für das Entstehen eines HCC sind das vom *Aspergillus flavus* gebildete Aflatoxin, der Diabetes mellitus Typ II sowie das Rauchen (Müller 2013). In Deutschland erkranken 4 von 100.000 Menschen pro Jahr an einem HCC, wobei Männer dreimal häufiger betroffen sind als Frauen (Müller 2013). Beim CCC handelt es sich literarisch unterschiedlich entweder um ein rein intrahepatisches Karzinom oder allgemein um ein Karzinom der Gallenwege, wobei der Übergang zwischen intra- und extrahepatisch über die Hepatikusgabel definiert wird (Casparly et al. 2001). Mit einer Inzidenz von 2-5 von 100.000 gehört es zu den eher seltenen Tumoren des Gastrointestinaltraktes (ca. 3 % aller gastrointestinalen Tumoren) (Kolligs et al. 2008). Risikofaktoren für die Entstehung eines CCC sind schwieriger zu definieren als für die Entstehung eines HCC, ein Zusammenhang mit einer primär sklerosierenden Cholangitis sowie mit Nikotin- und Alkoholabusus konnte jedoch nachgewiesen werden (Marrero et al. 2014). Maligne Tumoren der Leber sind klinisch lange unauffällig und stellen häufig Zufallsbefunde dar, es kann aber zu Symptomen wie Druckschmerzen im rechten Oberbauch, Gewichtsverlust, Ikterus (bei CCC häufiger als bei HCC), Fieber und Tumorblutung kommen (Müller 2013). Die Therapie des HCC und CCC ist in erster Linie stadienabhängig kurativ oder palliativ. Möglichkeiten sind die Tumorsektion, Lebertransplantation, perkutane Ethanol-Injektion/Radiofrequenzablation (PEI/RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die Verwendung von Sorafenib (Llovet et al. 2008).

Den Hauptteil der malignen Lebertumoren machen mit 90% die Lebermetastasen aus. Nach den Lymphknoten ist die Leber das am meisten betroffene „Metastasenorgan“ (Müller 2013). Der häufigste Primärtumor ist das kolorektale Karzinom. Etwa 40 % der Patienten entwickeln eine synchrone oder metachrone Lebermetastase innerhalb von 2 Jahren. Weitere nicht selten auftretende

Primärtumoren liegen in den Mammae, im Magen, Pankreas oder den Nierenzellen (Lippert et al. 2008, Müller 2013). Auch hier findet die Therapie stadienabhängig statt.

Die Prognose von Lebertumoren kann mithilfe der Klassifikation der Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC-Klassifikation) eingeschätzt werden, bei der neben dem Tumorstadium auch die Leberfunktion und körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit Leberzirrhose berücksichtigt werden (Llovet et al. 1999). Das Frühstadium eines HCC beschreibt einen Patienten mit Leberzirrhose und geringer Tumorausdehnung. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 40-70 % (Czauderna et al. 2017). Fortgeschrittene Stadien mit großer oder multinodaler Ausbreitung sowie das Spätstadium mit extrahepatischer Manifestation oder makroskopischer Gefäßinvasion lassen häufig nur noch einen palliativen Therapieansatz zu, sodass die mittlere Überlebenszeit 6 Monate bzw. mit zusätzlich interventionellen Maßnahmen 9-12 Monate beträgt (Müller 2013).

2.1.3 Chirurgische Eingriffe an der Leber

Tumorresektion

Zur schnellstmöglichen und vollständigen Entfernung eines Tumors der Leber gibt es die Möglichkeit der Leberresektion, welche übergeordnet in drei große Gruppen eingeteilt werden kann. Dazu zählen die typischen Leberresektionen entlang einer anatomischen Fissur, z.B. als Hemihepatektomie rechts oder links, als Sektorektomie oder Segmentektomie. Erweitert ist hierbei eine Hemihepatektomie, die mehr als rechtsseitig vier oder linksseitig drei Segmente einschließt. Atypisch nennt man eine Resektion, die außerhalb anatomischer Grenzen bzw. Fissuren durchgeführt wird und eine Tumorektomie meint die alleinige Entfernung von Tumorgewebe ohne Mitnahme von Leberparenchym (Castaing et al. 2007). Entscheidend für die Art der Resektion sind verschiedene Faktoren: Primarius oder Metastase, intra- oder extrahepatische Ausbreitung, histologisches Grading und das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer Leberzirrhose. Übergeordnetes Ziel ist die vollständige Tumorresektion unter größtmöglicher Schonung des Parenchyms (Leese und Bismuth 1989). Die Entscheidung, ob ein Tumor reseziert wird oder andere Therapiemethoden ange-

wendet werden, wird abhängig vom Tumorstadium und mithilfe der BCLC-Klassifikation unter Einschluss des individuellen Patientenwunsches entschieden.

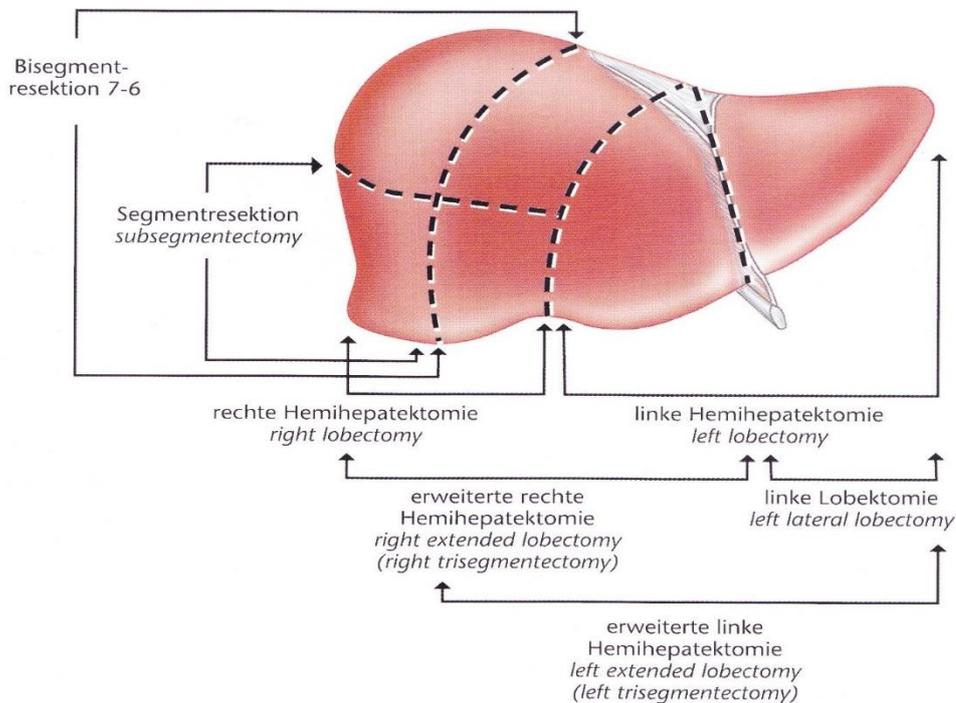


Abb. 2: Nomenklatur der verschiedenen Hepatektomien (Castaing et al. 2007, S. 13)

Zystentdeckung

Eine Zystentdeckung oder auch Zysten-Entdächung kommt bei symptomatischen und über 10-12 cm großen Zysten zur Anwendung. Ausnahme sind die Echinokokkuszysten, bei denen die Perizystektomie Mittel der Wahl darstellt. Prinzip der Zystentdeckung ist das Abtragen des Zystendaches und Offenlassen des Zystenbodens unter Einsäumung des Randes, während der Rest an Flüssigkeit vom Peritoneum resorbiert wird (Müller 2013).

Biliodigestive Anastomose

Als biliodigestive Anastomose bezeichnet man eine operative Verbindung der Gallenabflusswege mit Teilen des Dünndarms, klassisch in Form einer Hepatikojejunostomie mittels Rekonstruktion nach Roux-Y, bei der der Ductus hepatocholedochus End-zu-Seit in eine Jejunalschlinge anastomosiert wird. Alternativ, vor allem nach Magen(teil)resektionen, kann eine Hepatikoduodenostomie durchgeführt werden. Indikationen zur Anlage einer biliodigestiven

Anastomose sind tumoröse Raumforderungen im Bereich des Pankreas, der Gallenwege oder des Duodenums oder die Notwendigkeit einer Gallengangsrekonstruktion nach Leberresektion. Typischerweise auftretende Komplikationen nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose sind deren Insuffizienz, eine Stenose und endoluminale Blutung im Bereich der Dünndarmschleimhaut sowie septische Arrosionsblutungen aus dem Stromgebiet der A. hepatica und ihrer Äste (Goessmann et al. 2012).

Gallengangsrevision

Als Gallengangs- oder Choledochusrevision wird ein chirurgisches Verfahren zur Entfernung von Gallensteinen aus dem Ductus choledochus bezeichnet. Prinzip dieses Verfahrens ist eine Papillotomie mit anschließender Steinextraktion; besonders große Steine können vorher per mechanischer Lithotrypsie verkleinert werden. Sie kann sowohl offen als auch laparoskopisch durchgeführt werden und wird mittlerweile standardmäßig bei einer Choledocholithiasis empfohlen (Müller 2014/2015, Lammert et al. 2007).

2.1.4 Komplikationen bei chirurgischen Lebereingriffen

In den letzten Jahren und Jahrzehnten konnte trotz steigender Radikalität bei Leberresektionen auf bis zu 80 % der Lebermasse ein Rückgang von Morbidität (< 45 %) und Mortalität (< 5 %) verzeichnet werden. Dies liegt zum einen an einer optimierten Operationsplanung durch detailliertere radiologische und internistische Diagnostik, zum anderen an einer genaueren Kenntnis über die Anatomie und Physiologie der Leber sowie an einer starken Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken und anästhesiologischen Betreuung (Bruns 2015, Arend et al. 2015). Zu den dennoch weiterhin auftretenden Komplikationen, speziell in der hepatobiliären Chirurgie, gehören intra- und postoperative Blutungen sowie postoperatives Lungen- und Leberversagen, Biliome und die Gallenleckage (Larsen 2010).

Ein wichtiger Faktor in Bezug auf intra- und postoperative Blutungen ist eine vorbestehende Leberparenchymschädigung, klassisch in Form einer Leber-

zirrhose (Chok et al. 2009). Auch präoperative Chemotherapiebehandlungen können zur Parenchymschädigung führen, sodass Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsinhibitoren nicht mehr normgerecht gebildet werden können und die Blutgerinnung gestört ist. Natürlich spielt auch die Verletzung größerer Gefäße, z.B. der A. hepatica, der Pfortader oder der Lebervenen eine entscheidende Rolle (Bruns 2015, Mischinger et al. 2001).

Als Ursachen für postoperatives Leberversagen kommen verschiedene Faktoren infrage. Häufig besteht bereits präoperativ eine eingeschränkte Leberfunktion durch Leberzirrhose, Leberfibrose, Steatose, chronische Hepatitis oder eine Cholestase, sodass eine umfassende Resektion von Leberparenchym dazu führt, dass das Restvolumen der Leber nicht mehr ausreichend funktionsfähig ist. Zusätzlich kann eine erhöhte Ischämiezeit, z.B. durch verlängerte Klemmzeit des Lig. hepatoduodenale zur Parenchymnekrose führen und entsprechend über eine Sepsis tödlich enden (Castaing et al. 2007).

Laut International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) liegt eine Gallenleckage vor, wenn am oder nach dem dritten postoperativen Tag im Drainagesekret eine Gallenkonzentration über dem dreifachen der Blutkonzentration gemessen wird (Drainage-Serumbilirubin_(gesamt)-Verhältnis), eine interventionelle Drainage oder eine operative Therapie aufgrund einer Gallenansammlung bzw. galligen Peritonitis notwendig ist (Koch et al. 2011). Das klinische Erscheinungsbild einer Gallenleckage kann sowohl nahezu asymptomatisch als auch potenziell lebensbedrohlich verlaufen. Folgen einer nicht von alleine sistierenden Gallenleckage können lokale Infektionen wie Leberabszesse, subhepatische oder subphrenische Abszesse, eine gallige Peritonitis oder die Entstehung eines Bilioms sein (Arend et al. 2015).

2.2 Schmerztherapie

2.2.1 Periduralanästhesie

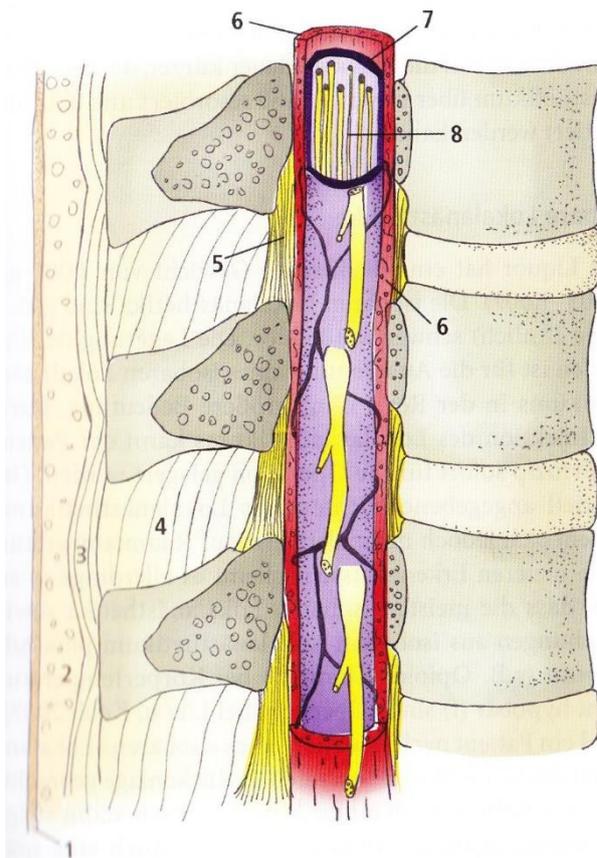
Als PDA bezeichnet man die Injektion therapeutisch wirksamer Substanzen wie z.B. Lokalanästhetika oder Opioide in den Periduralraum der Wirbelsäule, um eine sensorische und eventuell auch motorische Nervenblockade der Spinalnerven zu erzielen (Gerheuser und Roth 2007). Sie gehört neben der Spinal- und Kaudalanästhesie zu den rückenmarksnahen neuroaxialen Regionalanästhesieverfahren und kann sowohl als alleiniges Anästhesieverfahren gewählt, als auch in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie durchgeführt werden (Striebel 2010, Seeling et al. 1997). Durch das Einlegen eines PDK hat die PDA außerdem zunehmend Bedeutung in postoperativen Analgesieverfahren gewonnen.

