UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie,
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das klinische Outcome nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom

Dissertation

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

vorgelegt von:

Till Kessler
aus Solingen

Hamburg 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.06.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: **Prof. Dr. Daniel Reuter**

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: **Prof. Dr. Hans Heinzer**

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung

1.1. Anästhesie und Tumoroutcome

1.2. Tumorprogression und Immunsystem

1.3. Anästhesie und Immunsystem

1.3.1. Opioide

1.3.2. Sedativa

1.3.3. Lokalanästhetika

1.3.4. Regionale Anästhesieverfahren

1.4. Das Prostata-Karzinom

1.4.1. Epidemiologie und Ätiologie

1.4.2. Klassifikation und Histologie

1.4.3. Symptome und Diagnostik

1.4.4. Therapie

1.5. Zielsetzung dieser Arbeit

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

2.1.1. Anästhesiologische Parameter

2.1.2. Prostatakarzinomspezifische Verlaufsparameter

2.2. Narkoseverfahren

2.2.1. Allgemeinanästhesie

2.2.2. Regionales Verfahren kombiniert mit Allgemeinanästhesie

2.3. Auswertung

3. Ergebnisse

3.1. Anästhesiologische und onkologische Kenndaten und Opiatverbrauch

3.2. Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Tumoroutcome

3.3. Tumoroutcome nach Propensity Score Matching

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

4. Diskussion

4.1. Anästhesieverfahren und Prostatakarzinom

4.2. Anästhesieverfahren und Tumorerkrankungen

4.3. Andere Einflussfaktoren auf Tumorerkrankungen

4.4. Limitationen dieser Arbeit

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Danksagung

8. Eidesstattliche Versicherung

1. Einführung

In unserer alternden Gesellschaft nimmt die Anzahl bösartiger Neuerkrankungen jährlich zu, damit verbunden sind stetig steigende Kosten im Gesundheitssystem. Im Jahr 2011 folgte nach Herz-Kreislauferkrankungen mit 26% auf Platz zwei die bösartige Neubildung in der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes.
Nach Angaben des Robert Koch Instituts ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland.

Der häufigste Therapieansatz einer soliden Tumorerkrankung ist chirurgisch. Auch bei kurativem Therapieansatz und initialer R0-Resektion führen häufig Lokalrezidive oder Fernmetastasen zu einer Einschränkung der Lebenserwartung (Gottschalk et al., 2010b).
Fortschritt in Medizintechnik und Pharmakotherapie haben die Patientensicherheit während einer Narkose zur operativen Therapie der Tumorerkrankung in den letzten Jahren stetig verbessert (Gottschalk, 2011b), so dass nun zunehmend die Langzeitauswirkung einer Narkose in den Blickpunkt rückt.
Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem möglichen Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Tumoroutcome bei an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten.

1.1. Anästhesie und Tumoroutcome

Verschiedene Studien zeigten einen möglichen Zusammenhang zwischen dem durchgeführten Anästhesieverfahren und dem Tumoroutcome bei operativen Therapieansätzen einer onkologischen Erkrankung (Biki et al., 2008, Christopherson et al., 2008, Exadaktylos et al., 2006, Wuethrich et al., 2010, Gupta et al., 2011). So konnten Biki et al. (Biki et al., 2008) 2008 an 200 Patienten nach radikaler Prostatektomie ein signifikant verringertes Rezidivrisiko ($p = 0,012$) bei Kombination von Allgemeinanästhesie und Periduralanästhesie gegenüber alleiniger Allgemeinanästhesie zeigen.
In einer retrospektiven Studie bei an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen wurde das perioperative Analgesieverfahren hinsichtlich eines Tumorrezidivs und weiterer Metastasierung untersucht. Exadaktylos et al. (Exadaktylos et al., 2006) zeigten

hier ebenfalls einen Vorteil des regionalen Anästhesieverfahrens (Paravertebralblock) gegenüber der Analgesie mit systemisch verabreichten Opiaten.
Gupta et al. (Gupta et al., 2011) wiesen eine verminderte Mortalität nach chirurgischer Therapie eines Rektumkarzinoms bei Patienten nach, die zur Schmerztherapie einen Periduralkatheter erhalten hatten.

1.2. Tumorprogression und Immunsystem

Das Tumorwachstum als auch die Metastasierungswahrscheinlichkeit einer bösartigen Neubildung hängt von verschiedenen Faktoren ab, eine wichtige Rolle spielt dabei das Immunsystem mit seinen Abwehrmechanismen.
Initial zeigen Tumorzellen eine schwache antigene Wirkung und proliferieren ohne eine Immunantwort hervorzurufen. Weitere Mutationen dieser Zellen führen dann über stärkere antigene Wirkung zu einer Immunreaktion. Neben der Elimination von Tumorzellen führt diese Immunreaktion aber auch zu einem Selektionsdruck und es kommt zu weiteren Mutationen der Tumorzellen mit der Folge von immunresistentem Tumorgewebe (Snyder and Greenberg, 2010).

Wesentlichen Anteil der Immunreaktion auf Tumorzellen haben zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) (Gottschalk et al., 2010b, Bauer et al., 1998, Herberman and Ortaldo, 1981, Talmadge et al., 1980), eine verringerte zytotoxische Aktivität der NK-Zellen kann zu einer höheren Rate an Metastasen führen (Brittenden et al., 1996). Weiter zeigte sich eine erhöhte tumorbedingte Mortalität und Morbidität bei perioperativ erniedrigtem NK-Zell-Level (Gottschalk, 2011a, Brittenden et al., 1996, Takeuchi et al., 2001, Koda et al., 1997).

Während der perioperativen Phase kommt es auf vielfältige Weise zu einer Beeinflussung des Immunsystems und dadurch auch zur Beeinflussung der Tumorerkrankung (Ben-Eliyahu, 2003, Gottschalk et al., 2010b, Ben-Eliyahu et al., 1999). So führt das chirurgische Trauma über die neuroendokrine Stressantwort zu einer Suppression des Immunsystems (Gottschalk, 2011a, Bauer et al., 1998, Elenkov et al., 2000, Gottschalk et al., 2010b, Ben-Eliyahu, 2003, Kutteh et al., 1991, van der Poll et al., 1996, Platzer et al., 2000).

Die besondere Bedeutung der Immunabwehr während der perioperativen Phase ergibt sich auch aus der Tatsache, dass die chirurgische Manipulation zu einer Zunahme der im Gefäßsystem zirkulierenden Tumorzellen führt und damit begünstigend auf die Metastasierung im Organismus wirkt (Eschwege et al., 1995, Yamashita et al., 2000, Ben-Eliyahu, 2003, Yamaguchi et al., 2000).

1.3. Anästhesie und Immunsystem

Anästhesiologisch gebräuchliche Pharmaka beeinflussen über ihre molekularbiologische Wirkweise die Zellfunktion eines Organismus und hierüber teilweise direkt das Immunsystem. Indirekt über Verminderung der perioperativen Stressreaktion verändern anästhesierelevante Medikamente die Immunfunktion und damit die Tumorabwehr.

1.3.1. Opioide

Opioide sind fester Bestandteil der perioperativen Schmerztherapie und werden bei tumorbedingten Schmerzen regelmäßig auch zur Palliation verschrieben. Somit wäre ein Einfluss dieser Medikamentengruppe auf eine Tumorerkrankung von großem Interesse.
In einer tierexperimentellen Studie konnte für Morphin eine Zunahme der pulmonalen Metastasierung eines Sarkoms in Ratten nachgewiesen werden, die durch Vorbehandlung mit dem Opioidantagonisten Naloxon verhindert werden konnte (Simon and Arbo, 1986).
Auch auf die Angiogenese und Endothelproliferation wirkt Morphin über eine G-Protein-gekoppelte Aktivierung von Proteinkinasen stimulierend (Gupta et al., 2002). Die Angiogenese ist ein essentieller Bestandteil des Tumorwachstums, da sonst bereits nach Wachstum von 1-3 mm^2 eine Unterversorgung mit resultierender Hypoxie des Gewebes entsteht (Sooriakumaran and Kaba, 2005). Durch diesen Effekt fördert Morphin ebenfalls das Tumorwachstum (Gupta et al., 2002).
Morphin konnte auch eine Aktivierung des epidermal growth factor receptors (EGFR) nachgewiesen werden (Fujioka et al., 2011). Dieser Wachstumsrezeptor wird vielfach im

Lungenkarzinom exprimiert. Morphin könnte über diesen Mechanismus wachstumsfördernd sein.

Weitere Studien zeigten für Morphin sowohl im Tiermodell als auch am Menschen eine immunsuppressive Wirkung mit Suppression der Aktivität von natürlichen Killerzellen (Sacerdote et al., 2000, Beilin et al., 1989, Yeager et al., 1995).
Auch das Opioid Fentanyl führte im Tierversuch zu einer Suppression der Aktivität von natürlichen Killerzellen und förderte die Metastasierung, wohingegen dies für Buprenorphin nicht gezeigt werden konnte (Franchi et al., 2007).

1.3.2. Sedativa

Auch für schlafinduzierende Medikamente (Hypnotika) konnte ein Einfluss auf das Immunsystem nachgewiesen werden. So unterdrücken Inhalationsanästhetika wie Isofluran und Sevofluran die Aktivität von NK-Zellen (Markovic et al., 1993, Kutza et al., 1997, Gasparoni et al., 2002). Thiopental, einem Barbiturat, konnte bereits 1977 eine Beeinflussung der Immunfunktion nachgewiesen werden (Duncan et al., 1977), es führte in vitro dosisabhängig zu einer verminderten Abtötung von Tumorzellen durch Leukozyten.
Dagegen konnte in tierexperimentellen Studien für Propofol, dem wohl am meisten angewandten Hypnotikum im klinischen Alltag, ein positiver Effekt auf die Tumorprogression gezeigt werden (Siddiqui et al., 2005, Kushida et al., 2007, Mammoto et al., 2002b). So konnte an Mäusen ein signifikant vermindertes Tumorwachstum nach Propofolapplikation im Vergleich zu Applikation von Kochsalzlösung gezeigt werden (Kushida et al., 2007). Auch die Metastasierung von Osteosarkomen in Mäusen war unter Propofolapplikation, vermutlich durch verminderte Invasionsfähigkeit der Tumorzellen, reduziert (Mammoto et al., 2002b).

Ob Propofol somit das ideale Hypnotikum zur Anästhesie in der Tumorchirurgie darstellt muss in klinischen Studien noch gezeigt werden.

1.3.3. Lokalanästhetika

Für Lidocain konnte in vitro ein antiproliferativer Effekt durch die Hemmung des epidermal growth factor receptors (EGFR) bei menschlichen Zungenkarzinom-Zellen nachgewiesen werden (Sakaguchi et al., 2006). Für Ropivacain konnte ebenfalls ein antiproliferativer Effekt auf Tumorzellen bei an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten gezeigt werden (Martinsson, 1999), in vitro hemmte Ropivacain dosisabhängig das Wachstum der menschlichen Adenokarzinom-Zellen. Durch Lidocain konnte weiter die Invasionsfähigkeit von Tumorzellen vermindert werden (Mammoto et al., 2002a). Bei Verwendung von Lidocain oder Ropivacain zu regionalen Anästhesieverfahren werden jedoch deutlich niedrigere Plasmaspiegel dieser Medikamente als in den oben genannten Studien erreicht.