Indikationen für eine PDA sind vor allem Eingriffe im Thorax-, Ober- und Unterbauchbereich und der Einsatz in der Schmerztherapie (Striebel 2010, Steinbrook 1998). Weiterhin vorteilig ist die PDA zur Dämpfung hormoneller Reaktionen, vornehmlich der Postaggressionsreaktion durch Ausschalten der Nozizeption (Flisberg et al. 2001, Seeling et al. 1997), zur Senkung pulmonaler postoperativer Komplikationen (Liu et al. 1995), Steigerung der Darmmotilität (Seeling et al. 1997) und durch die gesteigerte fibrinolytische Aktivität kann die postoperative Thromboserate gesenkt werden (Litz et al. 1999).

Als absolute Kontraindikationen für eine PDA zu nennen sind eine Ablehnung durch den Patienten, mangelnde Kooperationsbereitschaft, lokale Infektionen im Punktionsbereich, eine unbehandelte Bakteriämie, angeborene, erworbene oder medikamentös bedingte Gerinnungsstörungen, eine starke und unbehandelte Hypovolämie sowie eine Allergie gegen Lokalanästhetika. Zu den relativen Kontraindikationen gehören eine Bakteriämie, Immuninkompetenz (z.B. Steroid-Therapie), anatomische Veränderungen im Punktionsbereich (z.B. Morbus Bechterew), eine signifikante Aortenstenose oder Herzvitium mit Rechts-Links-Shunt und pulmonaler Hypertonie, chronische Rückenschmerzen und auch jugendliches Alter aufgrund der erhöhten Gefahr für das Auftreten postspinaler Kopfschmerzen (Striebel 2010, Gerheuser und Roth 2007).

2.2.2 Anatomie und Durchführung

Die Wirbelsäule besteht aus 24 Wirbeln, von denen 7 im zervikalen, 12 im Brustwirbel- und 5 im Lendenwirbelbereich eingeordnet werden. Jeder dieser Wirbel besteht aus dem Corpus vertebrae, dem Wirbelbogen Arcus vertebrae, dem Dornfortsatz Processus (Proc.) spinosus, zwei Querfortsätzen (Procc. transversi) sowie vier Gelenkfortsätzen (Procc. articulares). Die paarig angelegten Foramina intervertebralia dienen dem Austritt der Spinalnerven aus dem Spinalnervenkanal. Als Ausdruck des ungleichen Längenwachstums von Rückenmark und Wirbelsäule entsteht die Cauda equina, sodass die unteren Lumbal- und Sakralnervenwurzeln einen längeren intraspinalen Weg zurücklegen müssen (Striebel 2010, Schünke et al. 2009); diese anatomische Gegebenheit bildet die Grundlage für die Spinalanästhesie. Im Spinalkanal liegt das von seinen Häuten umgebene Rückenmark. Von innen nach außen wird es bedeckt durch die Pia mater, den Subarachnoidalraum mit darin fließendem Liquor, der Arachnoidea und zu äußerst der Dura mater, welche ihrerseits vom Periduralraum umgeben wird. Dieser wird begrenzt vom Foramen magnum kranial und dem Hiatus sacralis kaudal, dorsal durch das Lig. flavum, ventral durch die Dura mater spinalis. Der Periduralraum enthält Fett- und Bindegewebe, Lymphbahnen und Blutgefäße, insbesondere gut ausgebildete Venengeflechte. Durch die Fusion der inneren und äußeren Durascheide ist der Periduralraum nach lateral geschlossen. Bei 50 % der Europäer liegt der Periduralraum bei einer Breite von 4-5 mm in einer Tiefe von 4 cm, wobei bei ca. 80 % die Distanz zwischen Haut und dem Lig. flavum 4-6 cm misst. Diese Werte können bei adipösen oder kachektischen Patienten deutlich variieren (Gerheuser und Roth 2007).



- 1 = Haut
- 2 = Subkutanes Fettgewebe
- 3 = Lig. supraspinale
- 4 = Lig. interspinale
- 5 = Lig. flavum
- 6 = Periduralraum
- 7 = Dura mater
- 8 = Spinalraum

Abb. 3: Längsschnitt durch das Rückenmark im Lumbalbereich (Striebel 2010, S. 443)

Bei der Durchführung einer thorakalen PDA (TEA) gibt es zwei Besonderheiten im Gegensatz zur lumbalen PDA (LEA) oder auch Spinalanästhesie: Zum einen verlaufen die Dornfortsätze im lumbalen Bereich nahezu horizontal und im thorakalen Bereich in einem Winkel von 40-70° nach kaudal geneigt, sodass häufig eine deutlich unterschiedliche Punktionsrichtung eingenommen werden muss. Zum anderen droht bei zu tiefer Punktion bei der TEA eine direkte Rückenmarksverletzung (Striebel 2010).

Nach eventuell erfolgter Prämedikation mit Benzodiazepinen und lokaler Desinfektion sowie Betäubung der Haut und tieferliegenden Bandstrukturen wird die Punktion üblicherweise am sitzenden Patienten median zwischen den tastbaren Dornfortsatzspitzen durchgeführt.

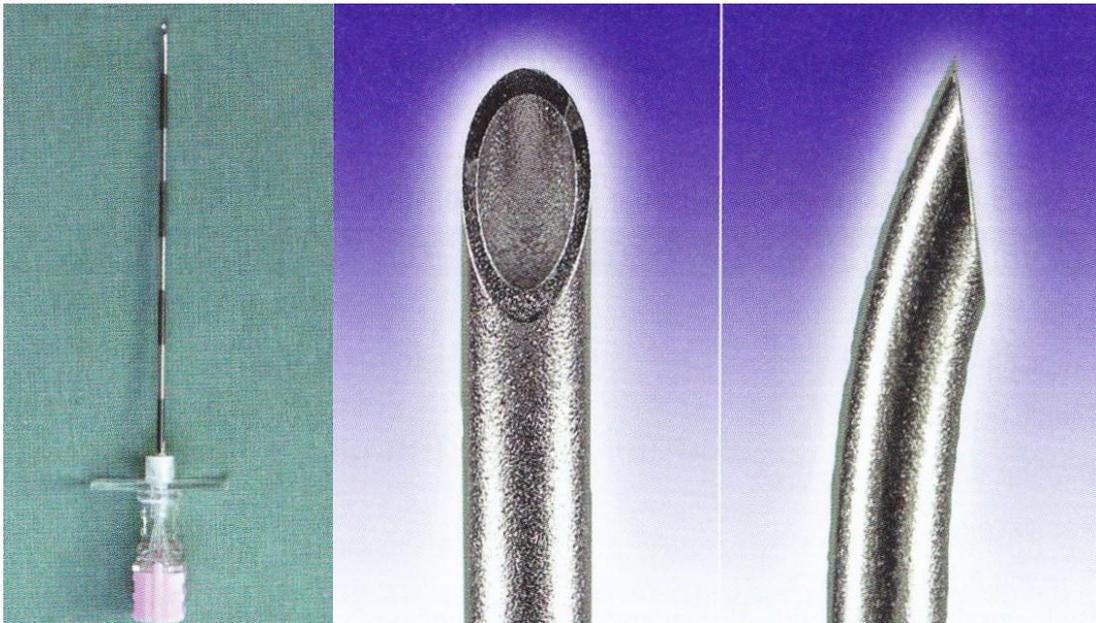


Abb. 4: Tuohy-Nadel mit Flügeln und Mandrin; Nadelspitze von vorne und seitlich (Larsen 2010, S. 605)

Die sogenannte Tuohy-Kanüle wird an entsprechend markierter Stelle eingeführt und der Mandrin der Kanüle gegen eine spezielle PDA-Spritze mit 0,9 % NaCl getauscht. Während des Vorschubs nach kranial und median kann auf zweierlei Arten überprüft werden, ob der Periduralraum erreicht ist: Bei der Loss of resistance (LOR) oder Widerstandsverlustmethode wird die Kanüle unter kontinuierlichem Stempeldruck der Spritze vorgeschoben. Solange die Kanüle sich im Bandapparat befindet, herrscht ein größerer Widerstand. Sobald der Periduralraum erreicht wird, ist dieser höhere Widerstand verschwunden und die Injektion fällt leichter. Alternativ kann auch die „Methode des hängenden Tropfens“ verwendet werden, bei der durch einen Unterdruck im Periduralraum ein Tropfen am Konus der Tuohy-Nadel nach Durchtritt durch das Lig. flavum in die Nadel hineingesogen wird (Gerheuser und Roth 2007). Nach Identifikation des Periduralraums kann der PDK durch die Kanüle platziert und 3-5 cm in den Periduralraum eingeführt werden, danach wird die Kanüle entfernt und ein Adapter aufgeschraubt. Abschließend sind eine aktive und passive Aspirationskontrolle, deren Ergebnis Blut- und Liquorfreiheit sein sollte, und die Injektion einer Testdosis zur definitiven Kontrolle der richtigen Lage des Katheters durchzuführen (Striebel 2012). Zu injizierende Medikamente sind Lokal-

anästhetika (Bupivacain, Ropivacain, Lidocain usw.) und besonders postoperativ oder bei Tumorschmerzen als Dauermedikation zusätzlich Opiode.

2.2.3 Wirkungsweise der PDA

Das Lokalanästhetikum erreicht die Nervenwurzeln und zu geringen Teilen das Rückenmark nach passieren der Dura mater vom Cavum epidurale aus. Entscheidend für die Ausbreitung der PDA nach kranial ist vor allem das Volumen des injizierten Anästhetikums, welches mit zunehmendem Alter vermutlich durch Abnahme des Fettgewebes im Periduralraum abnimmt. Weniger entscheidend sind die Lagerung und Größe des Patienten, die Barizität, Injektionsgeschwindigkeit und Konzentration des Lokalanästhetikums (Adams et al. 2001, Striebel 2010).

Ganz allgemein kommt es zur Sympathikolyse im anästhesierten Gebiet und zur Sympathikusaktivierung in nicht anästhesierten Bezirken (Taniguchi et al. 1997), wobei zwischen LEA und TEA zu unterscheiden ist: Bei der TEA lässt sich eine nahezu vollständige Sympathikusblockade im Splanchnikusgebiet beobachten, während bei der LEA der Sympathikus im anästhesierten Gebiet zwar ausgeschaltet wird, es aber durch die Aktivierung von Barorezeptoren zu einer reflektorischen Steigerung der Sympathikusaktivität im Splanchnikusgebiet kommt (Hogan et al. 1995, Lundin et al. 1989). Durch die Sympathikolyse vermittelte Mechanismen im Körper sind Hypotension, Bradykardie, arterielle Vasodilatation und damit verbunden eine gesteigerte Durchblutung (wichtig auch im Zusammenhang mit ischämiegefährdeten Myokardarealen und postoperativen Gefäßverschlüssen) sowie eine Steigerung der Darmmotilität, welche im Überwiegen der parasympathischen Aktivität begründet ist (Brodner et al. 1997). Postoperativ ist außerdem durch eine Steigerung der Zwerchfellaktivität ein positiver Effekt auf die Lungenfunktion beschrieben (Mankikian et al. 1988, Slinger et al. 1995).

Durch unterschiedlich hohe Dosierungen lässt sich die Wirkung der PDA gewissermaßen steuern. Niedrigdosierte Lokalanästhetika, z.B. 0,25 %iges Levobupivacain oder Bupivacain, 0,2 %iges Ropivacain, blockieren lediglich die dünnen Nervenfasern (A δ -, B- und C- Fasern) und sorgen somit für ein Aus-

schalten des Temperatur- und Wärmeempfindens. Auch somatische Reflexe werden bei diesen niedrigen Dosen bereits gehemmt, sodass die notwendige Menge an Muskelrelaxanzien intraoperativ durch die Verwendung einer PDA deutlich reduziert werden kann (Seeling et al. 1997). Wünschenswert ist diese selektive Blockade vor allem bei der (postoperativen) Schmerztherapie, zur Durchblutungssteigerung sowie zur Stimulation der Magen-Darm-Tätigkeit. Sofern das Anästhetikum höher dosiert wird, z.B. 0,5-0,75 %iges Levobupivacain oder Bupivacain, bis zu 1 %iges Ropivacain, werden auch dickere Fasern blockiert, sodass eine Einschränkung oder sogar vorübergehender Verlust des Druck- und Berührungsempfinden sowie der motorischen Fähigkeiten resultiert. Dies ist vor allem bei Operationen erwünscht, häufig aber auch als unerwünschte Nebenwirkung angeführt, sodass zur suffizienteren Analgesie neben Lokalanästhetika auch Opioide peridural verabreicht werden (Striebel 2010).

2.2.4 Opioide

Zur suffizienteren Analgesie vor allem postoperativ kann neben einem Lokalanästhetikum auch ein Opioid über den PDK verabreicht werden. Zugelassen hierzu sind das lipophile Sufentanil mit raschem Wirkungseintritt und hoher Plasmakonzentration und das hydrophile Morphin mit langsamer Resorption und entsprechend niedriger Plasmakonzentration (Striebel 2010, Gilles 2012). Durch eine Kombination aus niedrig konzentriertem Bupivacain und Sufentanil konnte der analgetische Effekt einer TEA ohne signifikante Steigerung der klassischen Nebenwirkungen eines Opioids verbessert (Scott et al. 1999, Burmeister et al. 2001) und zusätzlich die Nachteile einer hohen Dosierung des Lokalanästhetikums, wie motorische Blockaden und systemische Toxizität, umgangen werden (Cooper et al. 1996).

Zu den möglichen Opioid-Nebenwirkungen, welche sowohl bei systemischer als auch bei periduraler Gabe auftreten können, gehören Harnverhalt, Juckreiz, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer frühen Atemdepression kann durch die geringe Dosierung von Sufentanil mit 0,5 µg pro ml Lokalanästhetikum minimiert werden. Um eine späte

Atemdepression zu vermeiden, wird heutzutage nur noch selten Morphin peridural verabreicht (Striebel 2010, Voje und Manohin 2008).

2.2.5 Komplikationen und Risiken der PDA

Die Komplikationsrate einer TEA liegt nach Giebler et al. 1997 bei 3,1 % und ist nicht mit einer hohen Inzidenz schwerwiegender neurologischer Komplikationen verbunden (0,07 %). Die vorkommenden Komplikationen sind folgend im Einzelnen aufgeführt.