1.3.4. Regionale Anästhesieverfahren

Unter Berücksichtigung dieses Wissens lässt die heute vielfach gewählte Kombination von Allgemeinanästhesie und einem regionalanästhesiologischen Verfahren eine positive Beeinflussung der Tumorerkrankung vermuten (Fukui et al., 2012).
Neben den direkten Einflüssen der einzelnen Medikamente auf das Immunsystem reduziert oder verhindert ein regionalanästhesiologisches Verfahren durch Verminderung oder Blockade der Sympatikusaktivierung die neuroendokrine Stressantwort auf ein chirurgisches Trauma (Kehlet, 2000).
Des Weiteren lassen sich bei der Kombination von Regional- und Allgemeinanästhesie die Menge von systemisch verabreichten Opioiden und Anästhetika reduzieren. Hieraus resultiert eventuell eine verminderte Immunsuppression durch Opioide und Anästhetika.

1.4. Das Prostatakarzinom

1.4.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom ist die Tumorerkrankung mit der höchsten Inzidenz beim Mann in Europa (Ferlay et al., 2013). Das Robert Koch Institut gibt das Prostatakarzinom als die dritthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung in Deutschland an, unter den urologischen Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom an erster Stelle der Todesursachenstatistik beim Mann. Hierdurch erklärt sich auch die hohe medizinische und sozial-ökonomische Bedeutung dieser Erkrankung.
Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter zu, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. In den letzten Jahren zeigte sich eine stetig steigende Zahl an Neuerkrankungen, die Sterberate ist seit Mitte der 90er Jahre rückläufig (RKI, 2013). Über die Ursachen der Entstehung des Prostatakarzinoms ist trotz langjähriger Forschung bisher wenig bekannt. Als Risikofaktoren gesichert gelten eine familiäre Disposition, ein hohes Lebensalter und ethnische Zugehörigkeit. So liegt die Erkrankungsrate von Männern schwarzafrikanischen Ursprungs über der Erkrankungsrate europäischer Männer, die niedrigste Inzidenz weist die asiatische männliche Bevölkerung auf. Lebensumstände wie Ernährungsgewohnheiten und Umwelteinflüsse scheinen ebenfalls einen Einfluss zu haben. So steigt das Erkrankungsrisiko japanischer Männer nach Migration in die USA und gleicht sich der amerikanischen Bevölkerung nahezu an (Heidenreich et al., 2014).

1.4.2. Klassifikation und Histologie

Bei über 90% der nachgewiesenen Prostatakarzinome handelt es sich um Adenokarzinome. Zur Beurteilung des Fortschrittes der Erkrankung findet nach Diagnosestellung ein Staging statt. Das Staging beschreibt die Ausbreitung einer soliden Tumorerkrankung mit Blick auf umliegende Strukturen (Tumor), regionale Lymphknoten (Node) und anderer Organe (Metastase).

Nach der TNM-Klassifikation der Internationalen Union gegen Krebs (UICC) und WHO wird das Prostatakarzinom wie folgt eingeteilt:

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar

T0		Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
T1		klinisch inapparenter Tumor, weder palpabel noch durch Bildgebung darstellbar
	T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund in ≤5% des Resektionsgewebes
	T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des Resektionsgewebes
	T1c	Tumor durch Nadelbiopsie identifiziert (z. B. bei erhöhtem PSA-Wert)
T2		Tumor auf Prostata beschränkt
	T2a	Tumor auf einen Seitenlappen beschränkt (<50%)
	T2b	Tumor auf einen Seitenlappen beschränkt (>50%)
	T2c	Tumor in beiden Seitenlappen
T3		Tumor überschreitet Prostatakapsel
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
	T3b	Tumorbefall der Samenblase(n)
T4		Tumor ist fixiert und befällt andere umliegende Strukturen als die Samenblase (wie Rektum, Blasenhals, Sphinkter externus, Beckenbodenmuskulatur oder laterale Beckenwand)
N – Regionäre Lymphknoten		
NX		Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
N0		kein regionärer Lymphknotenbefall
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen		
MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
	M1a	extraregionärer Lymphknotenbefall
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	andere Fernmetastasen

Zur Erfassung des Differenzierungsgrades eines Tumors erfolgt durch die histologische Aufarbeitung ein Grading. Für das Prostatakarzinom hat sich hier die Tumordifferenzierung nach Gleason durchgesetzt (Epstein et al., 2005). Der Gleason-Score bildet sich aus der Summe der zwei am häufigsten vorliegenden

Differenzierungsgrade (Grad 1 – 5). Bei Grad 1 handelt es sich um sehr gut differenziertes Tumorgewebe (low-grade), Grad 5 beschreibt sehr niedrig differenziertes Tumorgewebe. Somit bewegt sich der Gleason-Score zwischen 2 (1+1)und 10 (5+5), wobei der Malignitätsgrad bei einem Wert von 2 am Niedrigsten und bei 10 am Höchsten ist.

1.4.3. Symptome und Diagnostik

Im Frühstadium verursacht das Prostatakarzinom keine Symptomatik. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es durch Größenzunahme des Tumors und Infiltration von angrenzenden Strukturen zu Dysurie, Hämaturie und rektaler Obstruktion kommen. Bei hämatogener Streuung des Tumors kann es zu ossären Schmerzen, Lymphadenopathie und pathologischen Frakturen kommen.
Die primäre Diagnostik des Prostatakarzinoms umfasst die digitale rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und der transrektale Ultraschall (TRUS) der Prostata.
Der überwiegende Teil der Prostatakarzinome entsteht im dorsolateralen Bereich der peripheren Zone der Prostata und ist somit durch die DRU erreichbar jedoch erst ab einer bestimmten Tumorgröße palpabel. Neben der Tumorgröße spielt auch die Erfahrung des Untersuchers eine Rolle bei der Erkennung einer malignen Veränderung.
Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Glykoprotein-Serin-Protease, welches nahezu ausschließlich in den Epithelzellen der Prostata synthetisiert wird. Es dient der Verflüssigung des Ejakulats und wird androgenabhängig synthetisiert. Es handelt sich somit nicht um einen Tumormarker, sondern vielmehr um einen organspezifischen Marker. So kann ein erhöhter PSA-Spiegel neben der malignen Erkrankung Prostatakarzinom auch eine benigne Ursache wie eine Prostatitis oder die benigne Prostatahyperplasie haben. Daher kommt auch der Verlaufskontrolle des PSA-Wertes ein hoher Stellenwert zu, ein kontinuierlicher Anstieg des Wertes ist karzinomverdächtig. Nach erfolgter Therapie des Prostatakarzinoms gilt die Bestimmung des PSA-Wertes der Verlaufskontrolle um ein erneutes Auftreten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen.

Den drei Untersuchungen (DRU, PSA-Bestimmung und TRUS) ist gemeinsam, dass sie nur zu der Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom führen können, erst die histologische Darstellung bringt Sicherheit, sie gelingt nach einer Probenentnahme von Prostatagewebe.
Gängige Verfahren sind hier sowohl die perineale Biopsie als auch die transrektale ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsie.

1.4.4. Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms muss individuell geplant werden und ist von mehreren Faktoren abhängig. Das Alter des Erkrankten, sein gesundheitlicher Gesamtzustand und der Zeitpunkt der Diagnosestellung hinsichtlicht der Ausbreitung der Tumorerkrankung spielen eine wesentliche Rolle, ebenso die Aggressivität des Prostatakarzinoms (Gleason-Score).
Die wichtigsten Therapieverfahren sind: radikale Prostatektomie, Strahlentherapie, Hormonsubstitution und das abwartende Verhalten.

Die radikale Prostatektomie ist bei klinisch organbegrenztem Tumorbefall und einer Lebenserwartung des Patienten > 10 Jahre mit die wichtigste und etablierteste Therapieform. Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata samt Samenbläschen chirurgisch entfernt, häufig erfolgt zusätzlich eine bilaterale pelvine Lymphknotenresektion. Die Operation kann nervschonend und – bei Tumorinfiltration - nicht nervschonend durchgeführt werden. Ziel ist die vollständige Tumorresektion unter Erhalt der Potenz und Kontinenz des Patienten (Heidenreich et al., 2014). In dieser Arbeit wurden Patienten untersucht, die über einen retropubischen Zugang prostatektomiert wurden (Budaus et al., 2009). Ebenfalls möglich ist ein perinealer Zugang und die roboterassistierte Resektion der Prostata.
Die Strahlentherapie ist ein alternatives und - bei organbegrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom - kurativ es Therapieverfahren (Heidenreich et al., 2014). Neben der perkutanen Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger kann das Tumorgewebe in der Brachytherapie mit radioaktiven Seeds bestrahlt werden. Hierbei werden die Seeds direkt in das Tumorgewebe appliziert.

Die Hormontherapie nutzt den Umstand, dass das Wachstum der Prostata und des Prostatakarzinoms androgenabhängig ist. Das in den Leydig-Zellen des Hodens produzierte Testosteron wird in der Prostatazelle durch die 5-alpha-Reduktase zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. Dieser aktive Metabolit DHT besitzt die zehnfache androgene Potenz von Testosteron und wirkt nach Bindung an den Androgenrezeptor proliferationssteigernd.
Die Hormontherapie kann über drei Angriffspunkte erfolgen:

- Hemmung der Androgensynthese (medikamentöse oder chirurgische Kastration)
- Hemmung der Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron
- Blockade der Androgenrezeptoren mit Anti-Androgenen

Zum Einsatz kommt die Hormontherapie hauptsächlich bei fortgeschrittenem Tumorleiden und erreicht eine Symptomlinderung, einen Überlebensvorteil konnte ihr noch nicht nachgewiesen werden (Heidenreich et al., 2014).

Beim abwartenden Verhalten (watchfull waiting) werden die Patienten erst mit Symptombeginn ihrer Erkrankung behandelt. Es ist bekannt, dass ein gut differenziertes Prostatakarzinom eine hohe metastasenfreie 10-Jahres-Überlebensrate hat und ältere Patienten bis zu ihrem Tod aus anderer Ursache auch ohne Therapie beschwerdefrei bleiben (Heidenreich et al., 2014).

1.5. Zielsetzung dieser Arbeit

In diese Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren und operativ therapiert wurden. Die 2003 an unserer Klinik eingeführte Supplementierung der Allgemeinanästhesie durch die Spinalanästhesie diente dem Patientenkomfort, eine länger anhaltende Analgesie postoperativ als auch eine verminderte Dosis der Allgemeinanästhesie erhöhten das Wohlbefinden und reduzierten die Notwendigkeit einer Intubationsnarkose. Die Spinalanästhesie stellte hierfür eine einfach durchzuführende und, bei Beachtung der Kontraindikation, eine sichere und kostengünstige Methode dar (Mordecai and Brull, 2005, Di Cianni et al., 2008).
Wir untersuchten retrospektiv Patientendaten auf einen möglichen Zusammenhang des gewählten Anästhesieverfahrens auf das Tumoroutcome mit folgender Fragestellung: Hat die zusätzliche regionale Anästhesie (Spinalanästhesie) einen positiven Einfluss auf das Tumoroutcome?