Zu den medikamentösen Komplikationen zählen klassisch der Blutdruckabfall und die reflektorische Bradykardie, woraus sich erklärt, dass lediglich normovolämische Patienten eine PDA erhalten sollten. Weiterhin kann das Lokalanästhetikum systemisch-toxisch wirken, die durch die Sympathikolyse hervorgerufene gesteigerte Darmmotilität kann zu Übelkeit, Erbrechen und Regurgitation mit der Gefahr der Aspiration führen. Auch kann die Blockade der thorakalen Segmente Th1-Th6 durch Überwiegen des Vagotonus eine Bronchokonstriktion verursachen und durch die sensorische Blockade des Thorax kann es zu affektiven Dyspnoen kommen (Gerheuser und Roth 2007, Striebel 2010). Die Risiken der Opioid-Gabe sind in Kapitel 2.2.4 aufgeführt.

Die traumatisch bedingten Komplikationen einer PDA ergeben sich am ehesten nach einer versehentlichen Duraperforation. Sie äußern sich in postpunktionellem Kopfschmerz, Rückenmarks- und Nervenverletzungen mit möglicherweise folgenden neurologischen Defiziten, sowie Rückenschmerzen, die auf ein epidurales Hämatom (1:168.000) durch Venenverletzung im Periduralraum deuten können. Dieses kann schlimmstenfalls zur Paraplegie führen (Vandermeulen et al. 1997, Ruppen et al. 2006).

Außerdem sind iatrogene Komplikationen wie Katheterabscherung, intravenöse Katheterlage und Abszessbildung durch nicht aseptisches Arbeiten (Infektionen 1:145.000) zu nennen (Ruppen et al. 2006).

Als Folge eines epiduralen Hämatoms, Abszesses oder auch durch Kompression von Sakralnervenwurzeln kann es zum Cauda-equina-Syndrom kommen. Dieses kann sich in Harn- und Stuhlinkontinenz, Sensibilitätsstörungen im Sakralbereich,

segmentalen Reflexausfällen und Lähmungen des Musculus triceps surae sowie der kleinen Fußmuskeln äußern (Larsen 2010).

Tab. 1 zeigt eine Gegenüberstellung der möglichen Früh- und Spätkomplika-tionen bei Verwendung eines PDK.

Frühkomplikationen	Spätkomplikationen
Durapunktion	Blasenfunktionsstörungen
Totale Spinalanästhesie	Postspinaler Kopfschmerz
Punktion einer Periduralvene	Epidurales Hämatom
Punktion des Rückenmarks	Cauda-equina-Syndrom
Blutdruckabfall	Eitrige Meningitis
Atemstörungen	Epiduraler Abszess

Tab. 1: Früh- und Spätkomplika-tionen der PDA (vgl. Larsen 2010, S. 616 ff.)

2.3 PDA in der hepatobiliären Chirurgie

Die Auswirkungen der PDA auf die Physiologie des Menschen sind in Kapitel 2.2.3 beschrieben. Durch die Verwendung einer PDA bei Eingriffen an der Leber treten weitere Besonderheiten auf, deren Umfang bis heute noch nicht in Gänze erforscht ist.

Ein wichtiger Aspekt der PDA in der hepatobiliären Chirurgie ist die veränderte Perfusion der Leber. Laut Trepenaitis et al. (2010) und Meierhenrich et al. (2009) vermindert eine thorakale PDA durch den Abfall des arteriellen Blutdrucks im Rahmen der Sympathikolyse (Larsen 2010) intraoperativ die Durchblutung der Leber. Daraus ergibt sich ein übersichtlicheres Operationsgebiet und eine verminderte Gefahr für intraoperative Blutverluste. Ebenso kann es aber auch zu einer geringeren Leberfunktion – verbunden mit einer erhöhten Gefahr für Einschränkungen der Blutgerinnung – kommen. Besonders bei bereits bestehender Parenchymschädigung und präoperativ eingeschränkter Funktion kann die Verwendung einer PDA zu einer längeren Wirkdauer von Medikamenten führen, sodass eine direkte toxische Leberschädigung möglich ist. Insofern gilt es bei der Verwendung einer PDA bei Patienten mit präoperativ bereits eingeschränkter

Leberfunktion darauf zu achten, einen niedrigen Blutdruck zu vermeiden und eine ausreichende Zirkulation zu gewährleisten (Larsen 2010).

Bezüglich der postoperativen Parameter berichten Kortgen et al. (2009) über eine gesteigerte Leberperfusion nach Verwendung einer TEA, aus welcher eine Funktionssteigerung der Leber und entsprechend eine geringere Gefahr für postoperatives Leberversagen resultieren kann.

3. Methoden

3.1 Datenerhebung

Bei der vorliegenden Dissertationsschrift handelt es sich um eine retrospektive Studie ohne zusätzliche klinische Evaluation an den ausgewählten Patienten. Untersucht wurde die Auswirkung einer PDA auf die Morbidität, Mortalität und Krankenhausverweildauer bei hepatobiliären Eingriffen im Zeitraum von April 2012 bis Dezember 2016 anhand der Daten der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Vor allem im Zeitraum von 2013 bis 2014 wurde häufig ein PDK bei Eingriffen an der Leber verwendet. Im gemeinsamen interprofessionellen Kontext entschied man anschließend im Jahre 2015, die Häufigkeit der Verwendung eines PDK in der hepatobiliären Chirurgie zu reduzieren.

Mithilfe des elektronischen Patientenverwaltungs- und Datensystems „Soarian Health Archive“ (Siemens Medical Solutions GSD GmbH, Augsburg, Deutschland) konnten der Aufnahme- und Entlassungsbericht, Bericht der Intensivstation, postoperative Röntgenbilder und CT-Aufnahmen, sowie die täglichen Einträge aus der Normalstation eingesehen werden. Dem maschinell lesbaren Narkose-Protokoll (Malena-Protokoll) wurden die anästhesiologischen Daten entnommen.

3.2 Ethikvotum

In einem Schreiben vom 26.04.2017 teilte die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg mit, dass keine Beratung der Ethik-Kommission erforderlich sei, da „die studiengegenständlichen Patientendaten keinem Menschen mehr zugeordnet werden können und somit dieses Studienvorhaben kein Forschungsvorhaben am Menschen darstellt“ (Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg 2017). Somit wurde diese Untersuchung durch die Ethik-Kommission Hamburg freigegeben.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als primäres Einschlusskriterium der Studie galt ein Lebereingriff an Patienten, der sich als anatomische oder atypische Leberresektion darstellte; auch die Zystentdeckung, Gallengangsrevision und die Erstellung einer biliodigestiven Anastomose sind als Einschlusskriterien zu nennen. Die Diagnose der Patienten äußerte sich hauptsächlich als Karzinom der Leber selbst oder als Metastase mit Primärtumor in einem anderen Organ. Sonstige Ursachen wie unklare Raumforderungen oder zystische Veränderungen, die zu genannten Eingriffen führten, sind ebenfalls berücksichtigt worden.

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren und solche, die eine Lebertransplantation erhielten. Außerdem galt der Eingriff einer explorativen Laparotomie als Ausschlusskriterium. Laparoskopische Eingriffe fanden ebenfalls keine Berücksichtigung. Weiterhin ist lediglich der erstverzeichnete Eingriff eines jeden Patienten ausgewertet worden, sodass Folgeeingriffe oder Revisionen am gleichen Patienten ebenfalls als nicht datenrelevant aufzufassen sind. Auch Kombinationseingriffe in Verbindung mit anderen Organen wurden nicht in die Datenerhebung einbezogen. Ein vollständiges Malena-Protokoll sowie ausreichende Datenlage zum präoperativen Zustand und postoperativen Werdegang jedes Patienten waren obligat.

3.4 Erfasste Parameter

Aus dem Soarian Health Archive wurden die Stammdaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Vorerkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie die Ursache und Art des Eingriffs erfasst. Relevant waren auch Laborparameter für einen Tag prä- sowie drei Tage postoperativ, postoperativer Stuhlgang, Dauer der postoperativen intensivmedizinischen Betreuung, postoperative Röntgenbilder, postoperative Komplikationen, eingeschlossen notwendige Revisionen, sowie die Krankenhausverweildauer, die die Tage vom Operations- bis zum Entlassungszeitpunkt umfasste. Auch das Rezidiv-Verhalten wurde – sofern verfügbar – mithilfe von CT-Kontrollaufnahmen untersucht. Aus dem Malena-Protokoll entnommene Daten waren die Klassifikation der American Society of Anesthesiology (ASA-Klassifikation) zur

Einordnung des Allgemeinzustands und Risikoerfassung der Patienten, Narkoseform, Einleitungsdauer, OP-Dauer, prä- und intraoperative Medikation und postoperativer Opioid-Bedarf.

3.5 Patientengruppen

Wesentlicher Bestandteil der Datenerhebung war der Vergleich zwischen zwei Patientengruppen: Einer Gruppe, deren Patienten mit PDA zusätzlich zur herkömmlichen Narkose behandelt wurden und einer weiteren Gruppe Patienten, die den Eingriff ohne zusätzliche PDA erhielten. Die Analyse und Auswertung erfolgte in beiden Gruppen auf gleiche Art und Weise und diente der Beurteilung, ob sich neben der Wahl des Anästhesieverfahrens auch andere Parameter auf die Krankenhausverweildauer auswirkten.

3.6 Statistische Auswertung und grafische Gestaltung

Die erfassten Daten wurden unter Berücksichtigung des Datenschutzes in einer Excel Tabelle (Microsoft Corporation, Redmond, Washington/USA) festgehalten und zur weiteren statistischen Verarbeitung in das Programm Superior Performing Software System (SPSS) (IBM SPSS statistics, Stanford, Kalifornien/USA) übertragen. Die grafische Gestaltung wurde mithilfe des Programms Microsoft Word (Microsoft Corporation, Redmond, Washington/USA) vorgenommen.

Für die skalierten Daten wurde eine deskriptive Statistik mit Mittelwert, Standardabweichung und der Patientenzahl erstellt. Diese wurden mittels Kolmogorov-Smirnoff-Test auf Normalverteilung untersucht. Da die meisten Werte nicht normal verteilt waren, wurde daher ein nicht-parametrischer Mann-Whitney-U-Test gemacht. Des Weiteren wurden für die nominal/ordinalen Daten Kreuztabellen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests angefertigt. Die statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

Die Anzahl der für den genannten Zeitraum evaluierten Patienten betrug n= 370, wobei diese Zahl aufgrund von Mehrfacheingriffen, nicht ausreichender Datenlage oder anderer Ausschlusskriterien auf n= 328 reduziert werden musste. Die Gruppen bestanden für „PDK Ja“ aus n= 177 und für „PDK Nein“ aus n= 151 ausgewerteten Patienten.

4.1 Patientenkollektiv

In Tab. 2 werden die beiden Patientenkollektive hinsichtlich ihrer Operationsvoraussetzungen verglichen.

	PDK Ja	PDK Nein	P
Geschlecht ♂	59,9 %	62,3 %	0,662
Alter [Jahre]	61,4 ± 12,9	61,6 ± 13,7	0,672
Gewicht [kg]	78,8 ± 18,4	78,4 ± 18,7	0,695
Größe [cm]	172,0 ± 12,9	172,0 ± 11,9	0,673

Tab. 2: Vergleich körperlicher Grundvoraussetzungen

Die rein körperlichen Grundvoraussetzungen der Patientenkollektive waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Lediglich bei der Geschlechterverteilung zeigte sich ein geringfügiger Unterschied zu Seiten des männlichen Geschlechts.

Die präoperativen Morbiditäten der beiden Patientenkollektive zeigt Tab. 3.

		PDK Ja	PDK Nein	P
Herz	KHK	4,5	14,6	0,002
	Insuffizienz	6,2	9,3	0,290
Lunge	COPD	4,0	5,3	0,562
	Asthma	5,6	6,6	0,714

Pankreatitis	akut und chronisch	1,2	2,0	0,766
OSAS		1,1	0,7	0,657
Niereninsuffizienz	Keine	94,9	94,7	0,731
	Stadium 1	2,3	1,3	
	Stadium 2	1,7	1,3	
	Stadium 3	1,1	2,0	
	Stadium 4	0,0	0,7	
Leber	Steatosis	2,8	3,3	0,278
	Zirrhose	9,0	14,6	
Diabetes	insulinpflichtig	5,7	13,9	0,027
	nicht insulinpfl.	8,0	9,9	
Neurologie		9,0	4,6	0,120
pAVK		1,7	2,0	0,844
Andere		68,4	72,8	0,375

Tab. 3: Morbiditätenvergleich [%]

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden für die Erkrankungen der Leber, insulin- und nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus und die verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz lediglich zusammenfassende p-Werte ermittelt.

Der Vergleich der Vorerkrankungen zeigte hauptsächlich keine signifikanten Unterschiede. Auffallend waren jedoch zwei signifikant erhöhte Parameter in der Gruppe der Patienten ohne PDK: Die koronare Herzkrankheit (KHK) ($p= 0,002$) und der Diabetes mellitus ($p= 0,027$). Zu den neurologischen Erkrankungen zählten z.B. Migräne, Neuralgien und Multiple Sklerose, unter „anderen Erkrankungen“ wurden Nebendiagnosen, z.B. arterielle Hypertonie oder Hauterkrankungen, geführt.

Eine grafische Erfassung des Allgemeinzustandes der Patientenkollektive liefert Abb. 5, in der die ASA-Klassifikationen gegenübergestellt werden.

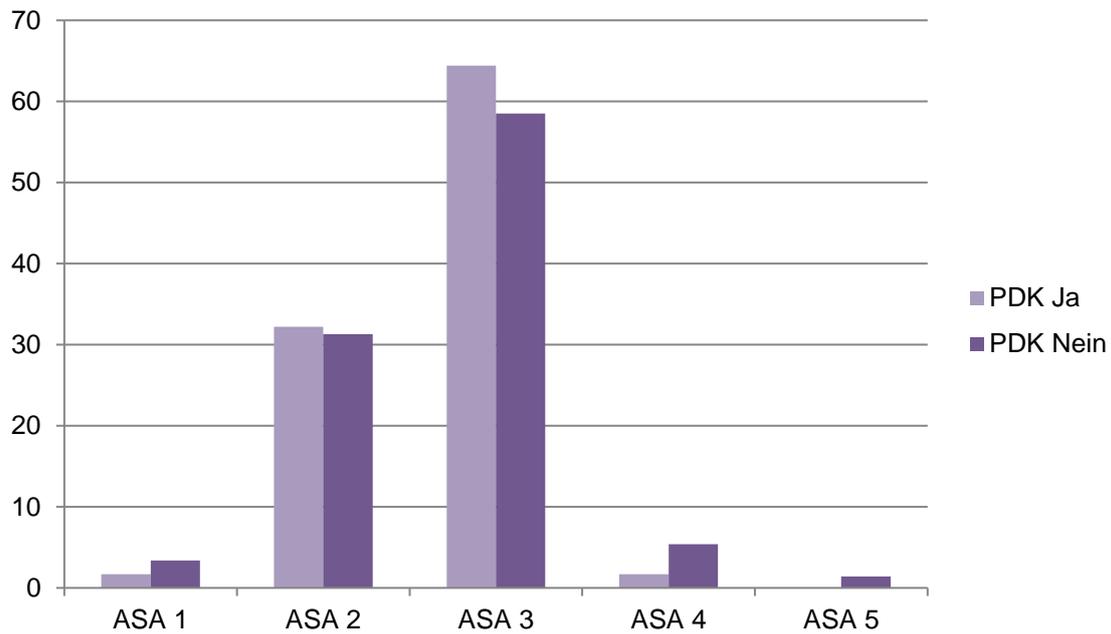


Abb. 5: ASA-Klassifikation im Vergleich [%]

Der Vergleich der Einordnung in die ASA-Klassifikation zeigte trotz Unterschieden in der Verteilung die Ähnlichkeit der Allgemeinzustände beider Patientenkollektive mit einem nicht signifikanten Unterschied von $p=0,139$.

In Anlehnung an den präoperativen Morbiditäten-Vergleich ist in Tab. 4 die präoperative Medikamenteneinnahme der Patientengruppen dargestellt.

	PDK Ja	PDK Nein	P
β-Blocker	22,6	22,5	0,988
ACE-Inhibitoren	26	22,5	0,486
Marcumar	2,8	4,0	0,549
NOAK	23,7	23,2	0,933
Diuretika	6,8	15,2	0,013
Opioide	5,1	5,3	0,920
NSAR	2,3	1,3	0,534
SSRI	4,5	4,0	0,817

Insulin	5,1	13,2	0,010
OAD	6,8	7,9	0,673
Sonstige	62,1	62,3	0,923

Tab. 4: Medikamenten-Vergleich [%]

Der Vergleich der Medikamenteneinnahme deckte sich im Wesentlichen mit der Anamnese, was vor allem die signifikante Mehrmedikation mit Insulin ($p= 0,010$) in der Gruppe ohne PDK zeigte. Auffallend war der Unterschied in der vermehrten Einnahme von Diuretika ($p= 0,013$), ebenfalls bei den Patienten ohne PDK, obwohl die Stadien der Niereninsuffizienz nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Abb. 6 zeigt die in der Datenauswertung vorhandenen Diagnosen im Vergleich. Mit * markierte Diagnosen sind als in der Leber manifestierte Metastasen aus dem angegebenen Primarius zu verstehen.

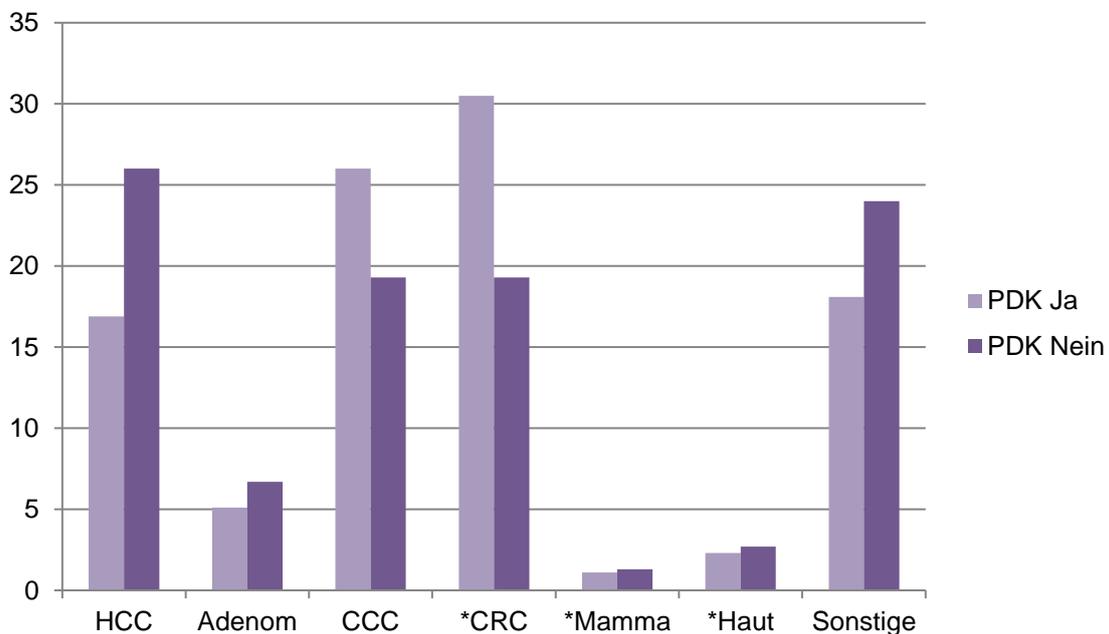


Abb. 6: Vergleich der Diagnosen [%] (*Metastase)

Trotz unterschiedlicher Verteilung der Diagnosen bei Patienten mit und ohne PDK wichen die Ergebnisse in der Gesamtheit nicht signifikant voneinander ab

($p= 0,11$). Unter „sonstige Diagnosen“ wurden zystische Veränderungen und unklare Raumforderungen zusammengefasst.

Einen Vergleich der Häufigkeit der verschiedenen chirurgischen Eingriffe zeigt Abb. 7.

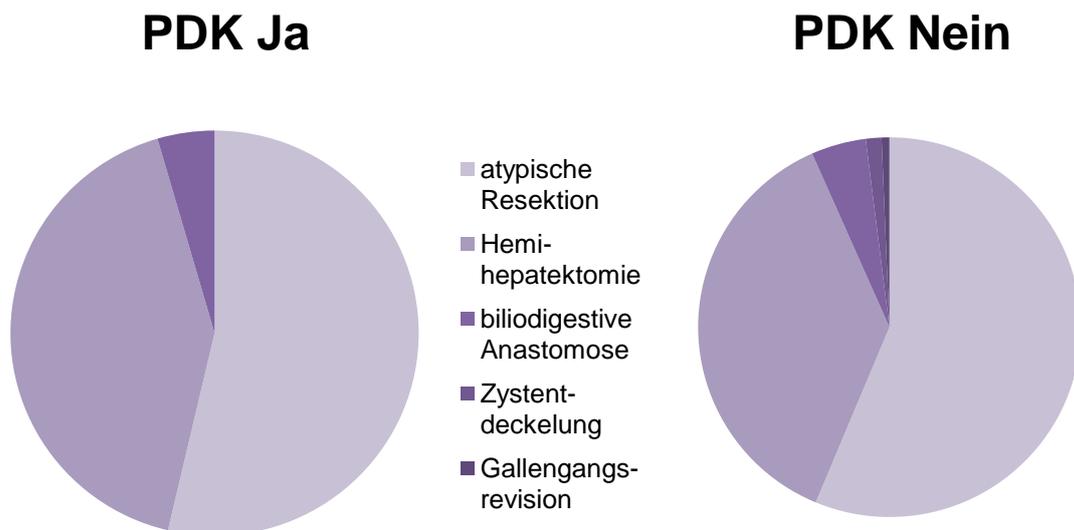


Abb. 7: Vergleich des Eingriffs

Der Vergleich des Eingriffs zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der beiden Patientenkollektive ($p= 0,395$). Überwiegend wurde eine atypische Leberresektion durchgeführt, die typische Leberresektion in Form einer Hemihepatektomie wurde aber ähnlich häufig angewandt. Die anderen drei Eingriffe wurden nur in geringen Fallzahlen durchgeführt.

4.2 Prä- und intraoperative Parameter

Um zu zeigen, ob intraoperative Parameter bei späteren eventuellen Morbiditäten eine Rolle spielten, wurden im Folgenden vor allem anästhesiologische Merkmale der Patientenkollektive miteinander verglichen.

Tab. 5 zeigt die Einleitungs- und Ausleitungszeit sowie die Operationsdauer.

	PDK Ja	PDK Nein	P
Einleitungszeit	54 ± 15	40 ± 15	0,001
OP-Dauer	241 ± 113	232 ± 123	0,188
Ausleitungszeit	10 ± 7	10 ± 7	0,366

Tab. 5: Vergleich der Einleitungszeit, Operationsdauer und Ausleitungszeit [min]

Die signifikant längere Einleitungszeit bei Verwendung eines PDK stand dem ansonsten ähnlichen Zeitaufwand der Operationen beider Gruppen gegenüber.

Bei 1,3 % der Patienten ohne PDK wurde eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt, die restlichen 98,7 % und 100 % der Patienten mit PDK erhielten eine balancierte Anästhesie ($p= 0,135$).

Eine Übersicht zur prä- und intraoperativen Medikation beider Gruppen bietet Tab. 6.

	PDK Ja	PDK Nein	P
Arcoxia präoperativ	18,1	10,8	0,066
Metamizol	29,9	50,3	0,001
Clonidin	1,7	14,4	0,001
Metoprolol	0,0	4,1	0,006

Tab. 6: Prä- und intraoperative Medikation [%]

Während sich die präoperative Gabe von Arcoxia nicht unterschied, war die intraoperative Gabe von Metamizol, Clonidin und Metoprolol bei Patienten ohne PDK signifikant erhöht.

Ebenso erhielten Patienten ohne PDK signifikant mehr Sufentanil: Die initiale Gabe lag im Schnitt bei $35,9 \pm 8,4 \mu\text{g}$ mit und $38 \pm 10,5 \mu\text{g}$ ohne PDK ($p= 0,020$), die gesamte Dosis Sufentanil betrug mit PDK $71,6 \pm 34,7 \mu\text{g}$ und ohne $117,3 \pm 50,3 \mu\text{g}$ ($p= 0,001$).

4.3 Laborparameter

Für jeden Patienten wurden Laborparameter für einen Tag prä- sowie drei Tage postoperativ ausgewertet. Aus Gründen der Umfänglichkeit sind in Tab. 7 lediglich die Veränderungen der einzelnen Werte aufgeführt.

Parameter	PDK Ja	PDK Nein	P
Hämoglobin	- 2,9 ± 1,9	- 2,8 ± 2,1	0,372
Leukozyten	1,5 ± 2,9	1,5 ± 2,9	0,230
Thrombozyten	- 76 ± 103	- 48 ± 69	0,003
Bilirubin	0,3 ± 2,25	0,15 ± 1,29	0,355
Kreatinin	0,41 ± 6,46	0,69 ± 7,15	0,862
GOT	65,2 ± 105,5	- 24,3 ± 811,8	0,292
GPT	149,4 ± 197	113 ± 279,5	0,415
GGT	- 57 ± 146	- 99 ± 298	0,979
CRP	93 ± 67	78 ± 57	0,021
Pamy	- 2,4 ± 22,3	- 1,5 ± 20,4	0,549
INR	- 0,52 ± 7,25	- 0,06 ± 0,92	0,041
PTT	5,57 ± 6,43	1,41 ± 25,99	0,008
Thrombinzeit	-2,12 ± 12,98	-1,92 ± 3	0,047
Fibrinogen	0,8 ± 5,77	1,61 ± 1,9	0,232

Tab. 7: Vergleich der Veränderungen der Laborparameter

Die Veränderung der Blutparameter zeigte mehrere signifikante Unterschiede. Eine Zunahme von C-reaktivem Protein (CRP) war bei beiden Gruppen zu verzeichnen. Die stärkere Zunahme fand sich bei der Gruppe mit PDK.

Alle erfassten Gerinnungsparameter, außer der des Fibrinogens, zeigten signifikante Unterschiede. Der Trend beider Gruppen war gleich: Eine Mehrabnahme des International Normalized Ratio (INR) ($p= 0,041$), der Thrombinzeit ($p= 0,047$) und der Thrombozyten ($p= 0,003$) war bei Operationen mit PDK zu verzeichnen, die partielle Thromboplastinzeit (PTT) nahm bei selbiger Gruppe zu ($p= 0,008$).

4.4 Postoperativer Schmerzmittelverbrauch

Abb. 8 stellt die postoperative Gabe von Piritramid und anderen Opioiden dar.

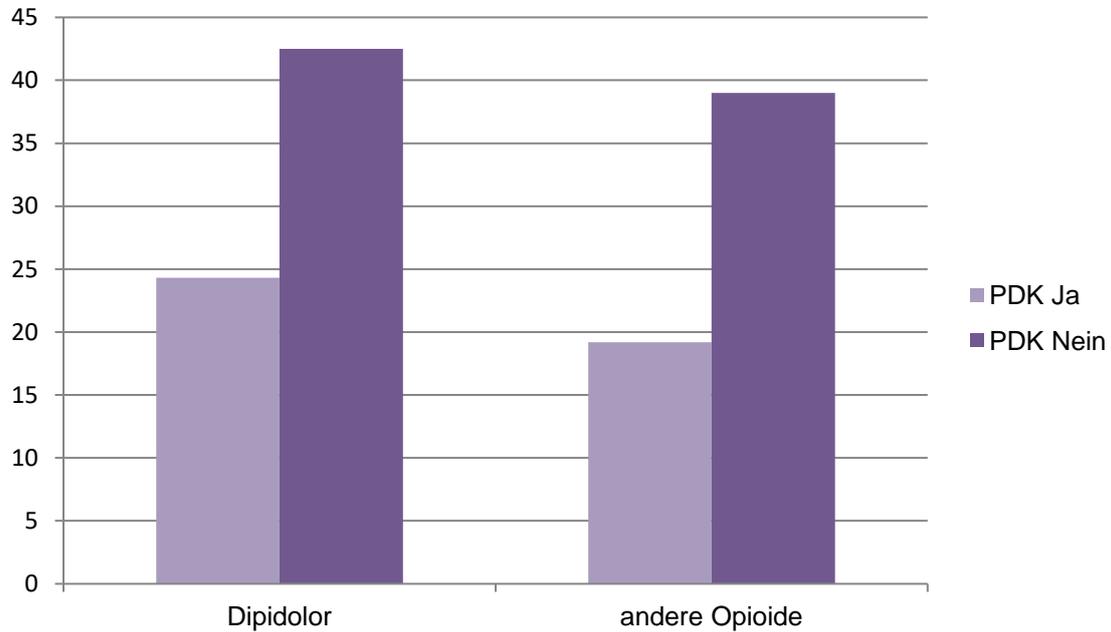


Abb. 8: Schmerzmittel-Vergleich [%]

Beim Vergleich der postoperativen Gabe von Piritramid oder anderen Opioiden in der Postoperative Anesthesiological Care Unit (PACU) wurde deutlich, dass Patienten, die einen PDK erhielten, signifikant weniger Piritramid ($p= 0,001$) und andere Opioiden ($p= 0,001$) erhielten. Sofern mit PDK behandelt wurde, wurde eine Menge von $2,7 \pm 7,3$ mg Piritramid verabreicht. Bei der Gruppe ohne PDK war es mit $5,4 \pm 7,5$ mg statistisch signifikant mehr ($p= 0,001$).