Dazu wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Ein zusätzliches regionales Anästhesieverfahren verbessert das Tumoroutcome
- Verminderte systemisch verabreichte Opioidmengen verbessern das Tumoroutcome

Ein Einfluss auf die Krebstherapie durch das anästhesiologische Vorgehen wäre von immenser Bedeutung für die Patienten, die Anästhesiologie und das Gesundheitswesen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Nach Zustimmung der Ethikkommission wurden im Rahmen dieser Arbeit 4929 Patienten, die in den Jahren 2002 bis 2007 am Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf oder in der zugehörigen Martiniklinik operativ mittels radikaler Prostatektomie bei Prostatakrebs behandelt wurden, untersucht. Daten von 4772 Patienten, die in diesem Zeitraum operiert wurden, konnten erhoben und ausgewertet werden.

2.1.1. Anästhesiologische Parameter

Anhand der 1963 durch die American Society of Anesthesiologist (ASA) empfohlenen Klassifikation lassen sich die Patienten hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes in sechs Klassen einteilen:

- ASA 1: keine Erkrankung, gesunder Patient
- ASA 2: leichte Systemerkrankung
- ASA 3: schwere Systemerkrankung mit Leistungseinschränkung
- ASA 4: Systemerkrankung mit schwerer Leistungseinschränkung, die mit oder ohne Operation lebensbedrohlich ist
- ASA 5: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
- ASA 6: hirntoter Patient

Im Prämedikationsgespräch wird durch den Anästhesisten nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Zusammenschau der Befunde des Patienten der ASA-Status auf dem Narkoseprotokoll festgehalten.
Während einer Narkose werden in diesem Anästhesieprotokoll die Vitalwerte des Patienten, verabreichte Medikamente, das gewählte Narkoseverfahren, durchgeführte invasive Maßnahmen wie die Intubation oder die Anlage eines zentralen Venenkatheters dokumentiert. Diese Protokolle werden in der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf digitalisiert und in einer Datenbank abgelegt. So lassen sich retrospektiv zu jedem Patienten Daten der Narkose finden. Neben dem ASA-Status wurden zur statistischen Auswertung für jeden Patienten die Art des

Anästhesieverfahrens (alleinige Allgemeinanästhesie oder Kombination von Spinalanästhesie mit Allgemeinanästhesie), die Art der Allgemeinanästhesie (balanciert oder total intravenös) und die Menge an verabreichtem Opioid aus den Narkoseprotokollen erfasst.

2.1.2. Prostatakarzinomspezifische Verlaufsparameter

Die urologische Klinik am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf und das Tochterunternehmen Martiniklinik haben über die Jahre eine über 25.000 Patienten umfassende Datenbank mit krankheitsbezogenen Informationen aufgebaut. Aus dieser Datenbank (UrolData) wurden folgende Parameter zu den Patienten aus der anästhesiologischen Datenbank gewonnen:

- PSA – Level
- pT Stadium
- Gleason Score
- PSA – Rezidiv

2.2. Narkoseverfahren

2.2.1. Allgemeinanästhesie

Alle Patienten zur geplanten radikalen Prostatektomie wurden spätestens am Vortag der Operation durch einen anästhesiologischen Kollegen visitiert und über den Ablauf und mögliche Risiken der Allgemeinanästhesie aufgeklärt. Neben der Aufklärung diente das Prämedikationsgespräch der Erfassung von anästhesierelevanten Vorerkrankungen, möglichen Allergien und zur Herstellung einer Vertrauensbasis zwischen Patient und behandelndem Arzt.
Am Tag der Operation erfolgte der Abruf der Patienten von Station. Zu diesem Zeitpunkt erhielten die Patienten - wenn durch den prämedizierenden Anästhesiologen angeordnet - noch auf Station eine Prämedikation zur Anxiolyse. In der Regel handelte es sich hierbei um 7,5mg Midazolam.

In den Räumlichkeiten der Narkoseeinleitung erfolgte nach Identifikation des Patienten die Anlage des anästhesiologischen Basismonitorings von EKG, Pulsoxymetrie und nichtinvasiver Blutdruckmessung. Zur Medikamentenapplikation wurde ein i.v.-Zugang gelegt.
Die Induktion der Allgemeinanästhesie erfolgte üblicherweise mit einem Opiat (Sufentanil, 0,3 - 0,5µg/kg) und einem Hypnotikum (Propofol, 2mg/kg), eine zur Intubation notwendige Muskelrelaxierung erfolgte mit einem Muskelrelaxanz (Rocuronium, 0,6mg/kg). Die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie erfolgte in der Regel mit einem inhalativen Narkotikum (Isofluran oder Sevofluran), zur Analgesie wurde repetetiv ein Opioid (Sufentanil) verabreicht.
Falls zur Stabilisierung des Blutdruckes erforderlich wurde ein Vasopressor (Noradrenalin) verabreicht. Flüssigkeits- und Volumenverluste wurden durch den Anästhesisten mit Ringerlösung und gegebenenfalls mit Hydroxyethylstärke ausgeglichen. Bei hohem Blutverlust und gegebenen Transfusionstriggern wurde standardmäßig bereits präoperativ in der Blutbank bereitgestelltes Fremdblut transfundiert.
Die radikale Prostatektomie erfolgte über einen wie bereits beschriebenen (Schlomm et al., 2011, Schlomm et al., 2012, Budaus et al., 2009) offenen retropubischen Zugang.
Die Narkose wurde bis zur Hautnaht und dem damit verbundenen OP-Ende aufrecht gehalten, bei suffizienter Spontanatmung und wieder vorhandenen Schutzreflexen wurden die Patienten postoperativ zeitnah extubiert.
Zur weiteren Überwachung der Vitalparameter und Schmerztherapie wurden die Patienten postoperativ üblicherweise zwei bis drei Stunden im Aufwachraum durch anästhesiologisches Fachpersonal betreut. Auch erfolgte hier eine Flüssigkeits- und Volumentherapie zur Steigerung der Diurese mit dem Ziel einer natürlichen Blasenspülung, um eine Blasentamponade zu verhindern.
Bei Beschwerdefreiheit und guter Vigilanz wurden die Patienten dann aus der anästhesiologischen Betreuung zurück auf ihre Station entlassen.

2.2.2. Regionales Verfahren kombiniert mit Allgemeinanästhesie

Bis zum Jahr 2003 war zur radikalen retropubischen Prostatektomie die alleinige Allgemeinanästhesie das anästhesiologische Standardverfahren. Zur Senkung der perioperativen anästhesiebedingten Nebenwirkungen durch Reduktion der notwendigen Anästhetika und Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie wurde im Jahr 2003 eine Kombination aus Spinalanästhesie und Allgemeinanästhesie als Standardverfahren eingeführt.
Die Aufklärung über den Ablauf und die möglichen Risiken dieses Verfahrens erfolgte wie oben beschrieben im Prämedikationsgespräch mit dem Patienten. Mögliche Kontraindikationen wie eine bekannte Gerinnungsstörung, eine Infektion im Bereich des Anwendungsgebietes einer Spinalanästhesie oder die Ablehnung des Verfahrens durch den Patienten mussten hier erfasst und festgehalten werden.
Der Ablauf bis zur Narkoseinduktion glich dann dem der Patienten, welche in alleiniger Allgemeinanästhesie operiert wurden.
Nach Anlage des Basismonitorings und Schaffung eines i.v.-Zuganges wurde, bei fehlenden Kontraindikationen, vor Narkoseinduktion die Spinalanästhesie mit einem Lokalanästhetikum (Bupivacain, 0,5%) und einem Opiat (Sufentanil 5µg) gesetzt, das Injetktionsvolumen lag abhängig von der Körpergröße des Patienten bei 3 - 4ml. Hierzu mussten sich die Patienten mit dem Rücken zum Anästhesisten gewandt hinsetzen. Nach ausgiebiger Hautdesinfektion und lokaler Betäubung der Haut und Unterhaut mit Lidocain 1% erfolgte die Punktion des Liquorraumes. Bei klarem und frei rückläufigem Liquor konnte nun die Mischung von Opiat und Lokalanästhetikum in den Liquorraum appliziert werden.
Noch vor vollständiger Wirkungsausbreitung der Spinalanästhesie wurde nun bei wieder auf dem Rücken gelagerten Patienten die Allgemeinanästhesie wie oben beschrieben induziert.
Die Muskelrelaxierung durch die Spinalanästhesie und die damit verbundenen besseren Operationsbedingungen machten eine allgemeine Relaxierung nun nicht mehr notwendig. Somit konnte bei fehlenden Kontraindikationen eine Larynxmaske zur Ventilation des narkotisierten Patienten verwendet werden. Bei Kontraindikationen (zum Beispiel bei vorliegender Refluxerkrankung oder einer Hiatushernie), nicht dicht sitzender Larynxmaske oder hohen Beatmungsdrücken (zum Beispiel bei starkem Übergewicht des Patienten) erfolgte nach Muskelrelaxierung die orotracheale Intubation.

In der Regel erfolgte die Aufrechterhaltung der Narkose bei Patienten mit Spinalanästhesie total intravenös (TIVA), über eine Spritzenpumpe wurde kontinuierlich eine Hypnotikum (Propofol, 5-7mg/kg/h) verabreicht.
Der perioperative Flüssigkeits- und Volumenbedarf wurde wie bei Patienten unter alleiniger Allgemeinanästhesie therapiert.
Im Aufwachraum lag neben oben genannten Aspekten zur Überwachung der Patienten ein weiteres Augenmerk auf die durch die Spinalanästhesie zurückzuführenden motorischen und sensorischen Ausfälle an den unteren Extremitäten. Eine Verlegung zurück auf die Krankenstation erfolgte erst nach sicherem Abklingen der Wirkung der Spinalanästhesie.

2.3. Auswertung

Es wurden die Baseline-Charakteristika zwischen den Patienten, die in alleiniger Allgemeinanästhesie operiert wurden mit denen, die zur Operation eine Regionalanästhesie in Kombination mit Allgemeinanästhesie erhielten, verglichen (chi^2 likelihood test für nominale Merkmale, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für kontinuierliche Variablen). Mittels Cox Proportional Hazard Model und Propensity Score Matching (PSM) untersuchten wir den Einfluss der mit Regionalanästhesie kombinierten Narkose hinsichtlich biochemisch tumorfreiem Überleben, metastasen-freiem Überleben und Gesamtüberleben nach radikaler retropubischer Prostatektomie.