Sowohl die Sauerstoffgabe ($p= 0,120$), als auch die Verweildauer ($p= 0,136$) in der PACU unterschieden sich nicht statistisch signifikant. 84 % der Patienten mit PDK bekamen Sauerstoff bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 80 ± 35 Minuten, während Patienten ohne PDK zu 90 % Sauerstoff bei einer Verweildauer von 76 ± 40 Minuten erhielten.

4.5 Postoperative Parameter

Die Verlegung der Patienten aus der PACU erfolgte je nach Zustand entweder direkt auf die Normalstation, auf die Intermediate Care (IMC) oder die Intensive Care Unit (ICU). Die Verteilung auf die einzelnen Stationen ist in Abb. 9 dargestellt.

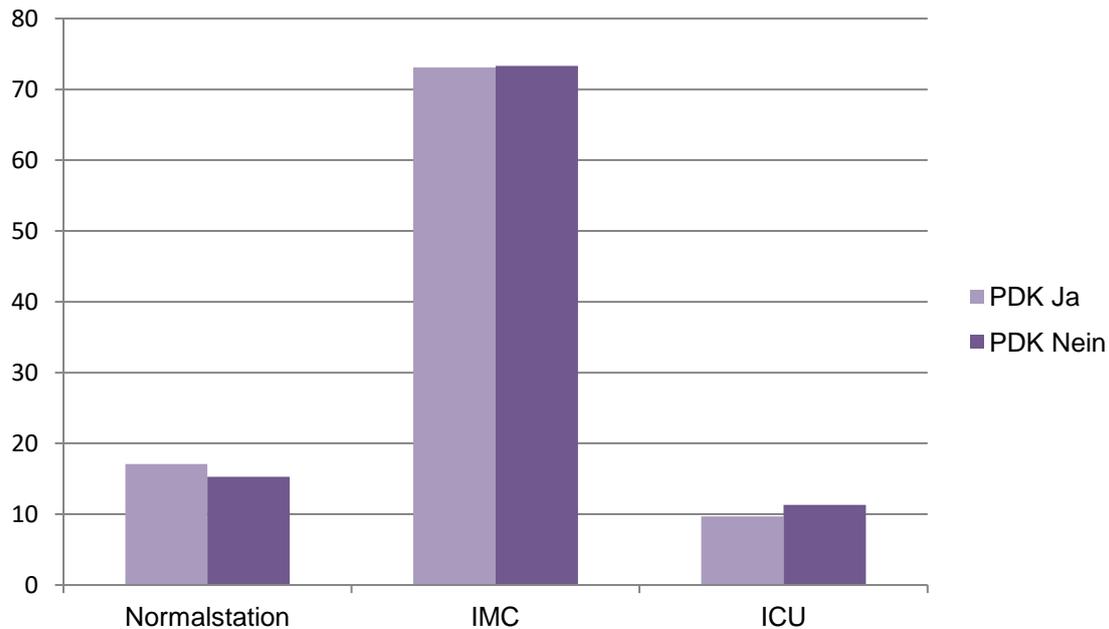


Abb. 9: postoperative Verlegung [%]

Mit $p= 0,833$ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im direkten postoperativen Aufenthalt der Patienten. Den Vergleich der Komplikationsrate und der Verweildauer auf den einzelnen Stationen zeigt Tab. 8.

		PDK Ja	PDK Nein
Komplikationen [%]	IMC	3,4	4,0
	ICU	2,7	6,3
Verweildauer [d]	IMC und ICU	1,8 ± 1,9	1,9 ± 3,3

Tab. 8: Komplikationsrate und Verweildauer bei IMC und ICU

Sowohl die Komplikationsraten für IMC ($p= 0,553$) und ICU ($p= 0,142$), als auch die Verweildauer bis zur Verlegung auf die Normalstation ($p= 0,068$) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen gleichermaßen

aufgetretene Komplikationen auf der IMC und ICU sind die Gallenleckage, Nierenversagen, Pfortaderthrombose, Lungenembolie und Pneumonie.

Abb. 10 zeigt, welche Befunde in postoperativen Röntgen-Thorax-Aufnahmen diagnostiziert wurden und in welcher Häufigkeit sie auftraten.

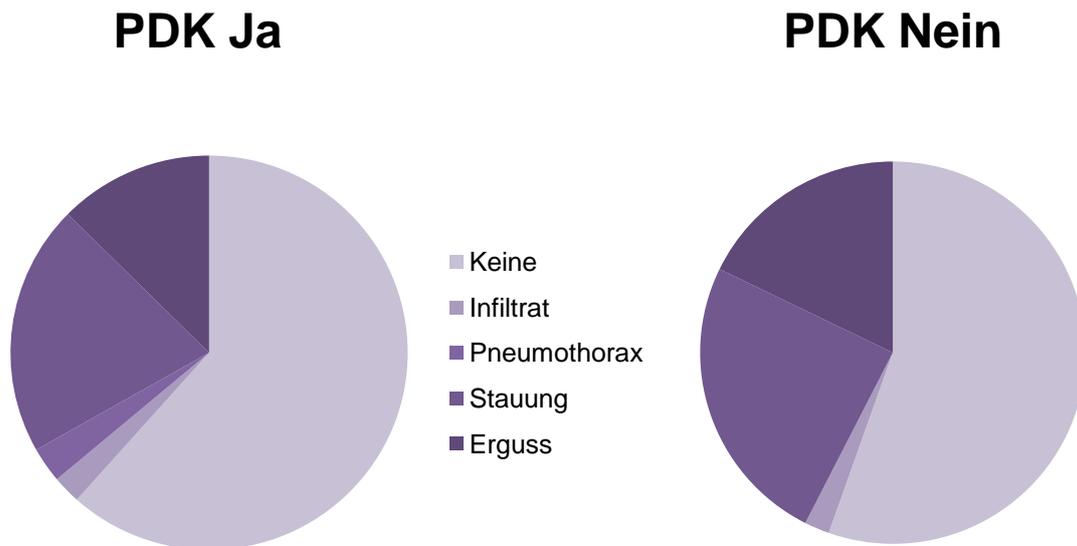


Abb. 10: Vergleich postoperativer Röntgen-Thorax-Aufnahmen

In beiden Gruppen ließen sich bei über der Hälfte der Patienten keine Pathologien in den postoperativen Röntgen-Bildern des Thorax nachweisen. Patienten mit PDK erlitten signifikant mehr Pneumothoraces ($p= 0,040$). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich in den ansonsten auftretenden Befunden. Zu diesen zählten das Infiltrat ($p= 0,895$), die Stauung ($p= 0,363$) und der Pleuraerguss ($p= 0,190$).

Tab. 9 zeigt, nach wie vielen Tagen der erste postoperative Stuhlgang stattfand.

	PDK Ja	PDK Nein
direkt postoperativ	3,4	3,4
1 Tag postoperativ	2,9	6,8
≥ 2 Tage postoperativ	93,7	89,9

Tab. 9: Dauer bis zum 1. postoperativen Stuhlgang [%]

Mit $p= 0,252$ unterschieden sich auch die Zeitpunkte des ersten postoperativen Stuhlgangs der Patientengruppen nicht statistisch signifikant.

Bei 41 % der Patienten ohne PDK und bei 48 % mit PDK ($p= 0,206$) standen Verlaufs-CTs zur Verfügung, welche signifikant mehr Tumorrezidive in Kombination mit der Verwendung eines PDK zeigten: 27 % ohne PDK gegenüber 45,9 % mit PDK ($p= 0,019$).

4.6 Komplikationen

Klassisch auftretende Komplikationen nach Leberoperationen sind in Kapitel 2.1.4 aufgeführt und ließen sich in Form einer Gallenleckage auch bei den hier evaluierten Patienten beobachten. Die Revisionsrate betrug für Patienten mit PDK 12,4 % und ohne PDK 10 % ($p= 0,490$). 1,1 % der Patienten mit PDK und 2,7 % der Patienten ohne ($p= 0,302$) mussten sich sogar einer Mehrfachrevision unterziehen. Die auf der IMC und ICU aufgetretenen Komplikationen (Kapitel 4.5) sind in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Tab. 10 zeigt die im Entlassungsbericht dokumentierten Komplikationen.

	PDK Ja	PDK Nein	P
Gallenleckage	1,1	0,0	0,192
Nierenversagen	0,6	0,7	0,363
Lungenembolie	0,6	1,3	0,467
Schlaganfall	0,0	0,7	0,278
Thrombose Vena cava	0,0	0,7	0,278
Sepsis	0,0	2	0,060

Tab. 10: Komplikationsraten im Vergleich [%]

Der Vergleich der aufgetretenen Komplikationen zeigte, dass der PDK bei nahezu allen Kategorien zwar marginal besser abschneidet, trotzdem aber keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen.

4.7 Mortalität

Von den Patienten ohne PDK sind 4,7 % nach 1-62 Tagen postoperativ verstorben. Gründe dafür waren entzündlicher Natur, nämlich eine Sepsis mit unklarem Fokus und ein Empyem, sowie ein thrombotisches Ereignis in Form einer Leberventhrombose. Da von den Patienten, die mit PDK behandelt wurden, keiner gestorben ist, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von $p= 0,004$.

4.8 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer der Patienten mit PDK betrug $15,5 \pm 13,4$ Tage, die Patienten ohne PDK waren im Mittel $15,5 \pm 30,9$ Tage im Krankenhaus ($p= 0,059$).

4.9 Komplikationen des PDK

In dieser Datenerhebung erfasste Komplikationen bei der Anlage des PDK waren die Duraperforation in 1,69 % und die Mehrfachpunktion in 2,26 % der Fälle.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob sich die Verwendung eines PDK bei hepatobiliären Eingriffen positiv auf die Krankenhausverweildauer der Patienten auswirkt und ob Unterschiede in Mortalität und Morbidität im Gegensatz zur alleinigen Verwendung einer Allgemeinanästhesie auftreten.

Die heutige Studienlage legt den klinischen Nutzen des PDK bei verschiedenen operativen Eingriffen nahe, bei hepatobiliären Operationen ist die Situation jedoch unklar (Unic-Stojanovic et al. 2012, Zawar et al. 2015). Die meisten Autoren sehen seine wohl größte Bedeutung in der postoperativen Analgesie (Rigg et al. 2002, Chatrath et al. 2015).

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden daher 328 Patienten und deren Allgemeinkonstitution, prä-, intra- und postoperative Parameter, Laborparameter, Komplikationen sowie die Krankenhausverweildauer retrospektiv analysiert und verglichen.

5.1 Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter bei Aufnahme der Patienten betrug 61,5 Jahre. Laut Deutscher Krebsgesellschaft (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin) treten ein HCC und ein kolorektales Karzinom (CRC) mit Metastasierung ab einem Lebensalter von über 70 Jahren auf, während ein CCC und Mammakarzinom ab einem Alter von 50 Jahren in ihrer Häufigkeit deutlich zunehmen. Das hier evaluierte Alter muss nicht zwangsläufig dem Erkrankungszeitpunkt entsprechen; dennoch liegt es in der Mitte der Daten der Deutschen Krebsgesellschaft.

Die körperlichen Grundvoraussetzungen und die ASA-Klassifikation zeigen die gute Vergleichbarkeit der Patientenkollektive. Sowohl in der Gruppe mit, als auch in der Gruppe ohne PDK war der Anteil der Männer größer als der der Frauen. Dies spiegelt die Zahlen der Literatur wider (Müller 2013), laut derer Männer dreimal häufiger als Frauen an einem HCC, CCC oder CRC mit Metastasierung erkranken, welche den Hauptanteil der hier erfassten Diagnosen ausmachten.

Der dennoch große Anteil der einbezogenen Frauen von ca. 40 % begründet sich durch „sonstige Diagnosen“, unter denen beispielsweise zystische Veränderungen zusammengefasst wurden; hiervon sind in den überwiegenden Fällen weibliche Personen betroffen (Classen et al. 2004).

Ebenfalls zeigt die Gegenüberstellung der angewandten Tumorresektionen die Ähnlichkeit beider Patientenkollektive. Die Anlage einer biliodigestiven Anastomose, die Zystentdeckelung und die Gallengangsrevision wurden nur zu geringen Fallzahlen durchgeführt. Aufgrund fehlender Geweberesektion bei diesen Arten des Eingriffs waren postoperative Funktionseinschränkungen nur bei den beiden großen Gruppen, der atypischen Leberresektion und Hemihepatektomie, zu erwarten.

Beim Vergleich der präoperativen Morbiditäten beider Gruppen zeigte sich, dass in der Gruppe ohne PDK signifikant mehr Patienten unter einer KHK und Diabetes mellitus Typ 1 und 2 litten. Da Patienten mit KHK häufig antikoagulierende Medikamente wie ASS (Acetylsalicylsäure) oder Marcumar einnehmen, gilt für die Verwendung eines PDK eine strengere Indikationsstellung mit entsprechend reduzierter Häufigkeit in der Anwendung beziehungsweise eine Kontraindikation und erklärt somit den signifikanten Unterschied. Die Analgesie mithilfe eines PDK bei Patienten mit verschiedenen Diabetes-Typen kann mit einer erhöhten Infektionsgefahr einhergehen (Bomberg et al. 2015) und findet daher ebenfalls nur unter strengerer Indikationsstellung Anwendung.

Trotz vermehrtem Auftreten von KHK war die Einnahme von β -Blockern, ACE-Inhibitoren, Marcumar und neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) bei Patienten ohne PDK nicht signifikant erhöht. Patienten dieser Gruppe nahmen aber im Mittel auch ohne ein signifikant erhöhtes Vorkommen von Niereninsuffizienz mehr Diuretika ein. Dies könnte an einem nicht speziell erfassten Mehraufkommen von arterieller Hypertonie in der Gruppe liegen, welches unter „sonstige Diagnosen“ geführt wurde. Die Mehreinnahme von Insulin bei der Gruppe ohne PDK ist als logische Konsequenz des erhöhten Vorkommens von Diabetes mellitus aufzufassen.

5.2 Prä- und intraoperative Parameter

Die signifikant verlängerte Einleitungszeit bei Verwendung eines PDK war angesichts des technischen und organisatorischen Mehraufwandes zu erwarten. Eine mögliche Überlegung im Rahmen interdisziplinärer Zusammenarbeit ist, ob der klinische Nutzen des PDK den wirtschaftlichen Mehraufwand in Form von Zeit, Fachkräften, Räumlichkeiten und Materialien rechtfertigt.