Das Cox Proportional Hazard Model ist ein Verfahren, bei dem der Einfluss von Variablen auf die Überlebenszeit dargestellt wird (Klungel et al., 2004, Ziegler et al., 2007, Zwiener et al., 2011). In unserer Auswertung wurden neben tumorspezifischen Variablen wie dem Tumorstadium nach TNM-Klassifikation oder dem Differenzierungsgrades des Tumors (Gleason score) die anästhesiologischen Variablen wie durchgeführtes Narkoseverfahren (zusätzliche Spinalanästhesie ja / nein) und verabreichte Sufentanildosis untersucht.

Die retrospektive Analyse von Daten schließt den Goldstandard der Wirkungsevaluation, die randomisierte kontrollierte Studie, aus. Um diesem Umstand gerecht zu werden und eine Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende

Randomisierung auszuschalten, wurde das Propensity Score Matching angewendet (Austin, 2011, Braitman and Rosenbaum, 2002, Klungel et al., 2004). Dieses von Rosenbaum und Rubin 1983 vorgestellte und zunehmend angewendete statistische Verfahren erstellt zu jedem Untersuchungsobjekt (in diesem Fall ein Patient, der eine zusätzliche Spinalanästhesie zur Allgemeinanästhesie erhielt) ein Kontrollobjekt (ein in alleiniger Allgemeinanästhesie operierter Patient), welches sich in zuvor festgelegten Kovariaten möglichst gleicht. Der mögliche Einfluss einer Intervention (Regionalanästhesie ja / nein) wird dann zwischen dem Untersuchungs- und Kontrollobjekt mit gleichen Kovariaten (in dieser Arbeit PSA-Level, pT-Status, pN-Status, Gleason score und Resektionsvollständigkeit) dargestellt.

Die Überlebenszeiten (biochemisch rezidivfreies Überleben, metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben) wurden mit der Kaplan Meier Methode und dem log-Rank test zwischen den Kohorten Allgemeinanästhesie und Spinal- plus Allgemeinanästhesie verglichen und mit der Kaplan Meier Kurve dargestellt (Zwiener et al., 2011).

P-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit JPM Software, Version 9.0.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) und R, Version 2.13.1 (R project for statistical computing, http://www.R-project.org).

3. Ergebnisse

3.1. Anästhesiologische und onkologische Kenndaten und Opiatverbrauch

In der anästhesiologischen Datenbank konnten 4929 Patienten gefunden werden, die in den Jahren 2002 bis 2007 am Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf oder in der zugehörigen Martiniklinik aufgrund eines Prostatakarzinoms operativ prostatektomiert wurden. Bei 620 Patienten war der ASA – Status 1 angegeben (12,58%), 3552 Patienten waren präoperativ als ASA 2 klassifiziert (72,06%) und 757 Patienten waren als ASA 3 oder ASA 4 eingestuft worden (15,36%) (Diagramm 1).

Verteilung nach ASA-Klassifikation

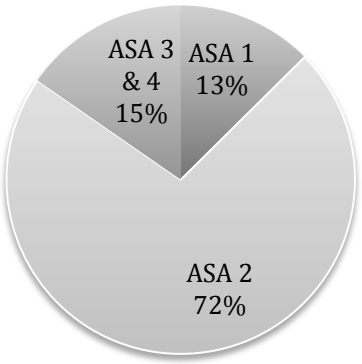

Diagramm 1
(ASA = Klassifikation des Gesundheitszustandes nach Empfehlung der American Society of Anesthesiologist)

1809 von 4929 Operationen (36,7%) wurden in alleiniger Allgemeinanästhesie durchgeführt. Von diesen 1809 waren 228 Patienten ASA 1 klassifiziert worden (12,6%), 1344 Patienten waren ASA 2 (74,3%) und 237 Patienten ASA ≥3 (13,1%).

Die Kombination von Spinal- und Allgemeinanästhesie wurde bei 3120 Operationen durchgeführt (63,3%). Es zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Patienten hinsichtlich der präoperativ durchgeführten ASA -Klassifikation, 392 Patienten waren als ASA 1 eingestuft worden (12,56%), 2208 wurden als ASA 2 klassifiziert (70,77%) und 520 Männer waren ASA 3 oder 4 (16,67%).

Durch abweichende OP-Technik (n=106), fehlender Daten (n=49) oder histologisch nicht nachweisbarer Tumorerkrankung (pN0, n=2) mussten 157 Patienten aus der Auswertung hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit ausgeschlossen werden. Somit gingen in die Auswertung dieser Studie die Daten von 4772 Patienten ein, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren und mittels radikaler retropubischer Prostatektomie operativ therapiert wurden.

Von diesen 4772 Patienten wurden 1725 in alleiniger Allgemeinanästhesie operiert (36,1%), 3047 Operationen fanden unter einer Kombinationsnarkose von Spinal- und Allgemeinanästhesie statt (63,9%) (Diagramm 2).

Verteilung auf das Anästhesieverfahren

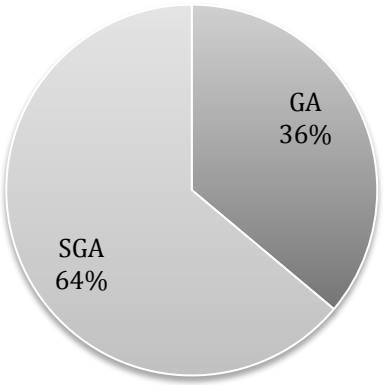

Diagramm 2
(SGA = Spinal- plus Allgemeinanästhesie, GA = Allgemeinanästhesie)

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der systemisch verabreichten Opioiddosis, in der Gruppe ohne regionalem Anästhesieverfahren lag die mittlere Sufentanildosis bei 65µg, in der Gruppe mit Spinalanästhesie bei 30µg ($p < 0,0001$).

Die Verteilung auf das durchgeführte Anästhesieverfahren, die verabreichte Opiatmenge und die onkologischen Kenndaten der Patienten (präoperativer PSA-Wert, Tumorstadium nach TNM-Klassifikation, Gleason score und Tumorbefall des Resektionsrandes) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Onkologische Kenndaten und Verteilung auf das Anästhesieverfahren

Parameter	Gesamt	SGA (%)	GA (%)	p-Wert
Patienten	4772	3047 (63.9)	1725 (36.1)	
PSA präoperativ, ng/ml				
<4	822	479 (15.8)	343 (19.9)	<0.0001
4-10	2960	1952 (64.4)	1008 (58.5)	
10-20	797	482 (15.9)	315 (18.3)	
>20	172	116 (3.8)	56 (3.3)	
pT-Status				
pT2	3531	2224 (73.2)	1307 (75.9)	0.0979
pT3a	868	580 (19.1)	288 (16.7)	
pT3b	361	234 (7.7)	127 (7.4)	
pN-Status				
NX	3102	1764 (58.1)	1338 (78.0)	<0.0001
N0	1505	1162 (38.3)	343 (20.0)	
N+	145	111 (3.7)	34 (2.0)	
Gleason score				
≤3+3	1961	1114 (36.9)	847 (49.5)	<0.0001
3+4	2137	1447 (47.9)	690 (40.3)	
4+3	517	371 (12.3)	146 (8.5)	
≥4+4	119	91 (3.0)	28 (1.6)	
Resektionsrand				
R0	3988	2576 (84.5)	1412 (81.9)	0.0187
R1	783	471 (15.5)	312 (18.1)	
Sufentanil (µg)				
mean±s.d.	45.5±20.1	34.2±11.1	65.3±16.9	<0.0001
median (IQR)	40 (30-60)	30 (25-40)	65 (55-75)	
range	0-180	0-100	20-180	

Tabelle 1 (SGA = Spinalanästhesie plus Allgemeinanästhesie, GA = Allgemeinanästhesie, PSA = prostataspezifisches Antigen, pT- und pN-Status = Tumorstadien nach TNM-Klassifikation, R0 = tumorfreier Resektionsrand, R1 = Resektionsrand tumorbefallen)

3.2. Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Tumoroutcome

In Tabelle 2 sind nach multivariabler Cox-Regressionsanalyse tumoreigene Merkmale (präoperativer PSA-Wert, Tumorstadium nach TNM-Klassifikation und Gleason score),

chirurgischer Absetzungsrand und anästhesiologische Merkmale (Anästhesieverfahren und Sufentanildosis) hinsichtlich des rezidivfreien, metastasenfreien und Gesamt – Überleben dargestellt.

Multivariable Cox-Regressionsanalyse mit allen klinisch-pathologischen Daten (n=4308).

Parameter	BCR-freies Überleben			Metastasenfreies Überleben			Gesamtüberleben		
	HR	CI, 95%	p-Wert	HR	CI, 95%	p-Wert	HR	CI, 95%	p-Wert
Operationsjahr									
<2006 vs. ≥2006	1.06	0.88-1.26	0.5555	0.94	0.56-1.56	0.8149	0.95	0.6-1.5	0.8334
PSA präoperativ, ng/ml									
4-10 vs. <4	1.09	0.86-1.38	0.4866	0.59	0.35-1.03	0.0611	0.84	0.55-1.31	0.4225
10-20 vs. <4	1.35	1.04-1.75	0.0222	0.65	0.36-1.18	0.1537	0.99	0.6-1.66	0.9735
>20 vs. <4	1.79	1.28-2.49	0.0007	0.81	0.37-1.72	0.5803	0.14	0.02-0.51	0.0014
pT-Status									
pT3a vs. pT2	1.95	1.62-2.35	<0.0001	1.86	1.05-3.32	0.033	1.01	0.62-1.59	0.9818
≥pT3b vs. pT2	3.24	2.59-4.05	<0.0001	4.28	2.39-7.81	<0.0001	1.63	0.94-2.79	0.0825
pN-Status									
pNx vs. pN0	0.80	0.67-0.96	0.0153	0.68	0.4-1.13	0.1355	1.02	0.66-1.57	0.9418
pN+ vs. pN0	1.27	0.98-1.65	0.0739	1.58	0.93-2.62	0.0912	2.52	1.36-4.55	0.0038
Gleason score									
3+4 vs. ≤3+3	2.40	1.91-3.04	<0.0001	2.43	1.11-5.92	0.0262	1.24	0.81-1.89	0.3252
4+3 vs. ≤3+3	4.39	3.32-5.81	<0.0001	8.65	3.7-22.16	<0.0001	1.98	1.08-3.56	0.0286
≥4+4 vs. ≤3+3	7.94	5.55-11.28	<0.0001	22.28	8.71-61.06	<0.0001	7.64	3.87-14.63	<0.0001
Resektionsrand									
R1 vs. R0	1.54	1.31-1.81	<0.0001	1.45	0.95-2.19	0.0851	1.24	0.83-1.82	0.2888
Anästhesieverfahren									
SGA vs. GA	1.09	0.85-1.41	0.4855	1.11	0.54-2.27	0.7751	0.90	0.51-1.6	0.7285
Sufentanil (µg)	1.93	4.84-0.52	0.1715	0.90	0.06-11.76	0.9404	0.93	0.11-7.13	0.9468

Tabelle 2

(BCR-freies Überleben = biochemisch (PSA) rezidiv-freies Überleben, HR = Hazard ratio, CI = Confidenzintervall, SGA = Spinal- plus Allgemeinanästhesie, GA = Allgemeinanästhesie, PSA = prostataspezifisches Antigen, pT- und pN-Status = Tumostadien nach TNM-Klassifikation, R0 = Resektionsrand tumorfrei, R1 = Resektionsrand tumorbefallen)

Den anästhesiologischen Merkmalen konnte kein Einfluss auf das Tumoroutcome nachgewiesen werden. Das gewählte Anästhesieverfahren (Allgemeinanästhesie vs. Kombination von Spinal- und Allgemeinanästhesie) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (p = 0,4855), auf das metastasenfreie Überleben (p =

0,7751) noch auf das Gesamtüberleben (p = 0,7285). Ebenso hatte die verabreichte Opioiddosis keinen signifikanten Einfluss auf das rezidiv-freie Überleben (p = 0,1715), auf das metastasen-freie Überleben (p = 0,9404) als auch auf das Gesamtüberleben (p = 0,9468).