Ebenso zu erwarten war eine signifikant geringere Medikation mit Clonidin und Metoprolol bei Patienten mit PDK aufgrund der durch die PDA klassisch auftretende Sympathikolyse und daher fehlender Notwendigkeit eines α 2-Sympathomimetikums oder β -Blockers. Sowohl die initiale, als auch die Gesamtdosis an Sufentanil waren ebenfalls bei den Patienten mit PDK signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Grund hierfür ist die stärkere Analgesie durch den PDK und eine damit mögliche Opioid-Einsparung. Auch die Anwendung von Metamizol war in dieser Gruppe signifikant geringer. Dies ist auf die Möglichkeit der postoperativen Schmerztherapie mittels PDK zurückzuführen. So können die möglichen Nebenwirkungen von Metamizol, z.B. Agranulozytose oder anaphylaktischer Schock (Larsen 2010), vermieden werden.

5.3 Laborparameter

Auffällig beim Vergleich der Laborparameter zwischen den Patientengruppen war der statistisch signifikante Mehranstieg von CRP bei Patienten, die einen PDK erhielten. Auch ohne Vorliegen einer Infektion steigt der CRP-Wert nach großen Operationen innerhalb der ersten 3 Tage an (Santonocito et al. 2014). Der Mehranstieg in Kombination mit der Verwendung eines PDK lässt auf eine größere Entzündungs- und Infektionsneigung der Patienten schließen, resultierte in dieser Studie allerdings weder in signifikant mehr Leukozyten, noch in einer erhöhten Infektionsrate. Trotzdem sollten erhöhte CRP-Werte eine engmaschige postoperative Kontrolle nach sich ziehen.

Die Werte der Blutgerinnung, außer der des Fibrinogens, wichen alle signifikant voneinander ab. Die Veränderung der postoperativen Blutgerinnung beruht grundsätzlich auf mehreren Faktoren: Der Eingriff selbst, ein erhöhter

Volumenumsatz und eine damit verbundene Verdünnung der Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren sowie eine prophylaktische postoperative medikamentöse Antikoagulation sorgen für eine veränderte Hämostase nach einem chirurgischen Eingriff (Sassenscheidt und Zöllner 2013). Besonders bei der Verwendung eines PDK könnte es durch die Sympathikolyse zu einem erhöhten Bedarf an Volumensubstitution kommen, woraus sich erklären könnte, dass die Patienten mit PDK eine signifikante Mehrabnahme der Thrombozytenzahl und entsprechend diesbezüglich eine schlechtere thrombozytäre Blutgerinnung aufwiesen. Weiterhin können eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) oder eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) zu einer postoperativen Thrombozytopenie führen (Larsen 2010). Die klinische Konsequenz einer Thrombozytopenie ist ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines epiduralen Hämatoms bei der Entfernung des PDK (Takita et al. 2014, Gulur et al. 2015). In dieser Studie trat kein Fall eines epiduralen Hämatoms auf. Dies liegt mit großer Wahrscheinlichkeit auch an den geringeren Fallzahlen als in Vergleichsstudien, die Prävalenzen von z.B. 1:168000 (Ruppen et al. 2006) angeben. Auffallend ist ebenfalls die signifikant stärkere Abnahme des INR bei den Patienten mit PDK. Der TEA wird ein postoperativ perfusionssteigernder Effekt auf die oberen Bauchorgane zugeschrieben (Kortgen et al. 2009), sodass eine Funktionssteigerung der Leber im Hinblick auf die Synthese der Faktoren für die Gerinnungskaskade möglich ist. Dies könnte zu einer Verbesserung der Blutgerinnung und einem entsprechend verringerten INR führen. Ein weiterer Aspekt in dieser Hinsicht ist die Überlegung, dass die Patienten, die möglicherweise aufgrund einer erhöhten präoperativen Morbidität keinen PDK erhielten, zusätzlich auch größere Tumoren aufwiesen. Die Konsequenz wäre ein ausgedehnteres Resektionsausmaß und eine entsprechend stärker eingeschränkte postoperative Leberfunktion.

Die Zunahme der PTT und die Abnahme der Thrombinzeit bei Patienten mit PDK zeigten trotz gleichen Trends zwar statistisch signifikante Unterschiede zur Vergleichsgruppe, die absoluten Werte bringen jedoch aufgrund ihrer insgesamt geringen Abweichung keine klinischen Konsequenzen mit sich.

5.4 Postoperativer Schmerzmittelbedarf

Die in dieser Studie ermittelte signifikant geringere postoperative Dosierung von Opioiden und damit verbunden ausbleibenden Opioid-assoziierten Nebenwirkungen bei Patienten, die einen PDK erhielten, bestätigt die Angaben der Literatur (Striebel 2010). Ob jedoch die Patienten, die keinen PDK und entsprechend deutlich mehr Opioiden erhielten, unter deren Nebenwirkungen litten, ist in dieser Datenerhebung nicht erfasst. Auch über den subjektiven Schmerzzustand der Patienten wurden keine Daten erhoben. Mithilfe einer numerischen Rating-Skala (NRS) beispielsweise wäre aber eine Aussage über das individuelle Wohlbefinden der Patientengruppen im Vergleich möglich gewesen. Dieser wesentliche Aspekt kann nur in einer prospektiven Studie abschließend evaluiert werden.

Ein geringerer postoperativer Sauerstoffbedarf zur optimierten Oxygenierung, vor allem durch die geringere Opioid-Dosis bei Verwendung eines PDK, konnte anhand dieser Daten nicht bewiesen werden ($p = 0,120$). Zu gleichem Ergebnis kamen auch Dylczyk-Sommer et al. (2015).

5.5 Postoperative Parameter

Ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Patientengruppen bezüglich der postoperativen Verlegung, der dortigen Liegedauer und der dort aufgetretenen Komplikationen lag in diesen Daten nicht vor. Obwohl die Opioid-Dosis ohne PDK das Doppelte betrug, konnten keine relevanten Nebenwirkungen erfasst werden, die Anlass zu einem längeren Aufenthalt auf der ICU oder IMC gegeben hätten. Dies belegt auch die Studie von Nielsen et al. (2012), in der, trotz ebenfalls geringerer Opioid-Gabe mit PDK, keine signifikanten Unterschiede in Atmung und Verweildauer auf der ICU evaluiert wurden. Die in den Berichten der IMC und ICU angegebenen Komplikationen unterschieden sich in beiden Patientengruppen nicht und sind als typische Komplikationen nach einer Leberoperation aufzufassen (Larsen 2010).

Im Vergleich zu zahlreichen Studien lieferte diese Datenerhebung gegensätzliche Daten zum postoperativen Stuhlgang. Brodner et al. (1997) sprechen

dem PDK aufgrund der überwiegenden parasympathischen Aktivität eine gesteigerte postoperative Magen- und Darmmotilität zu. Auch Guay et al. (2016) erzielten in ihrer Datenerhebung die Erkenntnis, dass die gastrointestinale Aktivität nach Verwendung einer PDA schneller zurückkehrt. Damit verbunden sein kann eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine bakterielle Ausbreitung. Die hier erhobenen Daten wiesen keine statistische Signifikanz auf, der PDK schnitt aber tendenziell sogar schlechter ab, als die alleinige Allgemeinanästhesie. Ein Vorteil des PDK bezüglich der Verdauung ist somit mithilfe dieser Daten nicht zu beweisen. Dies könnte daran liegen, dass sich der positive Effekt eines PDK auf den Gastrointestinaltrakt laut Zoumprouli et al. (2017) hauptsächlich am 3. postoperativen Tag äußert. Die hier erhobenen Daten schlossen im Einzelnen nur den 1. und 2. postoperativen Tag ein. Alle Zeitpunkte des Stuhlgangs danach wurden zusammengefasst. Eine differenzierte Auswertung bis zum 5. postoperativen Tag hätte möglicherweise andere Ergebnisse geliefert.

Der Blick auf die postoperativen Röntgen-Thorax-Aufnahmen zeigte insgesamt in ca. $\frac{1}{3}$ der Fälle Pathologien. Der bei beiden Gruppen gleichermaßen am häufigsten aufgetretene Befund ist der Pleuraerguss. Laut Schumpelick et al. (2010) kann es nach Leberresektionen zu einem Pleuraerguss kommen. Auch traten gleichermaßen, aber insgesamt selten, die Stauung und das auf eine mögliche Entzündung deutende Infiltrat auf. Ein signifikant gehäuftes Auftreten von Pneumothoraces war bei Patienten mit PDK zu beobachten. In der Vergleichsgruppe zeigte sich kein einziger Fall. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, im Rahmen einer hepatobiliären Operation (PDK-unabhängig) die Pleura zu punktieren (Schumpelick et al. 2010). Zahlreiche Studien berichten jedoch von einer versehentlichen pleuralen Katheterlage, sowohl am wachen (Zaugg et al. 1998), als auch am bereits anästhesierten (Lin et al. 2008) Patienten. Da in 2,9 % der Operationen mit PDK ein Pneumothorax auftrat, ist nicht von einer versehentlichen intrapleuralen Katheterlage – sofern diese überhaupt vorkam – als alleiniger Ursache auszugehen. Wahrscheinlicher ist eine häufigere Punktion der Pleura im Rahmen der Operation selbst, möglicherweise aufgrund ungünstigerer Lokalisationen der zu entfernenden Raumforderungen. Die klinische Konsequenz dieses Ergebnisses sollte dennoch eine verschärfte Lagekontrolle des Katheters und die unabdingbare postoperative radiologische oder sonographische Kontrolle der Lunge sein.

Die längerfristigen CT-Kontrollaufnahmen zeigten – sofern vorhanden – signifikant mehr Tumorrezidive bei den Patienten, die einen PDK erhielten. Verschiedene Studien (Christopherson et al. 2008, Exadaktylos et al. 2006) verweisen darauf, dass die Verwendung eines PDK bei verschiedenen operativen Eingriffen zur Verringerung der Rezidiv-Rate führen kann. Gründe hierfür seien die Verminderung des Sympathikus, der durch Aktivierung das Metastasenwachstum triggern kann oder geringere Opioid-Dosen, da durch Opioide die Möglichkeit auf eine Verringerung der natürlichen Aktivität von Killerzellen besteht (Freise und Van Aken 2011). Weitere Studien zeigen, dass eine Verringerung der Rezidiv-Rate nur erreicht werden kann, sofern der PDK bereits perioperativ verwendet wird (de Oliveira et al. 2011) und auch das Ergebnis, dass ein PDK keinen Einfluss auf das onkologische Outcome hat, wurde bereits publiziert (Myles et al. 2011) (vgl. Freise und Van Aken 2011). Die Angaben in der Literatur zu dieser Thematik sind vielfältig; das Ergebnis dieser Studie spricht eher gegen den Trend, es gilt jedoch zu bedenken, dass nicht für jeden Patienten ein Verlaufs-CT zur Verfügung stand, daher für ein repräsentatives Ergebnis die Fallzahlen zu gering sind und insofern weitergehende Untersuchungen stattfinden müssten. Weiterhin untersuchten die angegebenen Studien nicht nur Eingriffe in der hepatobiliären Chirurgie, sondern auch Mastektomien oder Prostatektomien. Es besteht die Möglichkeit, dass sich die Verwendung eines PDK bei unterschiedlichen operativen Eingriffen unterschiedlich auf das Tumorrezidiv auswirkt.

5.6 Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen in dieser Studie waren thrombotische Ereignisse in Form von Mediainfarkten, Lungenembolie und Thrombosen in der Vena cava. Obgleich ein statistisch signifikanter Unterschied ausblieb, wies der PDK in allen Kategorien marginal bessere Ergebnisse vor. Auch das Nierenversagen könnte einen thrombotischen Ursprung haben; eine bereits präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion bei den betroffenen Patienten ist allerdings nicht auszuschließen. Ob die Verwendung eines PDK dazu führt, dass die Patienten einer geringeren Gefahr für direkte postoperative Thrombosen ausgesetzt sind, ist mithilfe der hier evaluierten Daten nicht zu beurteilen.

Auffallend ist die in allen erfassten Bereichen vergleichsweise sehr geringe Komplikationsrate, sowohl für die Gruppe mit, als auch für die ohne PDK. Postoperative Lungenembolien können in bis zu 6 % (Melloul et al. 2012), postoperatives Nierenversagen nach Leberresektion sogar in 15,1 % der Fälle auftreten (Slankamenac et al. 2009). Die gelegentlich nach Leberoperationen vorkommenden pulmonalen Komplikationen wie Lungenödeme, Atelektasen, postoperative Pneumonie, Hypoventilation oder Aspiration (Hofer et al. 2006) wurden in dieser Datenerhebung nicht erfasst. Laut Choudhuri et al. (2014) kann eine verlängerte Liegedauer auf der ICU neben anderen Faktoren wie einem hohen Alter, COPD und vor allem Diabetes mellitus zu einem erhöhten Vorkommen postoperativer pulmonaler Komplikationen beitragen. Trotz eines signifikanten Mehranteils von Diabetikern bei den Patienten ohne PDK traten keine postoperativen pulmonalen Komplikationen auf.

Die Gallenleckage lag mit einer Komplikationsrate von 1,1 % ebenfalls weit unter dem üblichen Vorkommen von ca. 8 % (Guillaud et al. 2013). Hierbei gilt zu bedenken, dass laut ISGLS zwar eine genaue Definition einer Gallenleckage vorliegt, diese im klinischen Alltag jedoch möglicherweise unterschiedlich interpretiert wird und die Diagnosestellung keine vollständig einheitliche Handhabung findet.

Capussotti et al. (2009) sehen als mögliche Ursachen für eine postoperative Sepsis nach Leberresektion zum einen Pathogene des Intestinalraumes, zum anderen eine Korrelation mit einem gehäuften Auftreten chirurgischer Komplikationen. Aufgrund eines unklaren Fokus der hier in 2 % der Fälle aufgetretenen Sepsis und einem fehlenden signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe, ist eine weitgehende Interpretation nicht möglich.

5.7 Mortalität

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied ergab sich beim Betrachten der Todesfälle: Von den Patienten, die keinen PDK erhielten, sind 7 der 151 ausgewählten zwischen dem 1. und 62. postoperativen Tag verstorben. Ein Grund dafür könnte sein, dass diese Patienten einen deutlich größeren Anteil an KHK und Diabetes aufwiesen. Durch die Antikoagulation der KHK-Patienten ist

die Gefahr für postoperative Blutungen stark erhöht. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist häufig mit einer größeren Gefahr für postoperatives Nierenversagen und Sepsis nach Leberresektionen vergesellschaftet (Tsai et al. 2014). Sofern eine Komorbidität zwischen KHK und Diabetes mellitus vorliegt, ist das Risiko für kardiale Ereignisse deutlich erhöht (Gohlke et al. 2007). Da die tödliche Sepsis einen unklaren Fokus besaß und auch die Ursache des Empyems nicht bekannt war, kann über eine entzündungspräventive Eigenschaft des PDK an dieser Stelle nur gemutmaßt werden. Ein Zusammenhang zwischen dem erhöhten Diabetiker-Anteil und der signifikant höheren Mortalität liegt nahe, ein Vorteil des PDK in Bezug auf die postoperative Mortalität ist dennoch nicht auszuschließen.

5.8 Krankenhausverweildauer

Bezüglich der Krankenhausverweildauer besteht zwischen den Patientengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Krankenhausaufenthalt beider betrug durchschnittlich 15,5 Tage. Daher kann mithilfe dieser Studie nicht gezeigt werden, dass Patienten aufgrund besserer Analgesie, geringerer Opioid-Dosen, verbesserter hämodynamischer Stabilität und anderer bereits genannter Faktoren unter Verwendung eines PDK eine kürzere Rekonvaleszenzzeit aufweisen und somit das Krankenhaus früher verlassen können, als Patienten, die lediglich eine allgemeine Anästhesie erhielten. Zu diesem Ergebnis kommen auch Page et al. (2008), in deren Studie ebenfalls die Komplikationsrate mithilfe des PDK nicht signifikant reduziert werden konnte. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass der PDK zwar dazu beitragen kann, die Medikationsmenge pro Patient signifikant zu verringern und dadurch möglicherweise das individuelle Wohlbefinden des Patienten zu verbessern, dieser Vorteil allerdings keinen Einfluss auf die Komplikationsrate und die Krankenhausverweildauer haben muss.

5.9 Komplikationen des PDK

Die Inzidenz für eine Duraperforation bei Anlage eines thorakalen PDK wird mit 1,23 % (Scherer et al. 1993) bis 1,85 % (de Bessa et al. 2008) angegeben. Der Vergleich mit anderen Studien zeigt also, dass die hier ermittelte Häufigkeit für Duraperforationen die normale Komplikationsrate nicht übersteigt. Schwerwiegende mögliche Folgen einer Duraperforation, z.B. neurologische Defizite, traten in dieser Datenerhebung nicht auf; über weniger folgenschwere Komplikationen wie z.B. postpunktionellen Kopfschmerz wurden keine Daten erfasst.

Vergleichsstudien zur Inzidenz von Mehrfachpunktionen bei Anlage eines thorakalen PDK liegen nicht vor, sodass eine Einordnung des Wertes dieser Studie in den medizinischen Kontext nicht möglich ist. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass eine multiple Punktionsnotwendigkeit das Risiko für ein Auftreten von Infektionen erhöhen kann, welches bei einfacher Punktion zwischen 1,97 % und 7,7 % liegt (Donner et al. 1995). Im Rahmen dieser Datenerhebung ist kein Fall einer infizierten Punktionsstelle erfasst worden. Dies kann zum einen daran liegen, dass tatsächlich keine nennenswerten Infektionen der Insertionsstelle des PDK auftraten. Eine andere Möglichkeit wäre aufgrund fehlender klinischer Folgen für den Patienten im weiteren Verlauf des Aufenthaltes eine Lücke in der postoperativen Dokumentation.

Diese Ergebnisse zeigen, dass katheter-assoziierte Komplikationen und damit verbundene schwerwiegende Folgen bei der Verwendung eines thorakalen PDK eine untergeordnete Rolle spielen und medikamentöse Komplikationen noch seltener auftreten bzw. in dieser Datenerhebung nicht verzeichnet wurden. Die Entscheidung, einen PDK bei hepatobiliären Eingriffen zu verwenden, ist insofern nicht nach möglichen Konsequenzen der Anlage eines solchen zu treffen. Vielmehr sollte im Rahmen der individuellen Risiko-Nutzen-Analyse der Fokus auf allgemeinanamnestischen Aspekten und der Suche nach Kontraindikationen für die Anlage eines PDK liegen.

6. Zusammenfassung

Diese Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, zu evaluieren, ob ein PDK einen positiven Einfluss auf die Mortalität, Morbidität und die Krankenhausverweildauer bei Eingriffen in der hepatobiliären Chirurgie hat.

Bei nahezu gleichen Voraussetzungen hinsichtlich der Komorbiditäten und operativen Eingriffen in beiden Patientengruppen konnte gezeigt werden, dass durch die perioperative Verwendung eines PDK die benötigte Menge an NSAR und Opioiden signifikant reduziert werden kann, ebenso wie die intraoperative Medikation mit α 2-Sympathomimetika und β -Blockern. Auch fand sich, dass ein PDK zur Verringerung der Thrombozytenzahl bei gleichzeitiger Senkung des INR führt. Ein Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate, entzündlicher oder thrombotischer Natur, ist nicht nachweisbar gewesen. Allerdings wurden mit PDK signifikant mehr Pneumothoraces verzeichnet und es zeigten sich Hinweise auf ein signifikant erhöhtes Vorkommen an Tumorrezidiven.

Zusammenfassend trägt der PDK also nicht dazu bei, die Morbidität in den meisten Bereichen zu verringern, jedoch zeigte sich eine eindeutige Reduktion der Schmerzmedikation. Die subjektive Patientenzufriedenheit wurde in dieser retrospektiven Analyse nicht erfasst, sollte aber Gegenstand einer prospektiven Evaluation sein. Ein Einfluss auf das langfristige onkologische Outcome ist nicht auszuschließen, kann aber mithilfe dieser Daten nicht nachgewiesen werden. Den hier evaluierten Daten folgend reduziert die Verwendung eines PDK die Mortalität bei chirurgischen Eingriffen an der Leber signifikant. Die Anlage eines PDK ist in dieser Studie nicht mit einer hohen Anzahl an katheter- oder medikamenten-assoziierten Komplikationen verbunden. Trotz aufgezählter Vor- und Nachteile trug der PDK nicht dazu bei, die Krankenhausverweildauer zu reduzieren.

7. Summary

The study was conducted with the aim of evaluating whether peridural anesthesia has a positive impact on mortality, morbidity, and hospitalisation in hepatobiliary surgery.

Assuming the same conditions for comorbidities and surgical interventions in both patient groups, the perioperative use of an epidural catheter significantly reduced the required amount of NSAIDs and opioids, as well as intraoperative medication with α 2-sympathomimetics and β -blockers. It was also found that the use of an epidural catheter leads to a reduction in platelet count while simultaneously lowering the INR. No influence on the postoperative complication rate of inflammatory or thrombotic aspects has been observed. In addition, significantly more pneumothoraces were recorded with epidural catheter and evidence of a significantly increased incidence of tumor recurrence was found.

Overall the epidural catheter does not help to reduce morbidity in most aspects, though there was a clear reduction in pain medication. Subjective patient satisfaction was not recorded in this retrospective analysis but should be the subject of a prospective evaluation. An influence on the long-term oncological outcome cannot be excluded, but it cannot be proved with the help of this data either. Following the evaluated data, the use of epidural catheter significantly reduces mortality during liver surgery. The insertion of epidural catheter is not associated with a high number of catheter- or drug-associated complications in this study. Despite the listed advantages and disadvantages, the epidural catheter did not help to reduce hospitalisation.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Inhibitoren	Angiotensinkonversionsenzym-Inhibitor
ASA	American Society of Anesthesiology
ASS	Acetylsalicylsäure
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRC	kolorektales Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	day
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
FNH	fokal-noduläre Hyperplasie
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HIT	heparin-induzierte Thrombozytopenie
ICU	Intensive Care Unit
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
IMC	Intermediate Care
INR	International Normalized Ratio
KHK	koronare Herzkrankheit

LEA	lumbale Epiduralanästhesie
Lig.	Ligamentum
LOR	loss of resistance
Malena-Protokoll	maschinell lesbares Narkose-Protokoll
min	Minuten
n	number
NaCl	Natriumchlorid
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NRS	numerische Rating-Skala
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OAD	orales Antidiabetikum
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
PACU	Postoperative Anesthesiological Care Unit
Pamy	Pankreas-Amylase
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
PEI / RFA	percutaneous ethanol injection / radiofrequency ablation
Proc.	Processus
PTT	partielle Thromboplastinzeit
p-Wert	probability value
sec.	Sekunden
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
Tab.	Tabelle
TACE	transarterielle Chemoembolisation

TEA	thorakale Epiduralanästhesie
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

9. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Aufbau der Leber von ventral (Müller 2013, S. 237)
- Abb. 2 Nomenklatur der verschiedenen Hepatektomien (Castaing et al. 2007, S. 13)
- Abb. 3 Längsschnitt durch das Rückenmark im Lumbalbereich (Striebel 2010, S. 443)
- Abb. 4 Tuohy-Nadel mit Flügeln und Mandrin, Nadelspitze von vorne und seitlich (Larsen 2010, S. 606)
- Abb. 5 ASA-Klassifikation im Vergleich
- Abb. 6 Vergleich der Diagnosen
- Abb. 7 Vergleich des Eingriffs
- Abb. 8 Vergleich der postoperativen Schmerzmedikation
- Abb. 9 Vergleich der postoperativen Verlegung auf verschiedene Stationen
- Abb. 10 Vergleich postoperativer Röntgen-Thorax-Aufnahmen

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	mögliche Früh- und Spätkomplikationen einer PDA (vgl. Larsen 2010, S. 616 ff.)
Tab. 2	Vergleich körperlicher Grundvoraussetzungen
Tab. 3	Vergleich der Vorerkrankungen
Tab. 4	Vergleich präoperativer Medikamenteneinnahme
Tab. 5	Vergleich zeitlicher Aspekte vor und während der Operation
Tab. 6	Vergleich prä- und intraoperativer Medikation
Tab. 7	Vergleich der Veränderungen der Laborparameter
Tab. 8	Komplikationsrate und Verweildauer auf IMC und ICU
Tab. 9	Dauer bis zum 1. postoperativen Stuhlgang
Tab. 10	Vergleich postoperativer Komplikationen

11. Literaturverzeichnis

- Adams HA, Kochs E, Krier C (2001) „Current anesthesia techniques- an attempt at classification“. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001. 36(5):262-267.
- Altmann HW, Eßer G, Pichlmaier H, Pichlmayr R, Trede M, Wolff H, Siewert JR (1984) „Welche gutartigen Leber-Tumoren stellen für Sie eine Operationsindikation dar und wie sichern Sie die Diagnose präoperativ?“. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 363:139.
- Arend J, Schütte K, Weigt J, Wolff S, Schittek U, Peglow S, Mohnike K, Benckert C, Bruns C (2015) „Gallenleckage nach Leberresektion, Vermeidung und Behandlung“. *Chirurg* 86:132.
- Bahr MJ, Manns MP (1999) „Leberzirrhose“. *Internist* 40:1308.
- Bomberg H, Kubulus C, List F, Albert N, Schmitt K, Gräber S, Kessler P, Steinfeldt T, Standl T, Gottschalk A, Wirtz SP, Burgard G, Geiger P, Spies CD, Volk T; German Network for Regional Anaesthesia Investigators (2015) „Diabetes: a risk factor for catheter-associated infections“. *Reg Anesth Pain Med*. 2015 Jan-Feb;40(1):16-21.
- Braun J, Renz-Polster H (2001) „Basislehrbuch Innere Medizin: Kompakt - Greifbar - Verständlich“. 2. korrigierte Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, S. 601 ff.
- Brodner G, Meißner A, Rolf N, Van Aken H (1997) „Thoracic epidural anesthesia - more than an anesthesia technique“. *Anaesthesist* 46:751.
- Bruns CJ (2015) „Komplikationen in der Leberchirurgie- Morbidität und Mortalität konnten deutlich gesenkt werden“. *Chirurg* 86:112.
- Burmeister MA, Gottschalk A, Wilhelm S, Schroeder F, Becker C, Standl T (2001) „Ropivacaine 0.2% versus bupivacaine 0.125% plus sufentanil for continuous peridural analgesia following extended abdominal operations“. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36(4):219-223.
- Calitz C, Hamman JH, Fey SJ, Wrzesinski K, Gouws C (2018) „Recent advances in three-dimensional cell culturing to assess liver function and

dysfunction: from a drug biotransformation and toxicity perspective“. *Toxicol Mech Methods*. 2018 Jan 18:1-17.

- Capussotti L, Viganò L, Giuliani F, Ferrero A, Giovannini I, Nuzzo G (2009) „Liver dysfunction and sepsis determine operative mortality after liver resection“. *Br J Surg*. 2009 Jan;96(1):88-94.
- Caspary WF, Leuschner U, Zeuzem S (2001) „Therapie von Leber- und Gallenkrankheiten“. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer, Berlin
- Castaing D, Azoulay D, Adam R (2007) „Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie“. 1. Auflage, Elsevier Urban & Fischer, München
- Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lo CM, Fan ST (2009) „Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma“. *Br J Surg*. 2009 Jan 96(1):81-7.
- Chatrath V, Attri JP, Bala A, Khetarpal R, Ahuja D, Kaur S (2015) „Epidural nalbuphine for postoperative analgesia in orthopedic surgery“. *Anesth Essays Res*. 2015 Sep-Dec;9(3):326-30.
- Choudhuri AH, Chandra S, Aggarwal G, Uppal R (2014) „Predictors of postoperative pulmonary complications after liver resection: Results from a tertiary care intensive care unit“. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Jun;18(6):358-62.
- Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE (2008) „Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia“. *Anesth Analg*. 2008; 107: 325–332.
- Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Berdel WE, Böhm M, Schmiegel W (2004) „Repetitorium Innere Medizin“. 1. Auflage, Urban & Fischer, München
- Cooper DW, Ryall DM, McHardy FE, Lindsay SL, Eldabe SS (1996) „Patientcontrolled extradural analgesia with bupivacaine, fentanyl, or a mixture of both, after Caesarean section“. *Br J Anaesth* 76(5):611–615.
- Couinaud C, Delmas A, Patel J (1957) „Le foie: études anatomiques et chirurgicales“. Masson & Cie, Paris

- Czauderna C, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA (2017) „Das hepatozelluläre Karzinom“. Internist 58:469.
- de Bessa PR, da Costa VV, Arci EC, Fernandes Mdo C, Saraiva RA (2008) „Thoracic epidural block performed safely in anesthetized patients. A study of a series of cases“. Rev Bras Anesthesiol. 2008 Jul-Aug;58(4):354-62.
- de Oliveira GS Jr, Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ (2011) „Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery“. Reg Anesth Pain Med. 2011; 36: 271–277,
- Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Schulze Zur Wiesch J, Pathil A, Cornberg M, Umgelter A, Zöllner C, Zeuzem S, Papkalla A, Weber K, Hardtke S, von der Leyen H, Koch A, von Witzendorff D, Manns MP, Wedemeyer H; HepNet Acute HCV IV Study Group (2017) „Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study“. Lancet Infect Dis. 2017 Feb;17(2):215-222.
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin, 06.02.2018
- Donner B, Tryba M, Strumpf M, Dertwinkel R (1995) „Dangers and complications in pain therapy with epidural and intrathecal catheters“. Schmerz. 1995 Oct;9(5):219-34.
- Dylczyk-Sommer J, Owczuk R, Wujtewicz M, Wojciechowski J (2015) „Does epidural anaesthesia reduce the incidence of postoperative oxygen desaturation episodes in patients undergoing open abdominal aortic aneurysm repair?“. Anaesthesiol Intensive Ther. 2015;47(4):291-6.
- Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI (2006) „Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis?“. Anesthesiology. 2006 Oct;105(4):660-4.