3.3. Tumoroutcome nach Propensity Score Matching

Auch nach Anwendung des Propensity Score Matching für die sich über den Auswertungszeitraum veränderten Kenndaten (PSA-Level, pT-Status, pN-Status, Gleason score und Resektionsvollständigkeit) der Patienten (Model 1) zeigte sich kein signifikanter Einfluss durch das Anästhesieverfahren auf das rezidiv-freie Überleben (p = 0.6271), das metastasen-freie Überleben (p = 0,1168) oder auf das Gesamtüberleben (p = 0,4126).

Mit dem Propensity Score Matching mit den Kovariaten PSA-Wert, pT-Status, pN-Status, Gleason score und Resektionsvollständigkeit (Model 1) konnten für 1466 Patienten in der „Treatment-Gruppe“ (Spinal- plus Allgemeinanästhesie) „Kontrollpatienten“ (alleinige Allgemeinanästhesie) gefunden werden (2932 Patienten insgesamt).

Auch nach Einbezug des Operationsjahres (Model 2) zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des rezidiv-freien Überlebens. Durch die weitere Kovariate Operationsjahr verkleinerte sich die Kohortengröße auf 454 Patienten (908 Patienten insgesamt).
Die Ergebnisse nach Anwendung des Propensity Score Matching sind in Tabelle 3 dargestellt.

Klinisch-pathologische Daten nach Propensity Score Matching

	Model 1				Model 2			
Parameter	**Gesamt**	**SGA (%)**	**GA (%)**	**p-Wert**	**Gesamt**	**SGA (%)**	**GA (%)**	**p-Wert**
Patienten	2932	1466 (50.0)	1466 (50.0)		908	454 (50.0)	454 (50.0)	

PSA präoperativ, ng/ml								
<4	583	291 (19.8)	292 (19.9)	0.9548	147	74 (5.0)	73 (5.0)	0.9716
4-10	1792	894 (61.0)	898 (61.3)		612	303 (20.7)	309 (21.1)	
10-20	478	239 (16.3)	239 (16.3)		126	65 (4.4)	61 (4.2)	
>20	79	42 (2.9)	37 (2.5)		23	12 (0.8)	11 (0.8)	
pT-Status								
pT2	2287	1143 (78.0)	1144 (78.0)	0.9295	712	356 (24.3)	356 (24.3)	0.9847
pT3a	473	239 (16.3)	234 (16.0)		155	78 (5.3)	77 (5.3)	
pT3b	172	84 (5.7)	88 (6.0)		41	20 (1.4)	21 (1.4)	
pN-Status								
NX	2246	1121 (76.5)	1125 (76.7)	0.8021	672	335 (22.9)	337 (23)	0.2245
N0	638	323 (22.0)	315 (21.5)		227	112 (7.6)	115 (7.8)	
N+	48	22 (1.5)	26 (1.8)		9	7 (0.5)	2 (0.1)	
Gleason score								
≤3+3	1462	731 (49.9)	731 (49.9)	0.9799	448	223 (15.2)	225 (15.3)	0.9858
3+4	1190	598 (40.8)	592 (40.4)		387	193 (13.2)	194 (13.2)	
4+3	234	115 (7.8)	119 (8.1)		67	35 (2.4)	32 (2.2)	
≥4+4	46	22 (1.5)	24 (1.6)		6	3 (0.2)	3 (0.2)	
Resektionsrand								
R0	2445	1220 (83.2)	1225 (83.6)	0.804	817	408 (27.8)	409 (27.9)	0.912
R1	487	246 (16.8)	241 (16.4)		91	46 (3.1)	45 (3.1)	
Operationsjahr								
2004	-	-	-		438	219 (14.9)	219 (14.9)	1.000
2005	-	-	-		96	48 (3.3)	48 (3.3)	
2006	-	-	-		194	97 (6.6)	97 (6.6)	
2007	-	-	-		438	219 (14.9)	219 (14.9)	

Tabelle 3

Model 1: Propensity Score Matching mit den Kovariaten PSA, pT-Status, pN-Status, Gleason score und tumorbefall des Resektionsrandes; Model 2: Propensity Score Matching mit der zusätzlichen Kovariate Operationsjahr

(SGA = Spinal- plus Allgemeinanästhesie, GA = Allgemeinanästhesie, PSA = prostataspezifisches Antigen, pT- und pN-Status = Tumostadien nach TNM-Klassifikation, R0 = Resektionsrand tumorfrei, R1 = Resektionsrand tumorbefallen)

In den Abbildungen 1, 2 und 3 sind die Ergebnisse nach Anwendung des Propensity Score Matching (Model 1) in einer Kaplan Meier Kurve graphisch dargestellt. Der dargestellte Zeitraum beträgt 7 Jahre, Abbildung 1 zeigt die biochemisch (PSA)

rezidivfreie Überlebenszeit, Abbildung 2 die metastasenfreie Überlebenszeit und Abbildung 3 die Gesamtüberlebenszeit.

Rezidiv-freies Überleben nach Propensity Score Matching

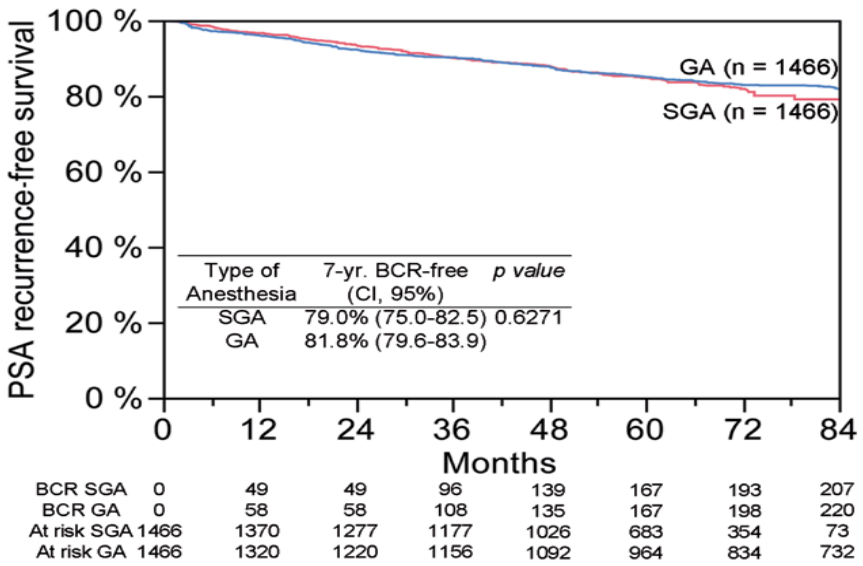

Abbildung 1

(PSA recurrence-free survival = biochemisch (PSA) rediziv-freies Überleben, SGA = Spinal- plus Allgemeinanästhesie, GA = Allgemeinanästhesie, CI= Confidenzintervall)

Metastasenfreies Überleben nach Propensity Score Matching

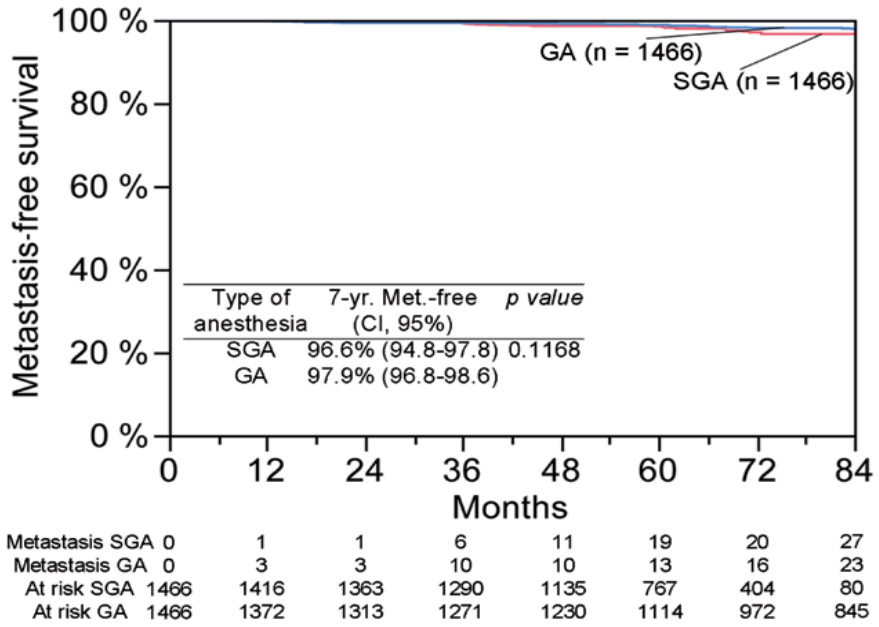

Abbildung 2

(Metastasis-free survival = metastasenfreies Überleben, SGA = Spinal- plus Allgemeinanästhesie, GA = Allgemeinanästhesie, CI= Confidenzintervall)

Gesamtüberleben nach Propensity Score Matching

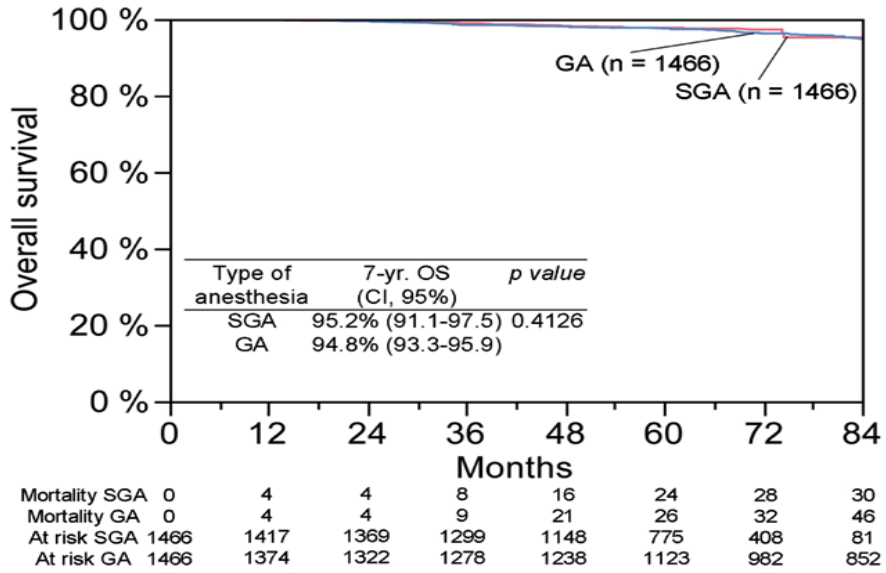

Abbildung 3

(Overall survival = Gesamtüberleben, SGA = Spinal- plus Allgemeinanästhesie, GA = Allgemeinanästhesie, CI= Confidenzintervall)

Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse des Propensity Score Matching mit der zusätzlichen Kovariate Operationsjahr in einer Kaplan Meier Kurve.

Rezidiv-freies Überleben nach Propensity Score Matching

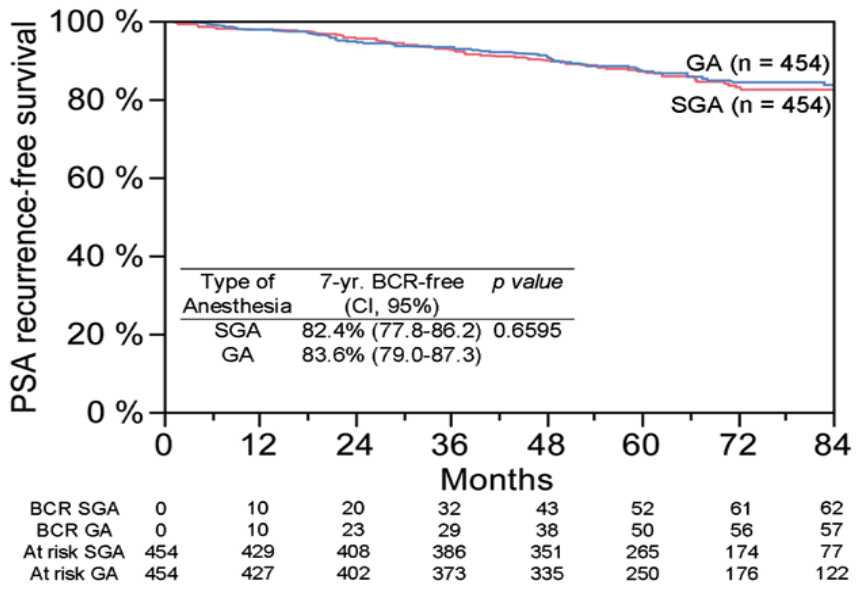

Abbildung 4

(PSA recurrence-free survival = biochemisch (PSA) rediziv-freies Überleben, SGA = Spinal- plus Allgemeinanästhesie, GA = Allgemeinanästhesie, CI= Confidenzintervall)

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Anästhesieverfahren hatte keinen statistisch signifikanter Einfluss auf das Tumoroutcome bei 4772 Patienten, die in den Jahren 2002 bis 2007 am Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf oder in der zugehörigen Martiniklinik prostatektomiert wurden. Auch der perioperativ verabreichten Opioiddosis konnte kein Einfluss nachgewiesen werden.

4. Diskussion

Mehrere Studien aus den letzten Jahren wiesen auf einen Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Langzeitoutcome von Tumorerkrankungen hin. Ein zusätzliches regionales Anästhesieverfahren bei onkologischen Operationen führte bei verschiedenen Tumorentitäten zu einer besseren Prognose. So konnte dies für das Prostata-Karzinom (Wuethrich et al., 2010, Biki et al., 2008), für Kolon- und Rektumkarzinome (Christopherson et al., 2008, Gottschalk et al., 2010a, Gupta et al., 2011), Ovarial- (Lin et al., 2011) und Mammakarzinome (Exadaktylos et al., 2006) gezeigt werden. Auch bei der operativen Behandlung des malignen Melanoms war die regionale Anästhesie gegenüber der Allgemeinanästhesie mit einer höheren Überlebensrate assoziiert (Schlagenhauff et al., 2000). Die maligne Neoplasie folgt nach Herzkreislauferkrankungen auf dem zweiten Platz der Todesursachenstatistik, solide Tumoren werden nach wie vor in erster Linie chirurgisch therapiert. Eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch das Narkoseverfahren wäre somit von immenser Bedeutung.
Die Auswertung unserer Daten von 4772 an einem Prostatakarzinom erkrankten und chirurgisch therapierten Patienten konnte keinen Zusammenhang zwischen den Anästhesieverfahren und Outcome zeigen und widerspricht der durch oben genannte Studien aufgeworfene Hypothese.

Die teilweise signifikant unterschiedlichen onkologischen Parameter sind durch eine bekannte inverse Stadienmigration zu erklären, im Untersuchungszeitraum wuchs der Anteil organübergreifender Tumoren und es kam zu einem Rückgang von geringgradigen Erkrankungen (3+3 Gleason score und Organbegrenztheit) (Budaus et al., 2011).

4.1. Anästhesieverfahren und Prostatakarzinom

Bisherige Studien zum Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Outcome bei an einem Prostatakarzinom erkrankten und operativ therapierten Patienten erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Biki et al. (Biki et al., 2008) zeigten 2008 an 200 radikal

prostatektomierten Patienten ein signifikant verringertes Rezidivrisiko (p = 0,012) bei Kombination von Allgemeinanästhesie und Periduralanästhesie gegenüber alleiniger Allgemeinanästhesie. Auch nach Anwendung eines Propensity Score Matching blieben die Ergebnisse - wenn auch grenzwertig - signifikant (p = 0,049). Tsui et al. (Tsui et al., 2010) konnte 2010 keinen signifikanten Einfluss des Anästhesieverfahrens (ebenfalls Allgemein- in Kombination mit Periduralanästhesie versus Allgemeinanästhesie) auf das Rezidivrisiko zeigen (p = 0,44). Einen signifikanten Effekt hatte in der Studie von Forget et al. (Forget et al., 2011) aus dem Jahre 2011 die intraoperative Sufentanilgabe, ein Verzicht auf das Opioid verringerte die Rezidivrate (p = 0,044). Jedoch nur 3% der Studienkohorte wurden vollständig ohne intraoperative Gabe von Sufentanil behandelt, einen Effekt auf die Rezidivrate durch Supplementierung der Narkose mit einem regionalanästhesiologischen Verfahren (Periduralanästhesie) konnten Forget et al. wie auch schon Wuethrich et al. (Wuethrich et al., 2010) 2010 nicht zeigen.

In den oben genannten Studien von Biki et al., Tsui et al., Forget et al. und Wuethrich et al. (Biki et al., 2008, Tsui et al., 2010, Forget et al., 2011, Wuethrich et al., 2010) wurde als regionales Anästhesieverfahren die Periduralanästhesie eingesetzt. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten hatten zur Allgemeinanästhesie jedoch eine Spinalanästhesie erhalten. Bedingt durch unterschiedliche anatomische Wirkorte führt die Spinalanästhesie zur einer kompletten motorischen und sensorischen Blockade und lässt so eine effektivere Verminderung der Stressreaktion auf das chirurgische Trauma vermuten. So sollte der positive Einfluss durch ein regionales Anästhesieverfahren mittels Spinalanästhesie noch ausgeprägter ausfallen als durch andere neuroaxiale Blockaden.

Zu bedenken ist jedoch, dass eine Spinalanästhesie in aller Regel als einmalig applizierte Medikamentendosis gesetzt wird, die Periduralanästhesie via gelegten Periduralkatheter über mehrere Tage durch kontinuierliche Medikamentenapplikation aufrecht gehalten werden kann. Dadurch ist postoperativ bei Anwendung der Periduralanästhesie eventuell eine geringere Opioiddosis zur suffizienten Analgesie notwendig.

Ob die einmalige und vermutlich effektivere Verminderung der Stressreaktion mittels Spinalanästhesie oder die länger anhaltende, aber eventuell schwächere Verminderung durch eine Periduralanästhesie das Tumoroutcome stärker beeinflusst, ist nicht bekannt.

4.2. Anästhesieverfahren und Tumorerkrankungen

Studien zum Anästhesieverfahren und Tumoroutcome anderer Tumorentitäten brachten ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse. Wie bereits erwähnt, konnte dem regionalen Anästhesieverfahren zur operativen Therapie bei an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen ein positiver Effekt nachgewiesen werden (Exadaktylos et al., 2006). Ebenfalls positiv auf den Krankheitsverlauf wirkte sich die Kombination von Allgemein- und Periduralanästhesie auf Patienten mit Rektumkarzinom aus (Gupta et al., 2011), einen Einfluss auf die Mortalität bei an einem Kolonkarzinom erkrankten Patienten konnten Gupta et al. in der selben Studie jedoch nicht aufzeigen.
Ohne Nachweis einer Beeinflussung der Tumorerkrankung durch das Anästhesieverfahren blieben auch die Studien von Gottschalk et al. (Gottschalk et al., 2010a) und Ismail et al. (Ismail et al., 2010). Gottschalk et al. untersuchten 669 an einem kolorektalen Karzinom erkrankte Patienten, die sich einer operativen Therapie unterzogen hatten. Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil in der Patientengruppe, die zur perioperativen Schmerztherapie mit einem regionalen Anästhesieverfahren (Periduralanästhesie) behandelt wurden. Ismail et al. untersuchten Patientinnen, welche an einem Cervixkarzinom erkrankt waren. In seiner 132 Patientinnen umfassenden retrospektiven Studie konnte ebenfalls kein Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Rezidivrisiko und die Mortalität gezeigt werden.
In einer Metaanalyse, in die viele der oben genannten klinischen Studien eingeflossen sind, konnte der Regionalanästhesie kein Einfluss auf die Tumorprogression nachgewiesen werden (Chen and Miao, 2013). Jedoch verbesserte sich das Gesamtüberleben in der Patientengruppe, welche perioperativ zur Regionalanästhesie und bzw. oder postoperativ zur Analgesie eine Periduralanästhesie erhalten hatten.

Wie auch diese Arbeit sind oben genannte klinische Studien allesamt retrospektive Studien. Hieraus ergeben sich vielerlei Limitationen und mögliche Fehlerquellen und es

sind prospektive, randomisierte klinische Studien von Nöten, um eine mögliche Beeinflussung einer Tumorerkrankung durch das gewählte Anästhesieverfahren sicherer darstellen zu können.
So kann im Rahmen einer retrospektiven Studie kein Kausalzusammenhang nachgewiesen werden. Mögliche, nicht berücksichtigte Einflussgrößen (Confounder) können für die dargestellten Zusammenhänge verantwortlich sein. Vielmehr lässt sich eine Hypothese stärken oder entkräften. Weiter ist eine retrospektive Auswertung immer von der Qualität und Vollständigkeit der Daten abhängig (Rohrig et al., 2009).

4.3. Andere Einflussfaktoren auf Tumorerkrankungen

Nicht in dieser Arbeit berücksichtigt sind der perioperative Wärmehaushalt des Patienten und die teilweise notwendige Transfusion von Fremdblut bei operativem Blutverlust. Sowohl der perioperativen Hypothermie als auch der Fremdbluttransfusion konnte ein Einfluss auf das Immunsystem nachgewiesen werden. Kurz et al. zeigte, dass die perioperative Normothermie mit einer verminderten Rate an Wundinfektionen verbunden ist (Kurz et al., 1996). Dazu ist die perioperative Hypothermie mit einem höheren Blutverlust assoziiert und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Bluttransfusion (Rajagopalan et al., 2008).

Caro et al. zeigte für verschiedene Tumorentitäten, dass eine Tumoranämie mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden ist (Caro et al., 2001). In einer Metaanalyse zeigte sich zudem eine Assoziation zwischen einer perioperativen Bluttransfusion und einem Tumorrezidiv (Amato and Pescatori, 2006). Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterziehen mussten, hatten ein signifikant verringertes Transplantatversagen, wenn sie prä- und perioperativ eine Bluttransfusion erhielten (Opelz and Terasaki, 1976). Dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass eine Transfusion das Immunsystem schwächt.

Akuter Schmerz hat ebenfalls Einfluss auf das Immunsystem. So konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass akute Schmerzreize die Aktivität von NK-Zellen vermindern (Shavit et al., 1987, Sacerdote et al., 1994). Ebenfalls im Tierversuch konnte der Therapie des akuten Schmerzes durch chirurgisches Trauma eine verminderte

Schwächung des Immunsystems nachgewiesen werden (Page et al., 2001). Der akute peri- und postoperative Schmerz wird in der Regel mit Opioiden therapiert. Diesen konnte, wie zuvor bereits beschrieben, auch eine Beeinflussung des Immunsystems und Tumorwachstums nachgewiesen werden (Simon and Arbo, 1986, Gupta et al., 2002). Ob nun durch den akuten Schmerz oder durch die Therapie des Schmerzes mit Opioiden das Tumoroutcome beim Menschen beeinfluss wird, ist nicht klar. Somit ist sicherlich im Hinblick auf den Komfort des Patienten die Schmerztherapie mit Opioiden in der peri- und postoperativen Akutphase indiziert. Auch dafür spricht die Tatsache, dass im Tiermodell gezeigt werden konnte das bei Schmerzreduktion durch Morphin das Metastasierungspotential perioperativ gesenkt wurde (Page et al., 1993, Page et al., 2001).
Psychologischer Stress bewirkt sowohl im Tierversuch (Stefanski and Ben-Eliyahu, 1996) als auch im Menschen eine Suppression des Immunsystems, so konnte dies an Patientinnen, welche an einem Mammakarzinom erkrankt waren, gezeigt werden (Andersen et al., 1998).

4.4. Limitationen dieser Arbeit

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit sollen Limitationen der Studie nicht unerwähnt bleiben.
Die Daten sind retrospektiv analysiert worden mit daraus resultierenden Einschränkungen, auch wenn die Erfassung der Daten prospektiv erfolgte. So ist die Auswertung auf eine bereits abgeschlossene Datenerfassung angewiesen und bedingt durch den Studientyp kann kein Kausalzusammenhang zwischen dem Anästhesieverfahren und dem Tumoroutcome dargestellt werden.

Auch die Entscheidung über das Anästhesieverfahren lag neben der Beachtung von Kontraindikationen im Ermessen des Anästhesiologen und des Patienten und wurde nicht randomisiert.
Weiter gingen andere mögliche Einflussfaktoren auf die Tumorerkrankung und das Rezidivrisiko, wie die postoperative analgetische Therapie mit Opioiden, der perioperative Transfusionsbedarf von Fremdblut, das periopererative Schmerz- und Stresslevel der Patienten nicht in die Studie mit ein.

5. Zusammenfassung

Die möglichen Einflüsse eines Anästhesieverfahrens auf den Gesundheitszustand der anvertrauten Patienten stehen im Fokus vieler wissenschaftlicher Arbeiten. Zunehmend werden nun die Langzeitfolgen einer anästhesiologischen Therapie untersucht. Verschiedene Studien konnten einen Einfluss des gewählten Anästhesieverfahrens auf das Outcome von tumorerkrankten Patienten nachweisen (Biki et al., 2008, Gupta et al., 2011, Wuethrich et al., 2010, Exadaktylos et al., 2006). Jedoch liegen auch Arbeiten vor, die diesen Effekt nicht zeigen konnten (Tsui et al., 2010, Gottschalk et al., 2010a, Ismail et al., 2010).

In dieser Arbeit wurden Patienten betrachtet, die in den Jahren 2002 bis 2007 am Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf oder in der zugehörigen Martiniklinik aufgrund eines Prostatakarzinoms operativ prostatektomiert wurden. Untersucht wurde der mögliche Einfluss des durchgeführten Anästhesieverfahrens (Allgemeinanästhesie oder die Kombination von Spinal- und Allgemeinanästhesie) auf das Tumoroutcome.

Die Ergebnisse zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem Anästhesieverfahren und dem Tumoroutcome bei an Prostatakarzinom erkrankten Patienten. Ebenso der intraoperativ verabreichten Opioidmenge konnte kein Einfluss zugewiesen werden.

Zusammenfassend widersprechen diese Ergebnisse der Hypothese, dass ein regionales Anästhesieverfahren den Krankheitsverlauf bei onkologischen Operationen positiv beeinflusst.
Limitiert wird die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch zum einen durch das retrospektive Studiendesign, zum anderen sind weitere mögliche Einflussfaktoren auf das Tumoroutcome, wie der perioperative Wärmehaushalt der Patienten und eine gegebenenfalls notwendige und durchgeführte Bluttransfusion, nicht Inhalt dieser Arbeit.
Bei derzeit kontroverser Datenlage sind weitere, bestenfalls prospektiv randomisierte Studien notwendig, um den Einfluss eines Anästhesieverfahrens auf das Tumoroutcome zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

AMATO, A. & PESCATORI, M. 2006. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005033.

ANDERSEN, B. L., FARRAR, W. B., GOLDEN-KREUTZ, D., KUTZ, L. A., MACCALLUM, R., COURTNEY, M. E. & GLASER, R. 1998. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst,* 90, 30-6.

AUSTIN, P. C. 2011. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat,* 10, 150-61.

BAUER, M., RENSING, H. & ZIEGENFUSS, T. 1998. [Anesthesia and perioperative immune function]. *Anaesthesist,* 47, 538-56.

BEILIN, B., MARTIN, F. C., SHAVIT, Y., GALE, R. P. & LIEBESKIND, J. C. 1989. Suppression of natural killer cell activity by high-dose narcotic anesthesia in rats. *Brain Behav Immun,* 3, 129-37.

BEN-ELIYAHU, S. 2003. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun,* 17 Suppl 1, S27-36.

BEN-ELIYAHU, S., PAGE, G. G., YIRMIYA, R. & SHAKHAR, G. 1999. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer,* 80, 880-8.

BIKI, B., MASCHA, E., MORIARTY, D. C., FITZPATRICK, J. M., SESSLER, D. I. & BUGGY, D. J. 2008. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology,* 109, 180-7.

BRAITMAN, L. E. & ROSENBAUM, P. R. 2002. Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores. *Ann Intern Med,* 137, 693-5.

BRITTENDEN, J., HEYS, S. D., ROSS, J. & EREMIN, O. 1996. Natural killer cells and cancer. *Cancer,* 77, 1226-43.

BUDAUS, L., ISBARN, H., SCHLOMM, T., HEINZER, H., HAESE, A., STEUBER, T., SALOMON, G., HULAND, H. & GRAEFEN, M. 2009. Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *Eur Urol,* 56, 317-24.

BUDAUS, L., SPETHMANN, J., ISBARN, H., SCHMITGES, J., BEESCH, L., HAESE, A., SALOMON, G., SCHLOMM, T., FISCH, M., HEINZER, H., HULAND, H., GRAEFEN, M. & STEUBER, T. 2011. Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade. *BJU Int,* 108, 1256-61.

CARO, J. J., SALAS, M., WARD, A. & GOSS, G. 2001. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer,* 91, 2214-21.

CHEN, W. K. & MIAO, C. H. 2013. The effect of anesthetic technique on survival in human cancers: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *PLoS One,* 8, e56540.

CHRISTOPHERSON, R., JAMES, K. E., TABLEMAN, M., MARSHALL, P. & JOHNSON, F. E. 2008. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesthesia and analgesia,* 107, 325-32.

DI CIANNI, S., ROSSI, M., CASATI, A., COCCO, C. & FANELLI, G. 2008. Spinal anesthesia: an evergreen technique. *Acta Biomed,* 79, 9-17.

DUNCAN, P. G., CULLEN, B. F. & RAY-KEIL, L. 1977. Thiopental inhibition of tumor immunity. *Anesthesiology,* 46, 97-101.

ELENKOV, I. J., WILDER, R. L., CHROUSOS, G. P. & VIZI, E. S. 2000. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev,* 52**,** 595-638.
EPSTEIN, J. I., ALLSBROOK, W. C., JR., AMIN, M. B. & EGEVAD, L. L. 2005. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol,* 29**,** 1228-42.
ESCHWEGE, P., DUMAS, F., BLANCHET, P., LE MAIRE, V., BENOIT, G., JARDIN, A., LACOUR, B. & LORIC, S. 1995. Haematogenous dissemination of prostatic epithelial cells during radical prostatectomy. *Lancet,* 346**,** 1528-30.
EXADAKTYLOS, A. K., BUGGY, D. J., MORIARTY, D. C., MASCHA, E. & SESSLER, D. I. 2006. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology,* 105**,** 660-4.
FERLAY, J., STELIAROVA-FOUCHER, E., LORTET-TIEULENT, J., ROSSO, S., COEBERGH, J. W., COMBER, H., FORMAN, D. & BRAY, F. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer,* 49**,** 1374-403.
FORGET, P., TOMBAL, B., SCHOLTES, J. L., NZIMBALA, J., MEULDERS, C., LEGRAND, C., VAN CANGH, P., COSYNS, J. P. & DE KOCK, M. 2011. Do intraoperative analgesics influence oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer? *European journal of anaesthesiology,* 28**,** 830-5.
FRANCHI, S., PANERAI, A. E. & SACERDOTE, P. 2007. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain Behav Immun,* 21**,** 767-74.
FUJIOKA, N., NGUYEN, J., CHEN, C., LI, Y., PASRIJA, T., NIEHANS, G., JOHNSON, K. N., GUPTA, V., KRATZKE, R. A. & GUPTA, K. 2011. Morphine-induced epidermal growth factor pathway activation in non-small cell lung cancer. *Anesthesia and analgesia,* 113**,** 1353-64.
FUKUI, K., WERNER, C. & PESTEL, G. 2012. [Influence of anesthesia procedure on malignant tumor outcome]. *Anaesthesist,* 61**,** 193-201.
GASPARONI, A., CIARDELLI, L., DE AMICI, D., CASTELLAZZI, A. M., AUTELLI, M., BOTTINO, R., POLITO, E., BARTOLI, A., RONDINI, G. & CHIRICO, G. 2002. Effect of general and epidural anaesthesia on thyroid hormones and immunity in neonates. *Paediatr Anaesth,* 12**,** 59-64.
GOTTSCHALK, A. 2011a. Anästhesie und Tumorprogession. *Anästhesiologie & Intensivmedizin,* 52**,** 876-888.
GOTTSCHALK, A. 2011b. Ist Anästhesie gefährlich? *Dtsch Arztebl Int,* 108**,** 469-74.
GOTTSCHALK, A., FORD, J. G., REGELIN, C. C., YOU, J., MASCHA, E. J., SESSLER, D. I., DURIEUX, M. E. & NEMERGUT, E. C. 2010a. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology,* 113**,** 27-34.
GOTTSCHALK, A., SHARMA, S., FORD, J., DURIEUX, M. E. & TIOURIRINE, M. 2010b. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesthesia and analgesia,* 110**,** 1636-43.
GUPTA, A., BJORNSSON, A., FREDRIKSSON, M., HALLBOOK, O. & EINTREI, C. 2011. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *British journal of anaesthesia,* 107**,** 164-70.
GUPTA, K., KSHIRSAGAR, S., CHANG, L., SCHWARTZ, R., LAW, P. Y., YEE, D. & HEBBEL, R. P. 2002. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and

survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer research,* 62**,** 4491-8.
HEIDENREICH, A., BASTIAN, P. J., BELLMUNT, J., BOLLA, M., JONIAU, S., VAN DER KWAST, T., MASON, M., MATVEEV, V., WIEGEL, T., ZATTONI, F. & MOTTET, N. 2014. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent-Update 2013. *Eur Urol,* 65**,** 124-37.
HERBERMAN, R. B. & ORTALDO, J. R. 1981. Natural killer cells: their roles in defenses against disease. *Science,* 214**,** 24-30.
ISMAIL, H., HO, K. M., NARAYAN, K. & KONDALSAMY-CHENNAKESAVAN, S. 2010. Effect of neuraxial anaesthesia on tumour progression in cervical cancer patients treated with brachytherapy: a retrospective cohort study. *British journal of anaesthesia,* 105**,** 145-9.
KEHLET, H. 2000. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World journal of surgery,* 24**,** 690-5.
KLUNGEL, O. H., MARTENS, E. P., PSATY, B. M., GROBBEE, D. E., SULLIVAN, S. D., STRICKER, B. H., LEUFKENS, H. G. & DE BOER, A. 2004. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *J Clin Epidemiol,* 57**,** 1223-31.
KODA, K., SAITO, N., TAKIGUCHI, N., ODA, K., NUNOMURA, M. & NAKAJIMA, N. 1997. Preoperative natural killer cell activity: correlation with distant metastases in curatively research colorectal carcinomas. *Int Surg,* 82**,** 190-3.
KURZ, A., SESSLER, D. I. & LENHARDT, R. 1996. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med,* 334**,** 1209-15.
KUSHIDA, A., INADA, T. & SHINGU, K. 2007. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol,* 29**,** 477-86.
KUTTEH, W. H., RAINEY, W. E. & CARR, B. R. 1991. Glucocorticoids inhibit lipopolysaccharide-induced production of tumor necrosis factor-alpha by human fetal Kupffer cells. *J Clin Endocrinol Metab,* 73**,** 296-301.
KUTZA, J., GRATZ, I., AFSHAR, M. & MURASKO, D. M. 1997. The effects of general anesthesia and surgery on basal and interferon stimulated natural killer cell activity of humans. *Anesthesia and analgesia,* 85**,** 918-23.
LIN, L., LIU, C., TAN, H., OUYANG, H., ZHANG, Y. & ZENG, W. 2011. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *British journal of anaesthesia,* 106**,** 814-22.
MAMMOTO, T., HIGASHIYAMA, S., MUKAI, M., MAMMOTO, A., AYAKI, M., MASHIMO, T., HAYASHI, Y., KISHI, Y., NAKAMURA, H. & AKEDO, H. 2002a. Infiltration anesthetic lidocaine inhibits cancer cell invasion by modulating ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF). *J Cell Physiol,* 192**,** 351-8.
MAMMOTO, T., MUKAI, M., MAMMOTO, A., YAMANAKA, Y., HAYASHI, Y., MASHIMO, T., KISHI, Y. & NAKAMURA, H. 2002b. Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett,* 184**,** 165-70.
MARKOVIC, S. N., KNIGHT, P. R. & MURASKO, D. M. 1993. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology,* 78**,** 700-6.
MARTINSSON, T. 1999. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther,* 288**,** 660-4.
MORDECAI, M. M. & BRULL, S. J. 2005. Spinal anesthesia. *Current opinion in anaesthesiology,* 18**,** 527-33.

OPELZ, G. & TERASAKI, P. I. 1976. Prolongation effect of blood transfusions on kidney graft survival. *Transplantation,* 22**,** 380-3.
PAGE, G. G., BEN-ELIYAHU, S., YIRMIYA, R. & LIEBESKIND, J. C. 1993. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain,* 54**,** 21-8.
PAGE, G. G., BLAKELY, W. P. & BEN-ELIYAHU, S. 2001. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain,* 90**,** 191-9.
PLATZER, C., DOCKE, W., VOLK, H. & PROSCH, S. 2000. Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells. *J Neuroimmunol,* 105**,** 31-8.
RAJAGOPALAN, S., MASCHA, E., NA, J. & SESSLER, D. I. 2008. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology,* 108**,** 71-7.
RKI 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010.
ROHRIG, B., DU PREL, J. B., WACHTLIN, D. & BLETTNER, M. 2009. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int,* 106**,** 262-8.
SACERDOTE, P., BIANCHI, M., GASPANI, L., MANFREDI, B., MAUCIONE, A., TERNO, G., AMMATUNA, M. & PANERAI, A. E. 2000. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesthesia and analgesia,* 90**,** 1411-4.
SACERDOTE, P., MANFREDI, B., BIANCHI, M. & PANERAI, A. E. 1994. Intermittent but not continuous inescapable footshock stress affects immune responses and immunocyte beta-endorphin concentrations in the rat. *Brain Behav Immun,* 8**,** 251-60.
SAKAGUCHI, M., KURODA, Y. & HIROSE, M. 2006. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesthesia and analgesia,* 102**,** 1103-7.
SCHLAGENHAUFF, B., ELLWANGER, U., BREUNINGER, H., STROEBEL, W., RASSNER, G. & GARBE, C. 2000. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res,* 10**,** 165-9.
SCHLOMM, T., HEINZER, H., STEUBER, T., SALOMON, G., ENGEL, O., MICHL, U., HAESE, A., GRAEFEN, M. & HULAND, H. 2011. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol,* 60**,** 320-9.
SCHLOMM, T., TENNSTEDT, P., HUXHOLD, C., STEUBER, T., SALOMON, G., MICHL, U., HEINZER, H., HANSEN, J., BUDAUS, L., STEURER, S., WITTMER, C., MINNER, S., HAESE, A., SAUTER, G., GRAEFEN, M. & HULAND, H. 2012. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. *Eur Urol,* 62**,** 333-40.
SHAVIT, Y., MARTIN, F. C., YIRMIYA, R., BEN-ELIYAHU, S., TERMAN, G. W., WEINER, H., GALE, R. P. & LIEBESKIND, J. C. 1987. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun,* 1**,** 318-28.
SIDDIQUI, R. A., ZEROUGA, M., WU, M., CASTILLO, A., HARVEY, K., ZALOGA, G. P. & STILLWELL, W. 2005. Anticancer properties of propofol-docosahexaenoate and propofol-eicosapentaenoate on breast cancer cells. *Breast Cancer Res,* 7**,** R645-54.
SIMON, R. H. & ARBO, T. E. 1986. Morphine increases metastatic tumor growth. *Brain Res Bull,* 16**,** 363-7.

SNYDER, G. L. & GREENBERG, S. 2010. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British journal of anaesthesia,* 105**,** 106-15.
SOORIAKUMARAN, P. & KABA, R. 2005. Angiogenesis and the tumour hypoxia response in prostate cancer: a review. *Int J Surg,* 3**,** 61-7.
STEFANSKI, V. & BEN-ELIYAHU, S. 1996. Social confrontation and tumor metastasis in rats: defeat and beta-adrenergic mechanisms. *Physiol Behav,* 60**,** 277-82.
TAKEUCHI, H., MAEHARA, Y., TOKUNAGA, E., KOGA, T., KAKEJI, Y. & SUGIMACHI, K. 2001. Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis. *Am J Gastroenterol,* 96**,** 574-8.
TALMADGE, J. E., MEYERS, K. M., PRIEUR, D. J. & STARKEY, J. R. 1980. Role of NK cells in tumour growth and metastasis in beige mice. *Nature,* 284**,** 622-4.
TSUI, B. C., RASHIQ, S., SCHOPFLOCHER, D., MURTHA, A., BROEMLING, S., PILLAY, J. & FINUCANE, B. T. 2010. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie,* 57**,** 107-12.
VAN DER POLL, T., COYLE, S. M., BARBOSA, K., BRAXTON, C. C. & LOWRY, S. F. 1996. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest,* 97**,** 713-9.
WUETHRICH, P. Y., HSU SCHMITZ, S. F., KESSLER, T. M., THALMANN, G. N., STUDER, U. E., STUEBER, F. & BURKHARD, F. C. 2010. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology,* 113**,** 570-6.
YAMAGUCHI, K., TAKAGI, Y., AOKI, S., FUTAMURA, M. & SAJI, S. 2000. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. *Ann Surg,* 232**,** 58-65.
YAMASHITA, J. I., KURUSU, Y., FUJINO, N., SAISYOJI, T. & OGAWA, M. 2000. Detection of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer undergoing lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a potential hazard for intraoperative hematogenous tumor cell dissemination. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 119**,** 899-905.
YEAGER, M. P., COLACCHIO, T. A., YU, C. T., HILDEBRANDT, L., HOWELL, A. L., WEISS, J. & GUYRE, P. M. 1995. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology,* 83**,** 500-8.
ZIEGLER, A., LANGE, S. & BENDER, R. 2007. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr,* 132 Suppl 1**,** e42-4.
ZWIENER, I., BLETTNER, M. & HOMMEL, G. 2011. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int,* 108**,** 163-9.

7. Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Daniel Reuter und meinem Betreuer Dr. Mika Roiss für die Überlassung dieser Dissertationsarbeit und für Ihre Unterstützung, das Projekt Promotion durchzuführen und abzuschließen.

Besonderer Dank gilt selbstverständlich meiner Frau Nina und meinen Söhnen Oskar und Emil. Danke für die Unterstützung Nina, danke für die notwendigen Ablenkungen Oskar und Emil.

8. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....