- Flisberg P, Törnebrandt K, Walther B, Lundberg J (2001) „Pain relief after esophagectomy: Thoracic epidural analgesia is better than parenteral opioids“. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2001 Jun. 15(3):282-7.
- Freise H, Van Aken HK (2011) „Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia“. Br J Anaesth. 2011 Dec;107(6):859-68.
- Gerheuser F, Roth A (2007) „Periduralanästhesie“. Anaesthesist 56:499.
- Giebler RM, Scherer RU, Peters J (1997) „Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization“. Anesthesiology. 1997 Jan. 86(1):55-63.
- Gilles I (2012) „Epidurale Analgesie – Überwachung und Pflege“. Intensiv 2012. 20(02):88-93
- Goessmann H, Lang SA, Fichtner-Feigl S, Scherer MN, Schlitt HJ, Stroszczyński C, Schreyer AG, Schnitzbauer AA (2012) „Biliodigestive Anastomosen, Indikationen, Komplikationen und interdisziplinäres Management“. Chirurg 83:1097.
- Gohlke H und Mitarbeiter (2007) „Leitlinie Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen“ German Cardiac Society 2007
- Guay J, Nishimori M, Kopp S (2016) „Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery“. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 16;7:CD001893.
- Guillaud A, Pery C, Campillo B, Lourdais A, Sulpice L, Boudjema K (2013) „Incidence and predictive factors of clinically relevant bile leakage in the modern era of liver resections“. HPB (Oxford). 2013 Mar;15(3):224-9.
- Gulur P, Tsui B, Pathak R, Koury KM, Lee H (2015) „Retrospective analysis of the incidence of epidural haematoma in patients with epidural catheters and abnormal coagulation parameters“. Br J Anaesth. 2015 May;114(5):808-11.
- Hofer S, Plachky J, Fantl R, Schmidt J, Bardenheuer HJ, Weigand MA (2006) „Postoperative pulmonal complications“. Anaesthesist (2006) 55: 473.

- Hogan Q, Stadnicka A, Stekiel T, Bosnjak Z, Kampine J (1995) „Region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits“. *Anesthesiology* 83:604–610.
- Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Büchler MW, Weitz J (2011) „Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery“. *Surgery*. 2011 May 149(5):680-8.
- Kolligs FT, Zech CJ, Schönberg SO, Schirra J, Thasler W, Graeb C, Beuers U, Wilkowski R, Jacobs T, Böck S, Berster J, Heinemann V, Schäfer C (2008) „Interdisciplinary diagnosis of and therapy for cholangiocarcinoma“. *Z Gastroenterol*. 2008 Jan 46(1):58-68.
- Kortgen A, Silomon M, Pape-Becker C, Buchinger H, Grundmann U, Bauer M (2009) „Thoracic but not lumbar epidural anaesthesia increases liver blood flow after major abdominal surgery“. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Feb;26(2):111-6. doi: 10.1097/EJA.0b013e32831c8939.
- Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, Feussner H, Greiner L, Hagenmüller F, Kiehne KH, Ludwig K, Neuhaus H, Paumgartner G, Riemann JF, Sauerbruch T (2007) „S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract“. *Z Gastroenterol*. 2007 Sep;45(9):971-1001.
- Larsen R (2010) „Anästhesie“. 9. Auflage, Elsevier GmbH, München, S. 605, S. 616 ff
- Leese T, Bismuth H (1989) „Surgical management of space-occupying lesions in the liver“. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1989 Jan 3(1):253-77.
- Licker M, Christoph E, Cartier V, Mugnai D, Murith N, Kalangos A, Aldenkortt M, Cassina T, Diaper J (2013) „Impact of anesthesia technique on the incidence of major complications after open aortic abdominal surgery: a cohort study“. *J Clin Anesth*. 2013 Jun;25(4):296-308.

- Lin TC, Huang YS, Lee SC, Ho ST, Cherng CH, Lu CC (2008) „Intrapleural misplacement of a thoracic epidural catheter in an anesthetized patient“. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2008 Mar;46(1):49-52.
- Lippert H, Mössner J, Ricke J (2008) „Lebermetastasen“. *Chir Gastroenterol* 2008 24:191.
- Litz RJ, Bleyl JU, Frank M, Albrecht DM (1999) „Combined anesthesia procedures“. *Anaesthesist* 1999 Jun 48(6):359-72.
- Liu S, Carpenter RL, Neal JM (1995) „Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome“. *Anesthesiology* 1995 Jun 82(6):1474-506.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J (1999) „Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification“. *Semin Liver Dis*. 1999 19(3):329-38.
- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ (2008) „Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma“ *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* Volume 100 Issue 10 21 May 2008 Pages 698–711.
- Lundin S, Kirnö K, Wallin B (1989) „Intraneural recording of muscle sympathetic activity during epidural anesthesia in humans“. *Anesth Analg* 69:788–793.
- Mankikian B, Cantineau JP, Bertrand M, Kieffer E, Sartene R, Viars P (1988) „Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery“. *Anesthesiology* 68:379–386.
- Marrero JA, Ahn J, Reddy KR (2014) „Practice Guidelines, ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions on behalf of the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology“. *The American Journal of Gastroenterology* (2014) 109 1328–1347.
- Meierhenrich R, Wagner F, Schütz W, Rockemann M, Steffen P, Senftleben U, Gauss A (2009) „The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic blood flow in patients under general anesthesia“. *Anesth Analg*. 2009 Apr;108(4):1331-7.

- Melloul E, Dondéro F, Vilgrain V, Raptis DA, Paugam-Burtz C, Belghiti J (2012) „Pulmonary embolism after elective liver resection: a prospective analysis of risk factors“. J Hepatol. 2012 Dec;57(6):1268-75.
- Mischinger HJ, Cerwenka H, Bacher H, Werkgartner G, El-Shabrawi A, Höss G (2001) „Complications In Surgery And How To Avoid Them“. Acta Chir Austriaca 33:181.
- Müller M und Mitarbeiter (2013) „Chirurgie für Studium und Praxis“. 12. Auflage, medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach
- Munding J, Tannapfel A (2011) „Anatomie der Leber- Was muss der Radiologe wissen?“. Radiologe 51:655.
- Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler, DI (2011) „Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial“. Br Med J. 2011; 342: d149
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH (2003) „Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference“. Hepatology. 2003 May;37(5):1202-19.
- Nielsen DV, Bhavsar R, Greisen J, Ryhammer PK, Sloth E, Jakobsen CJ (2012) „High thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. Part 2--high thoracic epidural analgesia does not reduce time in or improve quality of recovery in the intensive care unit“. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012 Dec;26(6):1048-54.
- Page A, Rostad B, Staley CA, Levy JH, Park J, Goodman M, Sarmiento JM, Galloway J, Delman KA, Kooby DA (2008) „Epidural analgesia in hepatic resection“. J Am Coll Surg. 2008 Jun;206(6):1184-92.
- Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, Wenk M, Tramèr MR (2014) „Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials“. Ann Surg. 2014 Jun;259(6):1056-67.
- Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS; MASTER Anaesthesia Trial Study Group (2002) „Epidural anaesthesia and

analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial“. *Lancet* 2002 Apr 13;359(9314):1276-82.

- Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA (2006) „Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia“. *Anesthesiology* 2006 Aug.105(2):394-9.
- Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A, Vincent JL (2014) „C-reactive protein kinetics after major surgery“. *Anesth Analg.* 2014 Sep;119(3):624-9.
- Sassenscheidt J, Zöllner C (2013) „Postoperatives Management der Gerinnung“. *Viszeralmedizin* 2013;29:289–295
- Scherer R, Schmutzler M, Giebler R, Erhard J, Stöcker L, Kox WJ (1993) „Complications related to thoracic epidural analgesia: a prospective study in 1071 surgical patients“. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993 May;37(4):370-4.
- Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U (2010) „Kurzlehrbuch Chirurgie“. 8. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, S. 90
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2009) „Prometheus Lernatlas der Anatomie- Kopf, Hals und Neuroanatomie“. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, S. 50f
- Scott DA, Blake D, Buckland M, Etches R, Halliwell R, Marsland C, Merridew G, Murphy D, Paech M, Schug SA, Turner G, Walker S, Huizar K, Gustafsson U (1999) „A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1, 2, and 4 microg/mL fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery“. *Anesth Analg.* 1999 Apr. 88(4):857-64.
- Seeling W, Rockemann M, Steffen P (1997) „Intra- und postoperative Katheterepiduralanalgesie Kombination von Epiduralanalgesie und Allgemeinanästhesie“. *Anaesthesist* 46:237.
- Slakey DP, Simms E, Drew B, Yazdi F, Roberts B (2013) „Complications of liver resection: laparoscopic versus open procedures“. *JSLs.* 2013 Jan-Mar;17(1):46-55.

- Slankamenac K, Breitenstein S, Held U, Beck-Schimmer B, Puhan MA, Clavien PA (2009) „Development and validation of a prediction score for postoperative acute renal failure following liver resection“. *Ann Surg.* 2009 Nov;250(5):720-8.
- Slinger P, Shennib H, Wilson S (1995) „Postthoracotomy pulmonary function: a comparison of epidural versus intravenous meperidine infusions“. *J Cardiothor Vasc Anesth* 9:128–134.
- Steinbrook RA (1998) „Epidural anesthesia and gastrointestinal motility“. *Anesth Analg.* 1998 Apr 86(4):837-44.
- Striebel HW (2010) „Die Anästhesie Band I“. 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart
- Striebel HW (2012) „Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin“. 8. Auflage, Schattauer, Stuttgart
- Takita K, Uchida Y, Hase T, Kamiyama T, Morimoto Y (2014) „Co-existing liver disease increases the risk of postoperative thrombocytopenia in patients undergoing hepatic resection: implications for the risk of epidural hematoma associated with the removal of an epidural catheter“. *J Anesth.* 2014 Aug;28(4):554-8.
- Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M (1997) „Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats“. *Anesth Analg* 84:391–397.
- Trepnaitis D, Pundzius J, Macas A (2010) „The influence of thoracic epidural anesthesia on liver hemodynamics in patients under general anesthesia“. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(7):465-71.
- Tsai MS, Lin CL, Chang SN, Lee PH, Kao CH (2014) „Diabetes mellitus and increased postoperative risk of acute renal failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based study“. *Ann Surg Oncol.* 2014 Nov;21(12):3810-6.
- Unic-Stojanovic D, Babic S, Jovic M (2012) „Benefits, risks and complications of perioperative use of epidural anesthesia“. *Med Arch.* 2012;66(5):340-3.

- Vandermeulen E, Gogarten W, Van Aken H (1997) „Risiken und Komplikationsmöglichkeiten der Periduralanästhesie“. *Anaesthesist* 1997 Suppl 3 46:S179–S186.
- Voje M, Manohin A (2008) „Die peridurale Anwendung von Ropivacain und Clonidin zur Schmerztherapie nach Prostatektomie“. *Schmerz* 22:672–678.
- Volk T, Wolf A, Van Aken H, Bürkle H, Wiebalck A, Steinfeldt T (2012) „Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia“. *Eur J Anaesthesiol.* 2012 Apr;29(4):170-6.
- Wiegand J, Berg T (2013) „Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose, Teil 1 der Serie zur Leberzirrhose“. *Dtsch Arztebl Int* 2013. 110(6):85-91
- Wittenburg H, Tennert U, Berg T (2011) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Internist* 52:1061.
- Zaugg M, Stoehr S, Weder W, Zollinger A (1998) „Accidental pleural puncture by a thoracic epidural catheter“. *Anaesthesia.* 1998 Jan;53(1):69-71.
- Zawar BP, Mehta Y, Juneja R, Arora D, Raizada A, Trehan N (2015) „Nonanalgesic benefits of combined thoracic epidural analgesia with general anesthesia in high risk elderly off pump coronary artery bypass patients“. *Ann Card Anaesth* 2015 Jul-Sep;18(3):385-91.
- Zoumprouli A, Chatzimichali A, Papadimitriou S, Papaioannou A, Xynos E, Askitopoulou H (2017) „Gastrointestinal motility following thoracic surgery: the effect of thoracic epidural analgesia. A randomised controlled trial“. *BMC Anesthesiol.* 2017 Oct 16;17(1):139.

12. Anhang

12.1 Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr bei Herrn PD Dr. Constantin Trepte bedanken, der als ursprünglicher Teil meines Betreuer-Teams schließlich in seiner Funktion als leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des UKE die Vaterschaft dieser Doktorarbeit übernommen hat, wodurch mir der Abschluss der Arbeit erst möglich wurde. Auch Herrn Prof. Dr. Daniel Reuter möchte ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen, der vor seinem Wechsel in die anästhesiologische Abteilung der Universität Rostock als Doktorvater diese Arbeit betreut hat.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christian Zöllner, dem Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des UKE für das Überlassen der Thematik.

Auch möchte ich mich bei meinen Betreuern Herrn PD Dr. Sebastian Haas und Herrn Dr. Christoph Behem bedanken, deren Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der Daten die Fertigstellung dieser Arbeit sehr erleichtert hat. Nicht nur fachlich, sondern auch menschlich konnte ich durch Eure stets positive Art viel lernen. Herzlichen Dank für alles.

Ebenso bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, von denen ich während der Datenerhebung im anästhesiologischen Institut des UKE immer freundlich aufgenommen wurde und die mir ebenfalls mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zuletzt danke ich meinen Eltern Ingo und Christine sowie meinen Geschwistern Philipp, Gloria und Benjamin, durch die ich in jeder Situation bedingungslose Unterstützung und Liebe erfahre. Besonders meine Schwester Gloria stärkt mir jederzeit den Rücken und hat mir durch ihre konstruktive Kritik den Abschluss dieser Arbeit maßgeblich erleichtert. Euch widme ich diese Arbeit.

12.2 Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: