

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Leiter des Zentrums und Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Retrospektive Analyse des Einflusses einer Spinalanästhesie auf Determinanten bei radikaler retropubischer Prostatektomie

Dissertation

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

vorgelegt von

Thomas Großmann
aus Halberstadt

Hamburg 2017

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 02.05.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Alwin E. Goetz

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Hans Heinzer

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Problemstellung	1
1.2 Anästhesieverfahren	2
1.2.1 Balancierte Anästhesie	2
1.2.2 Totale intravenöse Anästhesie	3
1.2.3 Spinalanästhesie	4
1.3 Radikale retropubische Prostatektomie	5
1.4 Ziele der vorliegenden Arbeit	7
1.5 Arbeitshypothese	7
2 Material und Methodik	8
2.1 Patientenkollektiv	8
2.2 Erhebung und Dokumentation der Daten	9
2.3 Durchführung der Anästhesien	12
2.3.1 Durchführung der Spinalanästhesie	12
2.3.2 Durchführung der total intravenösen Anästhesie	12
2.3.3 Durchführung der balancierten Anästhesie	13
2.4 Methodik der radikalen retropubischen Prostatektomie	14
2.5 Statistische Auswertung der Daten	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Präoperative Daten	16
3.2 Erhebung der Operationsdauer	19
3.3 Erhebung des Blutverlustes	20
3.4 Erhebung des Infusionsvolumens	21
3.5 Ergebnis der Noradrenalin dosierung	24
3.6 Ergebnis der Sufentanil dosierung	25
3.7 Piritramid dosierung im Aufwachraum	27
3.8 Metamizoldosis während und nach der Operation	28
3.9 Ergebnis der Aufenthaltsdauer im Aufwachraum	29
4 Diskussion	30
4.1 Diskussion der Methodik	30
4.1.1 Diskussion der Qualitätsparameter	30
4.1.2 Diskussion der Datenerhebung	33
4.1.3 Diskussion der Volumentherapie	34
4.1.4 Diskussion der intraoperativen Noradrenalingabe	38
4.1.5 Diskussion der Schmerztherapie	40
4.1.5.1 Diskussion der intraoperativen Schmerztherapie	40
4.1.5.2 Diskussion der postoperativen Schmerztherapie	42
4.2 Diskussion der Ergebnisse	44
4.2.1 Blutverlust intraoperativ	45
4.2.2 Noradrenalingabe und Volumentherapie bei der OP	47
4.2.3 Aufenthaltsdauer im Aufwachraum	50
4.2.4 Analgetikaverbrauch intraoperativ	52
4.2.5 Analgetikaverbrauch im Aufwachraum	54
4.3. Risikoabwägung einer zusätzlichen Spinalanästhesie	55
4.4. Schlussfolgerung zum kombinierten Anästhesieverfahren	57

5. Zusammenfassung	58
6. Anhang	60
6.1 Abbildungsverzeichnis	60
6.2 Tabellenverzeichnis	60
6.3 Abkürzungsverzeichnis	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Danksagung	79
9. Lebenslauf	80
10. Eidesstattliche Versicherung	81

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Die Anästhesieformen bei der radikal retropubischen Prostatektomie sind in den letzten Jahren immer wieder Gegenstand von kontroversen Diskussionen (Biki et al. 2008; Shir et al. 1994, Wuethrich et al. 2010, Wuethrich et al. 2013). Doch was ist der Grund dafür? Ein Argument ist die große Bedeutung der Grunderkrankung des Prostatakarzinoms. Im Allgemeinen liegt das Lebenszeitrisiko von einer malignen Entartung der Prostata betroffen zu sein bei 13%. Ein 75-jähriger Mann hat bereits ein 6-prozentiges Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Rhode et al. 2007). Gerade im Blick auf das Prostatakarzinom ist ein Wandel der Therapiestrategie in den letzten Jahrzehnten zu beobachten gewesen. Noch vor einigen Dekaden konnte man davon ausgehen, dass ein operatives Behandlungskonzept, bedingt durch ein langsames Wachstum und ein fortgeschrittenes Lebensalter der Betroffenen, keine Verbesserung der Überlebenszeit und Lebensqualität erbracht hätte. Doch die derzeitige Entwicklung zeigt, dass Männer ein 3,3-prozentiges Risiko tragen an dieser malignen Erkrankung zu versterben (Rhode et al. 2007). In diesem Zusammenhang hat sich die radikale retropubische Prostatektomie als operatives Therapiemittel der Wahl etabliert. Diese retropubische Operationsvariante ist 1945 von Millin erwähnt worden und wurde als anatomische oder nervsparende Variante 1982 von Walsh und Donker erstmals beschrieben (Noh et al. 2003; Przybyla 2012).

Gerade weil die meisten Betroffenen im fortgeschrittenen Alter sind und an diversen Grunderkrankungen leiden macht es Sinn, sich mit einem möglichst schonenden Anästhesiekonzept auseinanderzusetzen.

In der Literatur hat sich gezeigt, dass die Kombination von Allgemein- und rückenmarksnaher Anästhesie bei verschiedenen thorakalen, zervikalen und abdominalen Operationen vorteilhaft ist (Curatolo 2010, Heijmanns et al. 2007, Luchetti et al. 2008). Ob dies auch bei der radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP) zutrifft, wird derzeit sehr kontrovers diskutiert (Biki et al. 2008; Shir et al. 1994, Wuethrich et al. 2010, Wuethrich et al. 2013). Wichtig für

jede Art der Anästhesie ist, dass die Operation möglichst schmerzfrei, mit stabilen Vitalparametern, mit wenig postoperativen Schmerzen und geringem Risiko für Komplikationen verläuft. Um einen wissenschaftlichen Vergleich der verschiedenen Anästhesieformen anhand dieser Kriterien durchzuführen, wurden in den oben genannten Studien vor allem die Parameter Narkosemittelbedarf, Blutverlust, hämodynamische Stabilität, Dauer der Operation, Aufwachraumzeit sowie Schmerzmittelbedarf während und nach dem Eingriff untersucht. Diese Daten sind wichtige Qualitätsmerkmale, um eine Aussage darüber treffen zu können, welches Anästhesieverfahren für die RRP vorteilhaft sein könnte. Die folgenden Seiten sollen dazu dienen, einen Beitrag zur Klärung dieses Sachverhaltes zu leisten.

1.2 Anästhesieverfahren

1.2.1 Balancierte Anästhesie

Die balancierte Anästhesie ist eines der Verfahren, deren Qualitätsmerkmale in dieser Untersuchung verglichen werden soll. Deshalb findet sich eine genauere Betrachtung dieser Anästhesieform im Folgenden wieder. 1926 wurde von Lundy der Begriff der balancierten Anästhesie zum ersten Mal eingeführt. Er beschreibt die Umsetzung der wichtigsten Anästhesieziele auf der Basis verschiedener Medikamente und Applikationsverfahren. Zu diesen gehören die Analgesie, die Hypnose, die Muskelrelaxierung und die Abschwächung autonomer Reflexe (Lundy 1926). Das Konzept basiert auf der Anwendung volatiler Hypnotika mit der Unterstützung von Opioiden wie z.B. Sufentanil zur zusätzlichen Analgesie (Zöllner und Schäfer 2008). Zur Einleitung der Narkose erfolgt die Gabe eines Opioids mit anschließender intravenöser Applikation von Hypnotika wie z.B Propofol. Zusätzlich wird dem Patient ein Medikament zum Zweck der Relaxierung verabreicht.

Ein Wechsel auf ein gasförmiges Hypnotikum, das zusammen mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch inhaliert wird, findet in der Regel nach Intubation statt, wobei der Patient intermittierend mit Opioiden versorgt wird. Als Inhalationsanästhetika werden hauptsächlich Derivate des Stoffs Diethylether

verwendet. Diese bei Raumtemperatur flüssigen Medikamente werden über einen Vaporisator vernebelt. Als Beispiel aus dieser Gruppe sei Sevofluran erwähnt. Sevofluran ist ein fluorierter Methylpropyläther ohne asymmetrischen Kohlenstoff (Loscar und Conzen 2004). Die Wirkung der Inhalationsanästhetika im Allgemeinen kommt zum einen durch die Potenzierung inhibitorisch wirkender GABA(A)-Rezeptor-Kanal-Komplexe und zum anderen durch die Hemmung excitatorisch wirkender Glutamat-Ausschüttung und einer Glutamat-Rezeptor-Blockierung zustande (Kirson et al. 1998; Mihic et al. 1997). Die Aufwachzeit wird durch den Partialdruck des Anästhetikums im zentralen Nervensystem bestimmt. Wird kein Gas mehr zugeführt, diffundiert es über das Blut und die Alveolen in die Ausatemluft (Loscar und Conzen 2004).

1.2.2 Total intravenöse Anästhesie

Das Verfahren der total intravenösen Anästhesie ist das Standardverfahren bei der radikal retropubischen Prostatektomie in der Martini-Klinik und soll hier kurz dargestellt werden. Der Begriff „total intravenöse Anästhesie“ (TIVA) beinhaltet den Verzicht auf inhalative Narkotika (Weninger et al. 2004). Bei diesem Verfahren wird ein an der Pharmakokinetik orientiertes intravenöses Dosisregime durchgeführt, wobei Hypnotika, Relaxantien und Analgetika kombiniert werden (Juckenhöfel et al. 1999). Der wichtigste Vertreter der intravenösen Narkotika ist Propofol, das auch in dieser Untersuchung verwendet wurde. Propofol wirkt dosisabhängig euphorisch-enthemmend oder sedierend-hypnotisch. Diese Charakteristika sind zum einen auf die Bindung an GABA-A-Rezeptoren und der damit einhergehenden Verstärkung des Chlorideinstroms in Nervenzellen sowie auf die Hemmung von Glutamat-NMDA-Rezeptoren zurückzuführen. Ebenso sind eine Wirkungsverstärkung von GABA-B-Rezeptorkomplexen und eine Modulation von Kalzium- und Natriumkanälen beschrieben worden, die in Zusammenhang mit einer verringerten Glutamat-Freisetzung stehen (Kotani et al. 2008 a; Kotani et al. 2008 b). Gerade die Betrachtung der Propofol-Eliminierung ist wichtig, da sie eine direkte Verknüpfung mit der hier untersuchten Aufwachraumzeit beinhaltet.

Propofol folgt einem Drei-Kompartiment-Modell, nachdem es von seinen Trägermolekülen getrennt wird. Es gelangt in einen zentralen, peripher tiefen und peripher oberflächlichen Verteilungsraum und neigt dort zur Akkumulation mit einer α -Halbwertszeit von 1,8-4,2 min. Die Clearance von 2 l/min erfolgt vor allem mikrosomal durch Glukuronidierung an C1 und Sulfatierung in den Organen Leber, Dünndarm, Gehirn, Niere und Lunge (Han et al. 2009). Seine Metabolite werden zu 88% renal eliminiert mit einer β -Halbwertszeit von 36-64 min und einer γ -Halbwertszeit von 1,5-31 h. Aus dem großen Verteilungsvolumen und der Variabilität des Abbaus lässt sich bei kumulativen Dosen eine mögliche langanhaltende postoperative Wirkung ableiten, die eine lange postoperative Überwachungszeit zur Folge haben kann. Der Abbau ist geschlechtsabhängig, wobei die klinische Konsequenz einer noch abschließenden Klärung bedarf (Loryan et al. 2012). Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen eine Blutdrucksenkung, bedingt durch eine negative Inotropie, eine mögliche Atemdepression und ein postinjektorischer Schmerz im Bereich der Injektionsstelle. Die hämodynamischen Effekte sind auf eine ausgeprägte Venodilatation und auf eine Blockade spannungsabhängiger myokardialer L-Kalziumkanäle zurückzuführen (Fassl et al. 2011; Muzi et al. 1992).

1.2.3 Spinalanästhesie

In der Martini-Klinik hat sich bei der RRP ein kombiniertes Anästhesieverfahren aus Spinalanästhesie und TIVA etabliert. Aus diesem Grund soll die Spinalanästhesie hier erläutert werden. Das Verfahren der Spinalanästhesie gehört wie die Epiduralanästhesie zu den rückenmarksnahen Regionalanästhesien. Bei der Spinalanästhesie wird das Lokalanästhetikum lumbal in den Spinalraum zwischen den Lendenwirbeln L3/L4 (intrathekal) injiziert. Im Gegensatz dazu kann die Epiduralanästhesie thorakal, lumbal oder sakral durchgeführt werden. Eine Injektion erfolgt hierbei in den Epiduralraum. Beide Möglichkeiten sind als Single-shot-Technik oder mit Hilfe eines Katheters zur kontinuierlichen Wirkstoffabgabe durchführbar (Hitzemann und Chin 2012).

Die dabei verwendeten Lokalanästhetika hemmen spannungsabhängige Natriumkanäle, welche für die elektrophysiologische Erregungsweiterleitung von Aktionspotentialen zuständig sind. Entscheidend für die Wirksamkeit sind die Eigenschaften der Lokalanästhetika wie Lipidlöslichkeit, pH-Wert, pK-Wert, Molekülmasse sowie die Proteinbindungsfähigkeit (O'Donnel et al. 2010). Das für die Spinalanästhesie verwendete Bupivacain gehört zu den am stärksten wirksamen Lokalanästhetika und zählt zu den Amid-Verbindungen. Die relative Wirksamkeit beträgt 16 und die Toxizität 8 im Vergleich zu Procain. Eine Verlegung der RRP-Patienten von der postoperativen Überwachungseinheit auf die periphere Station ist erst möglich bei wiederkehrender Sensibilität der unteren Extremitäten. Gerade weil die Verlegung aus dem Aufwachraum ein Qualitätsmerkmal dieser Untersuchung ist muss der Abbau näher betrachtet werden. Die Halbwertszeit im Plasma ist mit 2,7 h beziffert, wobei seine Wirkungszeit zwischen 2-8 h (verfahrensabhängig) beträgt. Für die Spinalanästhesie ist die Wirkdauer mit ca. 150 min angegeben, wobei eine Dosis von 20 mg (entspricht 4 ml) nicht überschritten werden sollte (Capogna et al. 1999). Lokalanästhetika vom Amid-Typ werden in der Leber metabolisiert mit Hilfe der Dealkylierung, Hydrolysierung und Konjugation. Die Serumhalbwertszeit aller Amid-Lokalanästhetika liegt zwischen 1,5 und 3 h. Eine Ausscheidung der Metabolite erfolgt über die Nieren (Carpenter et al. 1992).

1.3 Radikale retropubische Prostatektomie

Die retropubische Operationsvariante ist 1945 das erste Mal von Millin erwähnt worden und wurde seither wegen des Vorteils der simultanen pelvinen Lymphadenektomie bevorzugt von ihm durchgeführt (Przybyla 2012).

Im Jahr 1982 wurde die anatomische oder nervsparende radikale retropubische Prostatektomie (RRP) von Walsh und Donker erstmals beschrieben (Noh et al. 2003). Die Reduzierung der Inkontinenz und Impotenz nach erfolgter RRP konnte technisch durch die frühe Kontrolle des dorsalen Venenkomplexes, das sorgfältige apikale Absetzen, die präzise vesico-urethrale Anastomose und die Schonung des Gefäß-Nervenbündels erreicht werden. Per Definition versteht

man unter der radikalen retropubischen Prostatektomie die komplette Entfernung der Prostata und der Samenblase (Graefen und Huland 2004). Es können grundsätzlich drei verschiedene Operationstechniken unterschieden werden, von denen die offene retropubische Variante derzeit das weltweit am meisten verbreitete Standardverfahren ist. Die Indikation für eine radikale Prostatektomie ist nicht unwesentlich vom Tumorstadium abhängig (T1 und T2). Zu beachten ist, dass mit einer Wachstumsfraktion von <5% dem Patienten eine voraussichtliche Lebenserwartung von noch mindestens 10 Jahren zuteil werden sollte, um davon profitieren zu können. Middelton untersuchte 1987, mit Hilfe zweier Kollektive (Lebensalter kleiner und größer 70 Jahre), dass altersabhängige postoperative Komplikationen bei beiden Gruppen gleich auftraten und schlussfolgerte, dass für den Patienten nicht das numerische sondern das biologische Alter entscheidend ist (Rübben et al. 2001). Zu den intraoperativen Komplikationen der radikalen retropubischen Prostatektomie zählen ein großer Blutverlust in Folge einer Verletzung des dorsalen Venenkomplexes sowie eine Verletzung des Rektums und des Colons.

Dank der immer weiter entwickelten Technik konnten die Morbiditäts- und Komplikationsraten wesentlich gesenkt werden. Zur Reduktion des Blutverlustes wurden verschiedene Strategien eingeführt wie die Trendelenburglagerung (25°-30°) zwecks der verringerten Füllung des periprostatistischen venösen Plexus und die restriktive intraoperative Infusionstherapie sowie die Senkung des arteriellen Mitteldrucks auf 60-70 mmHg (Baumunk und Schostak 2013). Diese Prozeduren haben sich zwar im klinischen Alltag bewährt, jedoch fehlen bestätigende randomisierte wissenschaftliche Untersuchungen.

1.4 Ziele der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser Untersuchung ist, bei der radikal retropubischen Prostatektomie, Qualitätsmerkmale drei verschiedener Anästhesieverfahren zu vergleichen. Die drei Verfahren sind die Kombination der Spinalanästhesie mit total intravenöser Anästhesie (SPA+TIVA), die balancierte Anästhesie (balanciert) und die total intravenöse Anästhesie (TIVA). Als Parameter für diese Auswertung dienen die Operationszeit, der dokumentierte Blutverlust während des Eingriffs, Angaben zur Flüssigkeitssubstitution und zur Dosierung vaskulotroper Medikamente, die Analgetikasubstitution während der Operation und im Aufwachraum sowie die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum.

1.5 Arbeitshypothese

Die Arbeitshypothese zu dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist, dass es bezüglich der hier erhobenen Qualitätsmerkmale keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei verschiedenen Anästhesiearten (SPA+TIVA, TIVA, balanciert) gibt. Zur Stützung dieser These soll die Auswertung verschiedener prä-, intra- und postoperativer Daten dienen. Zu diesen gehören die Operationsdauer, der Blutverlust, das Infusionsvolumen, die Hydroxyethylstärkedosis, die Noradrenalin- und Sufentanildosierung während der Operation, die Piritramiddosierung in der postoperativen Überwachungseinheit, die Metamizoldosis beim Eingriff selbst und im Aufwachraum sowie die Aufenthaltsdauer in der postoperativen Überwachungseinheit.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Studie beinhaltet die Daten aller RRP-Patienten (n=2317) aus dem Jahr 2012 des Prostatakrebszentrums Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Von diesen 2317 Patienten bekamen 262 Patienten im Vorfeld der Operation keine zusätzliche regionale Schmerzausschaltung. Diese 262 Patienten ohne Regionalverfahren wurden nochmals unterteilt in die Gruppen, die eine balancierte Anästhesie (n=115, balanciert) und eine total intravenöse Anästhesie erhielten (n=147, TIVA). Aus den verbleibenden 2055 Patienten des Jahres 2012 mit der Kombination aus Regionalverfahren und total intravenöser Anästhesie (SPA+TIVA) wurde, nach Abzug der Personen mit Ausschlusskriterien, ein Drittel zufällig randomisiert ausgewählt (n=353, SPA+TIVA). Eine Darstellung der Patientenverteilung in den Gruppen zeigt Abbildung 2.1.

Ausgeschlossen wurden die Fälle, die eine Operationen mit dem Da-Vinci-Roboter erhielten. Nicht eingeschlossen wurden ebenso Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Alkoholabusus oder mit nicht auswertbarer Dokumentation.

Gründe für einen Verzicht auf die zusätzliche rückenmarksnahe Anästhesie waren eine Ablehnung durch den Patienten, Schäden an der Lendenwirbelsäule oder Zwischenwirbelscheiben mit aktueller Symptomatik, Allergien gegen Lokalanästhetika oder eine technisch nicht durchführbare Spinalanästhesie.

Ausschlusskriterium war ebenfalls eine aus medizinischer Indikation nicht absetzbare *Antikoagulation* bei der eine SPA kontraindiziert gewesen wäre.

Alle 615 Teilnehmer der Datenerhebung sind männlichen Geschlechts.

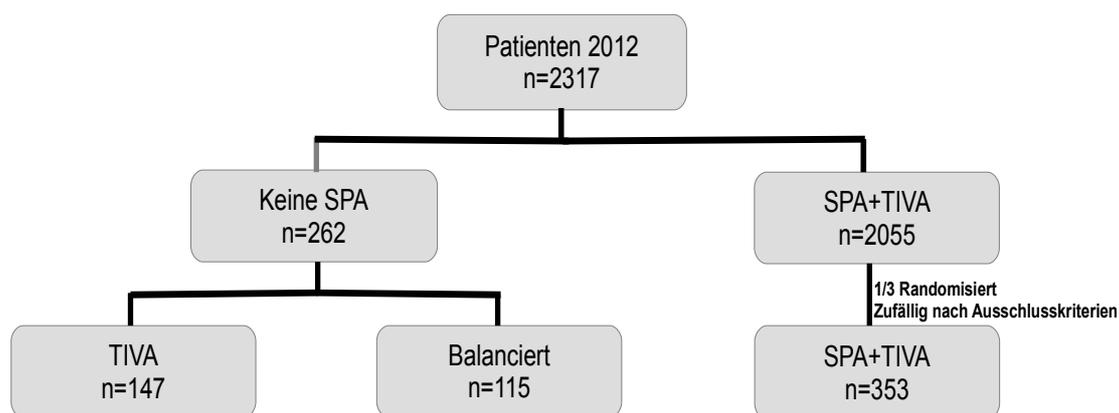


Abb. 3.1 : Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenzahlen in den einzelnen Anästhesiegruppen in Abhängigkeit zur Gesamtzahl der Patienten aus der Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aus dem Jahr 2012.

2.2 Erhebung und Dokumentation der Daten

Die Nachweise der Narkoseprotokolle werden im Universitätsklinikum Hamburg anhand des Programms MEDLINQ (MEDLINQ Software Systeme GmbH, Hamburg) standardisiert in die Datenbank des UKE eingepflegt. Die standardisierten Vordrucke wurden zu diesem Zweck in Papierform durch den jeweiligen Arzt der Prämedikationsambulanz hinsichtlich der Vorerkrankungen, des geplanten Narkoseverfahrens sowie der Verabreichung und Absetzung von Medikamenten vor der geplanten Operation ausgefüllt. Das Narkoseprotokoll wurde von dem zuständigen Arzt der Anästhesie und der Anästhesie-Fachpflegekraft ausgefüllt sowie vom zuständigen Oberarzt der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin kontrolliert. Im Zuge der Auswertung sind zu keiner Zeit Originaldaten zur Anwendung gekommen, die auf die Identität der Patienten Rückschlüsse zugelassen hätten. Die Daten wurden für die in dieser Arbeit vorgenommene Auswertung anonymisiert und durch das unmittelbare Behandlungsteam gemäß den Richtlinien der Ethikkommission zur Verfügung gestellt.

Zur analytischen Auswertung der Daten wurden sämtliche relevante Größen aus den Protokollen der Prämedikationsambulanz, des intraoperativen Anästhesiebogens und der Aufwachraumdokumentationen in das Programm

Excel (Fa. Microsoft, Redmont, Washington, USA) übertragen. Aus dem Prämedikationsprotokoll ließen sich Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Gewicht, Größe und für die Narkose relevante Dauermedikamente ablesen und dokumentieren. Ebenso wurde die ASA-Klassifikation des jeweiligen Patienten, die vom zuständigen Arzt der Prämedikationsambulanz bestimmt wurde, übertragen und dokumentiert. Des Weiteren ist eine Erhebung der Operationsdauer anhand des Narkoseprotokolls erfolgt.

Die Menge des in der Operation eingesetzten Propofols wurde anhand der Summation aus der Einleitungs-dosis und der entsprechenden Laufrate in mg/kg/h dokumentiert. Zusätzliche Einzeldosen, die zur Vertiefung der Narkose intraoperativ injiziert wurden, fanden sich im Narkoseprotokoll über der Propofol-Laufrate wieder und sind bei der Auswertung hinzugerechnet worden. Die Methode der Arterenol- und Sufentanil-Dosisberechnung fand in analoger Weise statt.

Der bei der jeweiligen Operation entstandene Blutverlust wurde entsprechend der Menge der Flüssigkeit im Auffangbehälter des Saugers ermittelt und in das OP-Protokoll in das dafür vorgesehene Feld eingetragen. Für die Volumensubstitution galt, dass kristalloide Flüssigkeiten und die Hydroxyethylstärke auf dem Narkosedokumentationsblatt aufgeführt und erfasst worden sind. Die Erhebung der Daten im Aufwachraum erfolgte anhand des dem Narkoseprotokoll anhängenden Aufwachraumprotokolls. Die Dauer des dortigen Patientenaufenthaltes ließ sich, wie zuvor für das Narkosedatenblatt beschrieben, ablesen. Die Menge und Art der Volumentherapie wurde analog zu der intraoperativ durchgeführten Substitution schriftlich fixiert. Eine Applikation der Medikaments Dipidolor durch das zuständige medizinische Fachpersonal des Aufwachraums, welche in der Aufwachraumdokumentation notiert wurde, ist ebenfalls datentechnisch erfasst worden. Eine detaillierte Auflistung der erhobenen Parameter und deren Maßeinheiten aus dem Prämedikations-, dem Narkose- und dem Aufwachraumprotokoll befindet sich in der Tabelle 2.2.

Charakteristik	Parameter	Einheit
Präoperativ	Körpergewicht	kg
	Körpergröße	cm
	Lebensalter	Jahre
	ASA-Klassifikation	ja/nein
Vorerkrankungen	Herzerkrankung	ja/nein
	Nierenerkrankung	ja/nein
	Arterieller Hypertonus	ja/nein
	Diabetes Mellitus	ja/nein
Vormedikation	Kalziumantagonisten	ja/nein
	Acetylsalicylsäure	ja/nein
	Beta-Rezeptor-Antagonisten	ja/nein
	Diuretika	ja/nein
	AT1-Rezeptor-Antagonisten	ja/nein
	ACE-Hemmer	ja/nein
Intraoperativ	Operationszeit	Minute
	Blutverlust OP	ml
	Kristalloide OP	ml
	Kolloide OP	ml/kg
	Arterenol® OP	µg/kg/min
	Sufentaniol® OP	µg/kg/h
	Propofol® OP	mg/kg/h
	Novalgin® OP	mg/kg
Postoperativ	Aufwachraumzeit	Minute
	Kolloide Aufwachraum	ml/kg
	Kristalloide Aufwachraum	ml/kg
	Dipidolor® Aufwachraum	mg/kg
	Novalgin® Aufwachraum	mg/kg

Tab. 2.2 : Tabelle zur Veranschaulichung der aus dem Anästhesieprotokoll erhobenen Parameter und deren Maßeinheiten.

2.3 Durchführung der Anästhesien

2.3.1 Durchführung der Spinalanästhesie

In der Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bekamen die Patienten, an denen eine RRP durchgeführt werden sollte, regelhaft eine Spinalanästhesie zusätzlich zur TIVA. Falls sich Patienten im Vorhinein dagegen entschieden haben oder eine absolute Kontraindikation vorlag, wurde auf das Verfahren der Spinalanästhesie verzichtet.

Zur Durchführung der Spinalanästhesie musste der Patient eine sitzend nach ventral gekrümmte Körperhaltung einnehmen. Der Raum zwischen dem 3. und 4. Lendenwirbelkörper wurde identifiziert und im Anschluss an die Lokalanästhesie mit einer atraumatisch geschliffenen Spinalnadel (Pencil Point 26 G) penetriert. Die Mischung der Medikamente bestand aus 4 ml Carbostesin® 0,5% (Bupivacain, AstraZeneca, London, Großbritannien) und 5µg (entsprechen 1 ml) Sufentanil.(Janssen-Cilag GmbH, Neuss). In Abhängigkeit von der Körpergröße wurden durchschnittlich 2,8-3,5 ml dieser 0,4% Carbostesin®- und 1 µg/ml Sufentanil-Lösung in den Spinalkanal eingebracht.

2.3.2 Durchführung der total intravenösen Anästhesie

Im Zuge der Vorbereitung für die Operation wurde den Patienten, 15-30 mg Flurazepam (Dalmadorm®, Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) am Vorabend und 7,5-15 mg Midazolam (Dormicum®, Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) oral eine Stunde vor der Operation verabreicht. Die Narkose wurde in der Regel am Anfang der total intravenösen Anästhesie mit dem Opiat Sufentanil 0,4 µg/kg KG und dem Hypnotikum Propofol® (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg v.d.H.) 1,5-2 mg/kg KG eingeleitet. Über die gesamte Dauer der Operation ist eine kontinuierliche Gabe des Medikamentes Propofol® durch einen Perfusionsautomaten (Braun Perfusor Space, Fa. B. Braun Melsungen) realisiert worden. Nach der Einleitung wurde eine Beatmung der Patienten mit Hilfe einer Larynxmaske (LMA Supreme™, Fa. Teleflex, Limerick, Pennsylvania,

USA) in den Größen 4 bei unter 70 kg Körpergewicht bzw. Größe 5 bei über 70 kg Körpergewicht vorgenommen. Bei der TIVA fand, im Gegensatz zur unten beschriebenen balancierten Anästhesie, keine zusätzliche medikamentöse Relaxierung statt. Die Opioid- und Propofolmengen sind entsprechend dem Blutdruck, der Pulsfrequenz und der Anästhesietiefe adjustiert worden. Um die Beatmung sicherzustellen, wurde das System Primus Infinity Empowered (Fa. Dräger, Lübeck), mit einer Sauerstoffkonzentration von 40% und einem Atemzugvolumen von 6-8 ml/kg KG eingesetzt. Der Grad der Anästhesietiefe der Patienten wurde mit Hilfe des Bispectralindex ermittelt. Der mit Hilfe einer EEG-Messung erhobene Zielwert lag dabei zwischen 30 und 50, wobei die dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 liegen kann. Dazu diente das BIS-Gerät der Firma Aspect Medical System Inc. (Fa. Covidien, Dublin, Irland). Nach Beendigung der Operation, unter der Voraussetzung vorhandener Schutzreflexe sowie ausreichender Spontanatmung und entsprechender Vigilanz, sind die Atemhilfsmittel wieder entfernt worden. Während des Eingriffs sind unter anderem der Verbrauch von Propofol, Sufentanil und Volumenersatzmittel erhoben worden. Der Blutverlust, Operationszeit und Vitalparameter wurden ebenfalls dokumentiert. Im Anschluss an die RRP sind die Patienten in der Regel im Aufwachraum überwacht worden.

2.3.3 Durchführung der balancierten Anästhesie

Auch hier haben am Vorabend alle Personen eine Prämedikation mit 15-30 mg Flurazepam (Dalmadorm®, Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) erhalten. Am Operationstag sind, zusätzlich präoperativ, 7,5-15 mg Midazolam (Dormicum®, Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) an die Patienten verabreicht worden.

Die Narkose wurde am Anfang der balancierten Anästhesie regelhaft mit dem Opiat Sufentanil 0,4 µg/kg KG und dem Hypnotikum Propofol® (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg v.d.H.) 1,5-2 mg/kg KG eingeleitet. In der Regel sind zusätzlich 0,3mg/kg KG des Relaxants Esmeron® (Esmeron®, Organon, Oberschleißheim) appliziert worden mit nachfolgender sofortiger Intubation. Zur Aufrechterhaltung der Narkose ist eine Beimengung von 0,7-1,3 MAC

Sevofluran zur Atemluft hinzugegeben worden. Wobei MAC die Minimale Alveoläre Konzentration des entsprechenden Stoffes wiedergibt. Mit intravenösen Bolusgaben von 0,1-0,5 µg/kg Sufentanil und 0,075-0,15 mg/kg Esmeron® (Esmeron®, Fa. Organon, Oberschleißheim) wurde die balancierte Anästhesie zusätzlich je nach Bedarf ergänzt.

2.4 Methode der radikalen retropubischen Prostatektomie

Zu Operationsbeginn wurde ein Katheter durch die Harnröhre vorgeschoben, da sich die Präparation der Prostata dadurch erleichterte. Der durchzuführende Hautschnitt erstreckte sich vom Oberrand der Symphyse bis zum Unterrand des Bauchnabels. Diesem Arbeitsschritt folgte die Durchtrennung der *Linea Alba*, mit anschließender lateraler Verdrängung der Rektusmuskulatur. Im Vordergrund des operativen Vorgehens lagen die Entfernung der pelvinen Lymphknoten sowie der lymphatischen Gefäßstationen an den A. Iliaca externa im Bereich der Obturatoriuslogen. Nach der Darstellung der Prostata-Vorder- und Seitenfläche ist der Blasen Hals eröffnet worden. Der transurethrale Katheter wurde nun nach ventral-oben gezogen mit Darstellung des Übergangs der Prostata zum Blasen Hals im *Trigonum vesicae*. Im retrovesikalen Raum ließen sich im Anschluss die Ductus Deferentes darstellen und die seitlich davon gelegenen *Glandulae Vesicales* freipräparieren. Das Entfernen der Prostata und der Samenblase erfolgte als gesamtes Präparat. Das Operationsresektat wurde zu diesem Zeitpunkt nach ventral gezogen, um nach Inzision der Denovillierschen Faszie von der Rektumvorderwand gelöst zu werden. Eine Protektion des Wahlschen-Gefäßbündels, das seitlich der Prostata verläuft, gelang durch eine Präparationstechnik nahe der Kapsel. Dies ist vor allem angezeigt, um bei kapselbegrenztem Tumorwachstum eine postoperative erektile Funktion zu bewahren. Nach weiterer deszendierender Präparation sowie der operativen Freilegung der Urethra und des Apex prostatae musste nun der *Plexus Santorini* abgesetzt werden. Dieses Venengeflecht ist, unter Verzicht der Elektrokauterisierung, mit Durchstichnähten unterbunden worden. Nach dem Durchtrennen der Harnröhre

und dem *Apex* der Vorsteherdrüse wurden Nähte zur Reanostomosierung an den Stumpf der *Urethra* vorgelegt. Der Erhalt des Blasenhalses war nicht in jedem Fall möglich und im Besonderen abhängig von der Tumorausdehnung. Im Anschluss an das Einlegen eines neuen 3-Wege-Spülkatheters begann die Reanastomosierung der Blase mit dem Blasenhals mit anschließendem Wundverschluss.

2.5 Statistische Auswertung der Daten

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm Sigmaplot (Fa. Systat, San José, Kalifornien, USA) verwendet. Die Daten wurden mit Hilfe von Box-Plot-Diagrammen graphisch dargestellt. Die Balken in den Boxen stellen den Medianwert der jeweiligen Parameter dar. Der Interquartilsabstand ist die Höhe der Box (25-75%; IQR). Die *Whisker* sind der Abstand der Daten innerhalb der 10. und 90. Perzentile (10-90%; IQR). In Form von Kreisen erfolgte die Visualisierung der Messwerte außerhalb der 10. und 90. Perzentile. Die Varianzanalyse wurde unter Zuhilfenahme des Kruskal-Wallis-Tests mit zwei Freiheitsgraden durchgeführt. Als signifikant wurden Werte mit $P \leq 0,05$ eingestuft. Die isolierten Gruppen, welche sich unterschieden, wurden einer paarweisen Multi-Vergleichs-Prozedur (Dunn-Methode) unterzogen.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

Aus den Narkoseprotokollen sind verschiedene biometrische Daten erhoben und verglichen worden. Eine detaillierte Abbildung dieser Parameter findet sich in Tabelle 3.1 wieder.

Die Patienten der Gruppe ohne SPA mit balancierter Anästhesie weisen signifikant das höchste Alter auf. Das Alter der Patienten ohne rückenmarksnahe Analgesie mit balancierter Narkose beträgt im Median 67 Jahre (25. Perzentil 62 Jahre, 75. Perzentil 71 Jahre). Die Gruppe der total intravenösen Anästhesie ohne zusätzliche regionale Schmerzausschaltung hat ein medianes Alter von 68 Jahren (25. Perzentil 62 Jahre, 75. Perzentil 71 Jahre). Ein medianes Alter von 64 Jahren liegt in der Gruppe der Prostatektomien mit Spinalanästhesie vor (25. Perzentil 59 Jahre, 75. Perzentil 70 Jahre).

Die Angaben zum Körpergewicht unterscheiden sich auch signifikant voneinander ($P=0,001$). Die Patienten mit balancierter Anästhesie haben im Median das größte Körpergewicht (88 kg, 25. Perzentil 81 kg, 75. Perzentil 97 kg) im Gegensatz zur TIVA-Gruppe (85 kg, 25. Perzentil 78 kg, 75. Perzentil 91 kg) und der SPA+TIVA-Gruppe (83 kg, 25. Perzentil 76 kg, 75. Perzentil 90 kg). Der Body-Mass-Index (BMI) der balancierten Anästhesie ist im Median signifikant am höchsten (27; 25. Perzentil 25, 75. Perzentil 29; $P=0,022$). Der Body-Mass-Index der TIVA-Patienten (26; 25. Perzentil 25, 75. Perzentil 29) und der TIVA+SPA-Patienten (26; 25. Perzentil 24, 75. Perzentil 28) unterschieden sich nicht signifikant.

Die Körpergröße ist mit Hilfe des Interquartilabstandes und des Medianwertes angegeben. Diese weisen keinen signifikanten Unterschied auf.

Ein Parameter zur Beurteilung der relevanten Vorerkrankungen ist die Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA). Die beiden Gruppen der intravenösen Narkotika weisen im Median die ASA-Klasse 2 auf (TIVA: 25. Perzentil 2, 75. Perzentil 3 vs. TIVA+SPA: 25. Perzentil 2, 75. Perzentil 2). Innerhalb der balancierten Anästhesie beträgt der Median ASA-

Klasse 3 (25. Perzentil 2, 75. Perzentil 3) und ist damit signifikant höher als in den beiden TIVA-Gruppen ($P \leq 0,001$).

Die relevanten Vorerkrankungen sind in Tabelle 3.2. im Detail wiedergegeben. In die Darstellung gehen die Parameter Hypertonus, Diabetes Mellitus, Nierenerkrankungen, Herzerkrankungen und sonstige Erkrankungen ein. Die Patienten der Gruppe der balancierten Anästhesie haben mehr Vorerkrankungen als die Patienten der beiden Vergleichsgruppen. Der arterielle Hypertonus (67% balanciert, 47% TIVA, 39% TIVA+SPA), der Diabetes Mellitus (13% balanciert, 8% TIVA, 6% TIVA+SPA), die Nierenerkrankungen (6% balanciert, 2% TIVA, 5% TIVA+SPA) und die Herzerkrankungen (51% balanciert, 30% TIVA, 15% TIVA+SPA) treten häufiger in der Gruppe der balancierten Anästhesie auf. Eine Ausnahme bildet die Anzahl der sonstigen Erkrankungen (z.B. Schilddrüsen-, Leber- oder muskuläre Erkrankungen), die bei den Patienten der TIVA-Gruppe am häufigsten registriert wurde (15% balanciert, 24% TIVA, 16% TIVA+SPA).

Die Daten der präoperativen Dauermedikation sind in Tabelle 3.3. wiedergegeben. Erfasst werden die Medikamentengruppen der Kalziumantagonisten, Beta-Rezeptor-Antagonisten, AT1-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmer, Diuretika, Acetylsalicylsäure und sonstige Medikamente. Die Patienten der Gruppe der balancierten Anästhesie haben mehr Dauermedikation als die Patienten der beiden Vergleichsgruppen. Die Kalziumantagonisten (17% balanciert, 12% TIVA, 7% TIVA+SPA), die Acetylsalicylsäure (33% balanciert, 16% TIVA, 11% TIVA+SPA), die Beta-Rezeptor-Antagonisten (42% balanciert, 30% TIVA, 19% TIVA+SPA), die Diuretika (21% balanciert, 12% TIVA, 10% TIVA+SPA), die AT1-Rezeptor-Antagonisten (23% balanciert, 19% TIVA, 11% TIVA+SPA) und die ACE-Hemmer (31% balanciert, 10% TIVA, 17% TIVA+SPA) werden häufiger in der Gruppe der balancierten Anästhesie eingenommen. Eine Ausnahme bildet die Anzahl der sonstigen Medikamente (z.B. Psychopharmaka, Immunmodulatoren, Chemotherapeutika). Diese ist bei den Patienten der TIVA-Gruppe und der Gruppe der balancierten Anästhesie gleich groß (20% balanciert, 20% TIVA, 11% TIVA+SPA).

	Median (25. 75. Perzentil)			P
	SPA+TIVA	TIVA	Balanciert	
Alter (Jahre)	64 (59, 70)	68 (62, 71)*	67 (62, 71)*	≤ 0,001
Größe (cm)	178 (173, 183)	179 (175, 183)	180 (175, 185)	0,087
Gewicht (kg)	83 (76, 90)	85 (78, 91)	88 (81, 97)*	0,001
BMI (kg/cm ²)	26 (24, 28)	26 (25, 29)	27 (25, 29)	0,022
ASA	2 (2, 2)	2 (2, 3)	3 (2, 3)*	≤ 0,001

Tab. 3.1: Tabelle zur Darstellung der Median-Werte sowie dem 25. und 75. Perzentil der Parameter des Alters, des Gewichts, des BMI, der Körpergröße und der ASA-Klassifikation.
* Parameter mit $P \leq 0,05$. Signifikanztest mit Kruskal-Wallis und paarweiser Vergleich nach Dunnett.

Erkrankungen	SPA+TIVA (%)	TIVA (%)	Balanciert (%)
Hypertonus	40	47	67
Diabetes Mellitus	6	8	13
Nierenerkrankungen	5	2	6
Herzerkrankungen	15	30	51
sonstige Erkrankungen	16	24	15

Tab. 3.2: Tabelle zur Darstellung der vorbestehenden relevanten Vorerkrankungen in den drei Patientengruppen in Prozent.

Medikamentenklasse	SPA+TIVA (%)	TIVA (%)	Balanciert (%)
Kalziumantagonisten	7	12	17
Acetylsalicylsäure	11	16	33
Beta-Rezeptor-Antagonisten	19	30	42
Diuretika	10	12	21
AT1-Rezeptor-Antagonisten	11	19	23
ACE-Hemmer	16	10	31
sonstige Medikamente	11	20	20

Tab. 3.3: Tabelle zur Darstellung der Dauermedikation der Patienten in den drei Patientengruppen in Prozent.

3.2 Erhebung der Operationsdauer

Abbildung 3.2 zeigt die graphische Darstellung der Operationsdauer im Vergleich. Der Medianwert der balancierten Narkose beträgt 185 min, der der TIVA+SPA 190 min und der der total intravenösen Anästhesie ohne SPA 185 min. Beim Vergleich der Operationsdauer zwischen den Gruppen ist kein signifikanter Unterschied vorhanden ($P=0,874$).

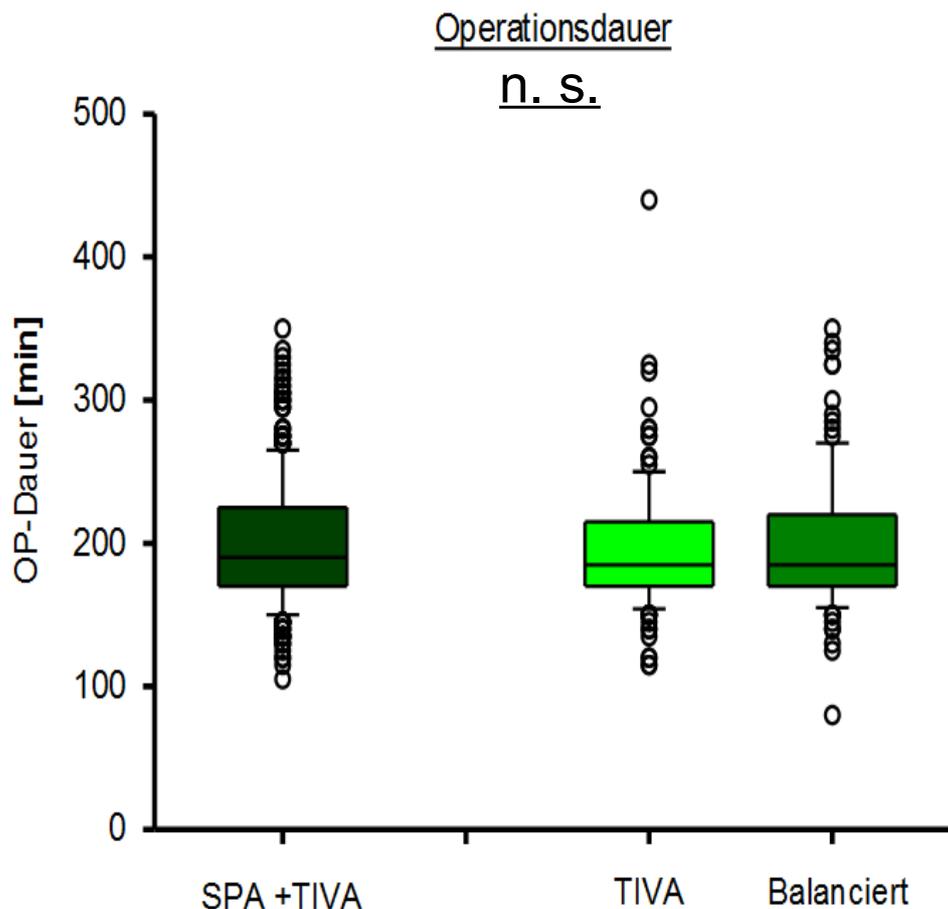


Abb. 3.2: Box-Plot-Diagramm zum Vergleich der Operationsdauer der RRP zwischen der TIVA mit SPA [n=353], der TIVA ohne SPA [n=147] und der balancierten Anästhesie ohne SPA [n=115]. Der **Balken** ist der Median in den *Box-Plots*; Die **Höhe der Box** ist der Interquartilsabstand [25-75%; IQR]. Die **Whisker** sind der Abstand der Daten innerhalb der 10. und 90. Perzentile [10-90%; IQR]. Die **Kreise** sind Daten Außerhalb der 10. und 90. Perzentile. Signifikanztest mit Kruskal-Wallis und paarweiser Vergleich nach Dunnett [n.s.: *non signifikant*]

3.3 Erhebung des Blutverlustes

Abbildung 3.3 zeigt die graphische Darstellung des Blutverlustes im Vergleich. Der Vergleich des Blutverlustes zwischen den drei Narkosegruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied ($P=0,512$). Der Median der TIVA mit SPA beträgt 900 ml, der der TIVA ohne SPA 1000 ml und der der balancierten Narkose ohne SPA 1000 ml.

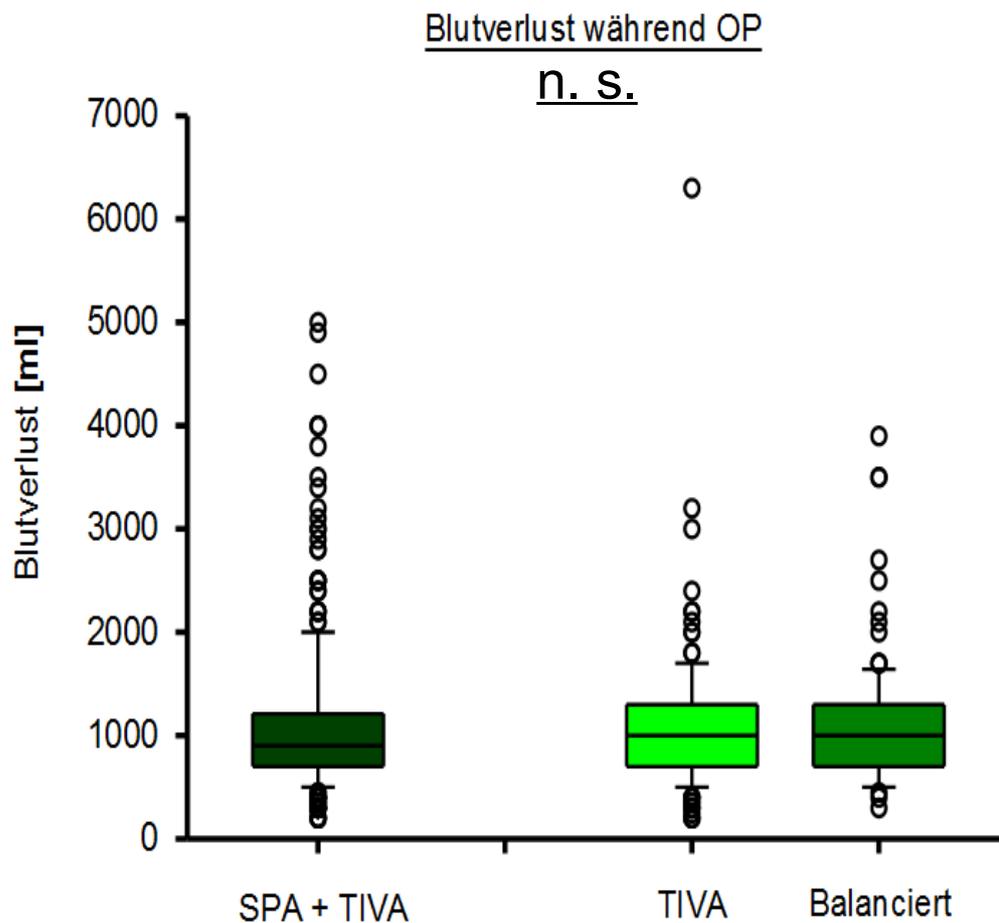


Abb. 3.3: Box-Plot-Diagramm zum Vergleich des Blutverlustes der RRP zwischen der TIVA mit SPA, der TIVA ohne SPA und der balancierten Anästhesie ohne SPA. Signifikanztest mit Kruskal-Wallis und paarweiser Vergleich nach Dunnett [n.s.: *non significant*]. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2 beschrieben.

3.4 Erhebung des Infusionsvolumens

Abbildung 3.4.0 stellt das gesamte Infusionsvolumen im Aufwachraum und während der OP dar. Jede Gruppe weist im Median einen Wert von 4000 ml Gesamtvolumen auf. Die Varianzanalyse ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Untersuchungsgruppen ($P=0,068$).

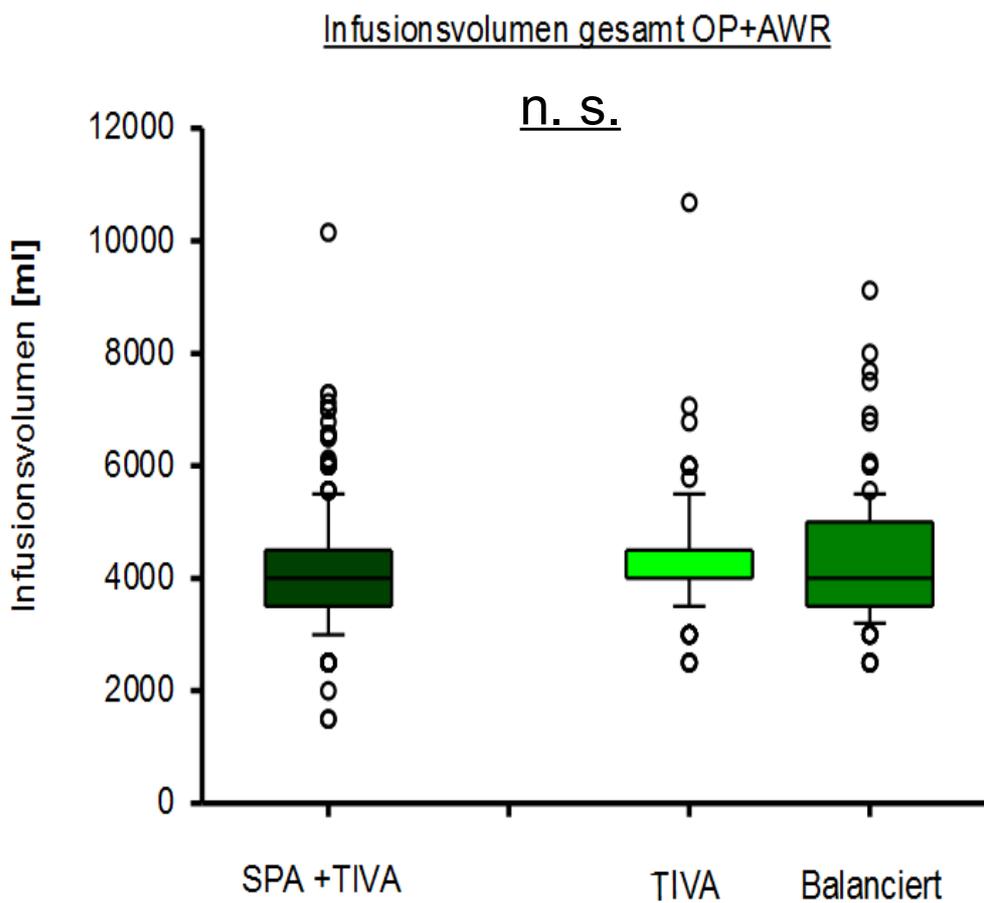


Abb. 3.4.0: Box-Plot-Diagramm zum Vergleich des Infusionsvolumens der RRP zwischen der TIVA mit SPA, der TIVA ohne SPA und der balancierten Anästhesie ohne SPA. Signifikanztest mit Kruskal-Wallis und paarweiser Vergleich nach Dunnett [n.s.: *non signifikant*]. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2 beschrieben.

Abbildung 3.4.1 zeigt das Infusionsvolumen der Hydroxyethylstärke (6% 130/0,4) in ml während der Operation und des Aufwachraumaufenthaltes. Der Median-Wert aller drei Gruppen beträgt 1000 ml. Es ist kein signifikanter Unterschied vorhanden (P=0,136).

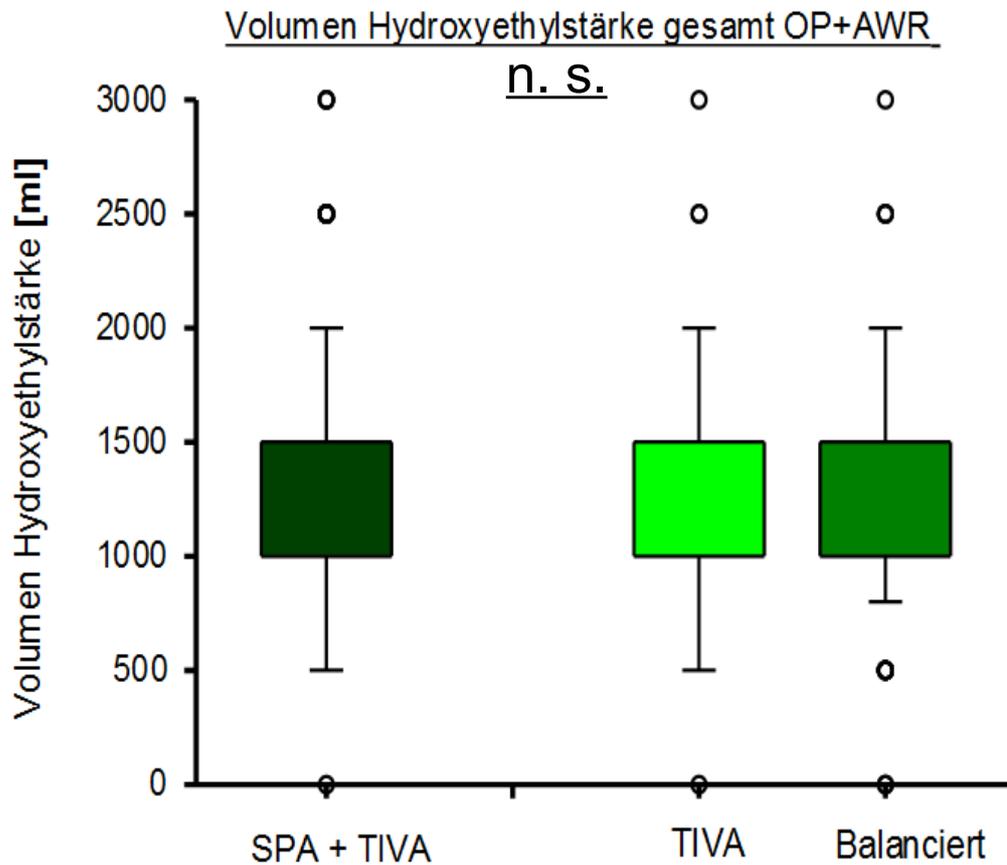


Abb. 3.4.1: Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der infundierten HES-Lösungen [ml] bei der RRP zwischen der TIVA mit und ohne SPA sowie der der balancierten Anästhesie ohne SPA. Signifikanztest mit Kruskal-Wallis und paarweiser Vergleich nach Dunnett [n.s.: *non signifikant*]. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2. beschrieben.

Abbildung 3.4.2 veranschaulicht die Dosis an HES (6% 130/0,4) in ml/kg KG. Der Median beträgt in der SPA+TIVA-Gruppe 12,5 ml/kg KG, in der TIVA ohne Spinalanästhesie-Gruppe 12,5 ml/kg KG und in der balancierten Narkose-Gruppe 12,6 ml/kg KG. Kein signifikanter Unterschied vorhanden für die Dosis in ml/kg KG ($P=0,946$).

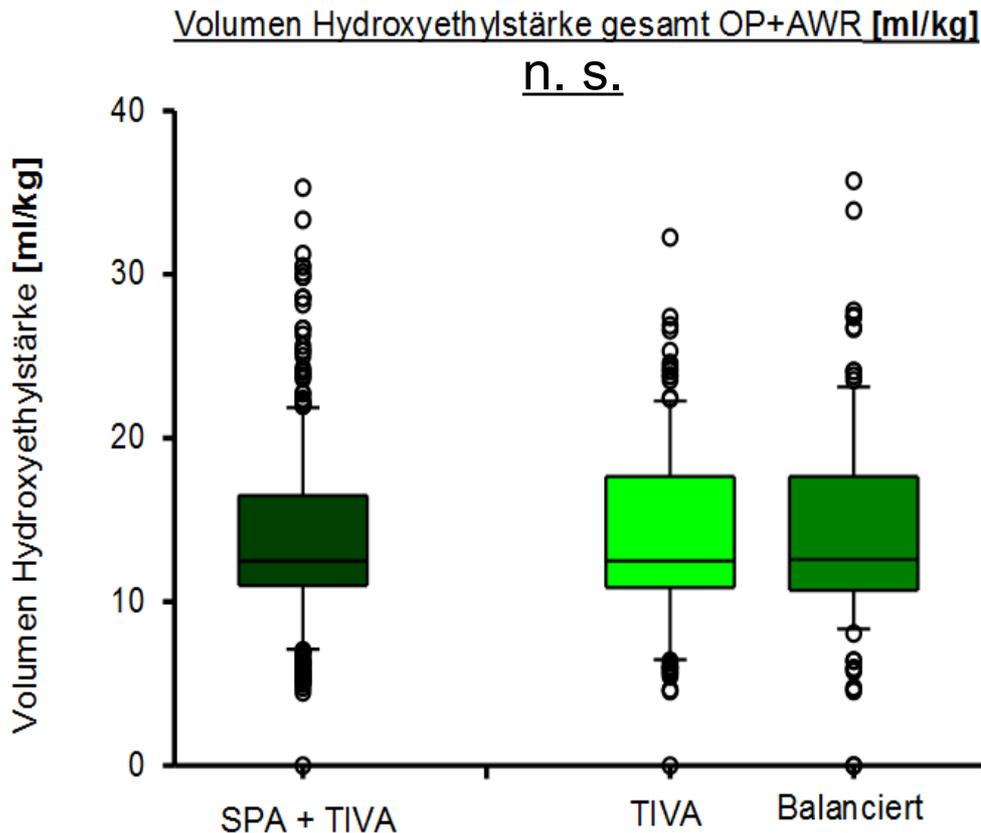


Abb. 3.4.2: Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der infundierten HES-Lösungen [ml/kg KG] bei der RRP zwischen der TIVA mit und ohne SPA sowie der der balancierten Anästhesie ohne SPA. Signifikanztest mit Kruskal-Wallis und paarweiser Vergleich nach Dunnett [n.s.: *non significant*]. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2. beschrieben.

3.5 Ergebnis der Noradrenalindosierung

Abbildung 3.5 stellt die Dosis an verabreichtem Noradrenalin durch ein Box-Plot-Diagramm dar. Die Noradrenalindosierung ist in der Gruppe der balancierten Anästhesie ohne SPA signifikant höher als bei den Gruppen der TIVA mit und ohne SPA ($P \leq 0,001$). Der Medianwert der Noradrenalindosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ beträgt für die TIVA+SPA 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, für die TIVA ohne SPA 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und 0,07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ für die balancierte Anästhesie ohne SPA.

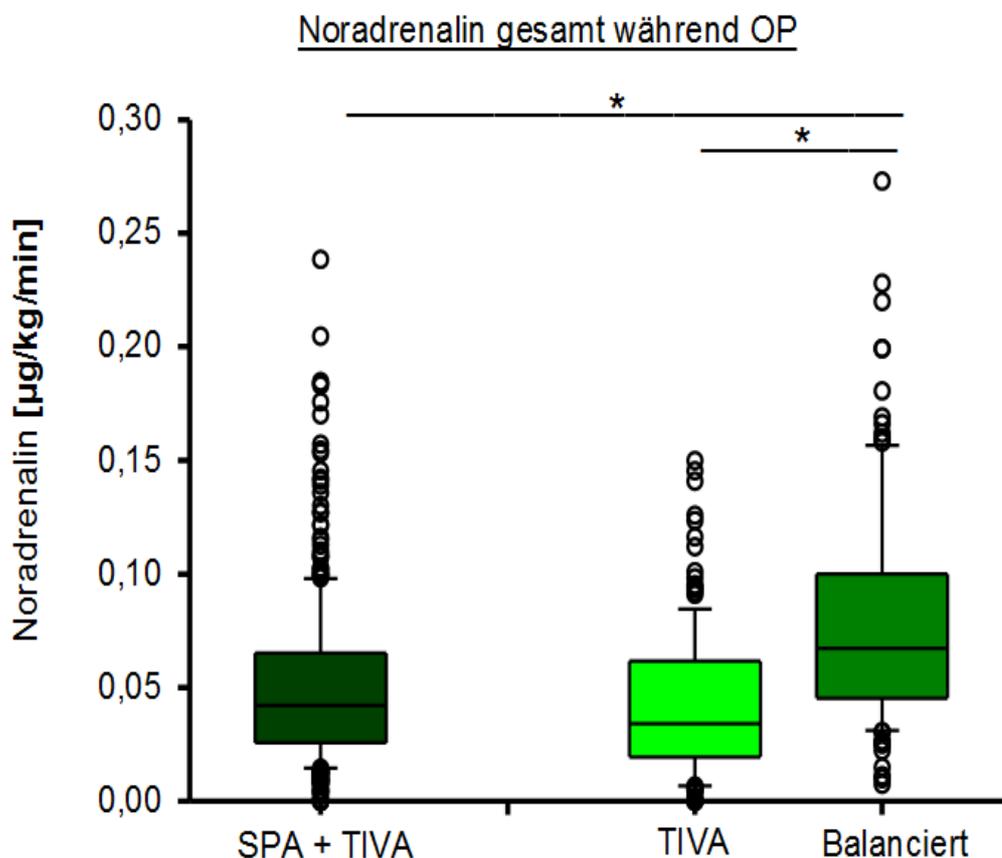


Abb. 3.5: Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der applizierten Noradrenalindosierung. Verglichen wird bei der RRP zwischen der TIVA mit und ohne SPA sowie der der balancierten Anästhesie ohne SPA. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2. beschrieben. * $P \leq 0,001$ nach Kruskal-Wallis-Test.

3.6 Ergebnis der Sufentanildosierung

Abbildung 3.6.0 stellt die während der OP applizierte Gesamtdosis Sufentanil durch ein Box-Plot-Diagramm in μg dar. Die absolute Menge an Sufentanil zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der TIVA+SPA versus TIVA sowie zwischen der TIVA+SPA versus balancierter Anästhesie ($P \leq 0,001$). In der TIVA+SPA-Gruppe wurde im Median 40 μg verabreicht. Die beiden Kollektive ohne Spinalanästhesie bekamen im Median 80 μg (TIVA) und 85 μg (balanciert) Sufentanil.

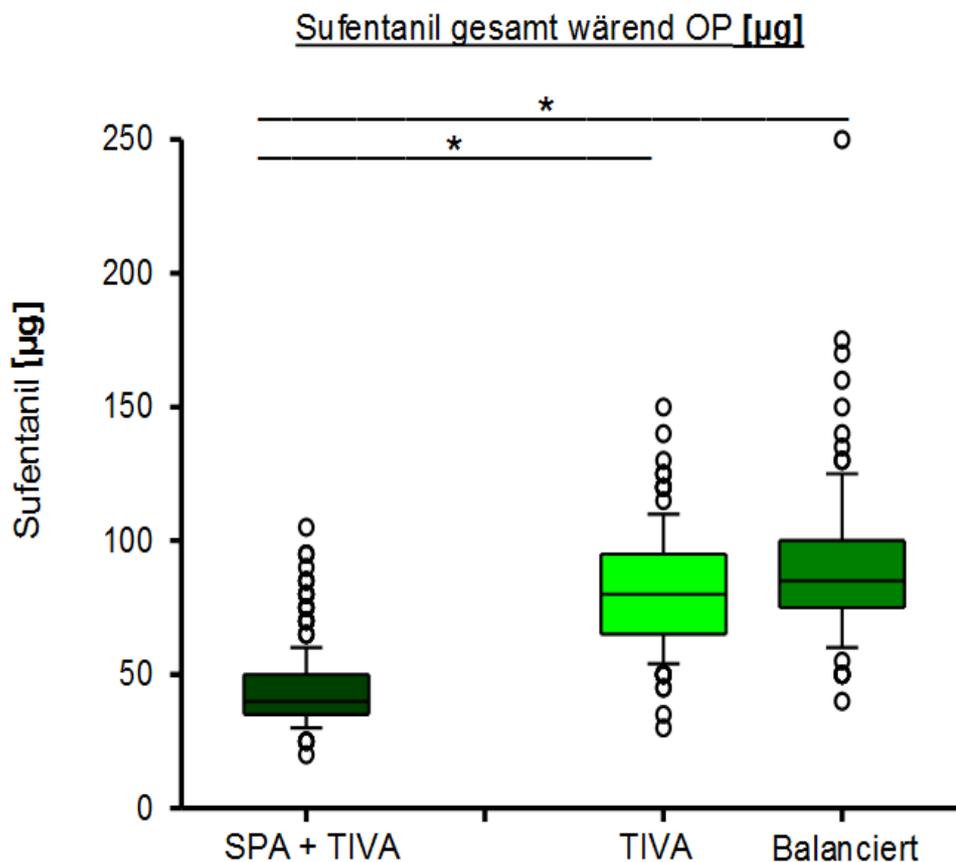


Abb. 3.6.0: Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der Sufentanildosis. Verglichen wurde, bei der RRP, zwischen der TIVA mit und ohne Spinalanästhesie sowie der der balancierten Anästhesie ohne Spinalanästhesie. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2. beschrieben. * $P \leq 0,001$ nach Kruskal-Wallis-Test.

Abbildung 3.6.1 stellt die applizierte Dosis Sufentanil in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ in einem Box-Plot-Diagramm dar. Hinsichtlich der intraoperativen Sufentanildosis, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der TIVA+SPA-Gruppe und den beiden Gruppen ohne Spinalanästhesie ($P \leq 0,001$). In der TIVA+SPA-Gruppe wurde im Median $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ Sufentanil verabreicht. Die beiden Kollektive ohne Spinalanästhesie erhielten im Median jeweils $0,29 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (TIVA) und $0,31 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (balanciert).

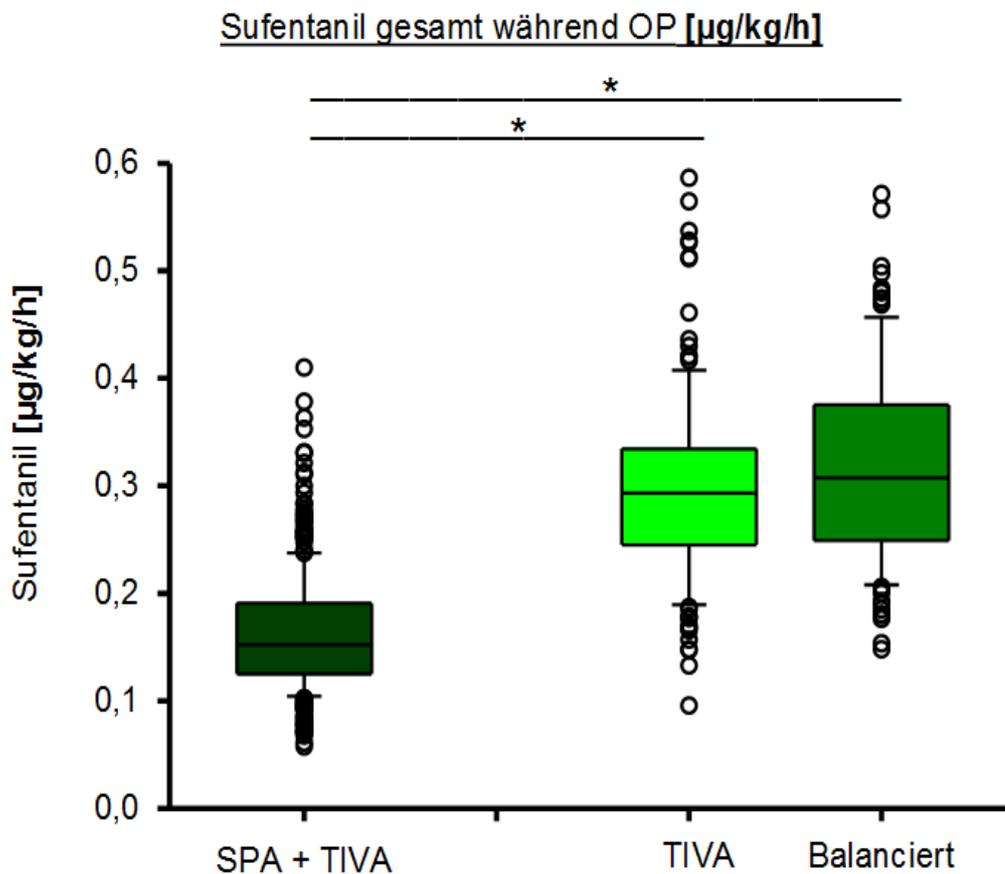


Abb. 3.6.1: Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der Sufentanildosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Verglichen wurde zwischen den Gruppen der TIVA mit und ohne Spinalanästhesie sowie der Gruppe der balancierten Anästhesie ohne SPA. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2. beschrieben. * $P \leq 0,001$ nach Kruskal-Wallis-Test.

3.7 Piriramiddosierung im Aufwachraum

Darstellung der Piriramiddosis im Aufwachraum mit einem Box-Plot-Diagramm. Die applizierte Piriramiddosis im AWR unterscheidet sich nicht signifikant ($P=0,642$). Der Medianwert der TIVA+SPA-Gruppe beträgt 0,064 mg/kg KG, der der TIVA ohne SPA-Gruppe 0,0543 mg/kg KG und der der Gruppe mit balancierter Anästhesie 0,0798 mg/kg KG.

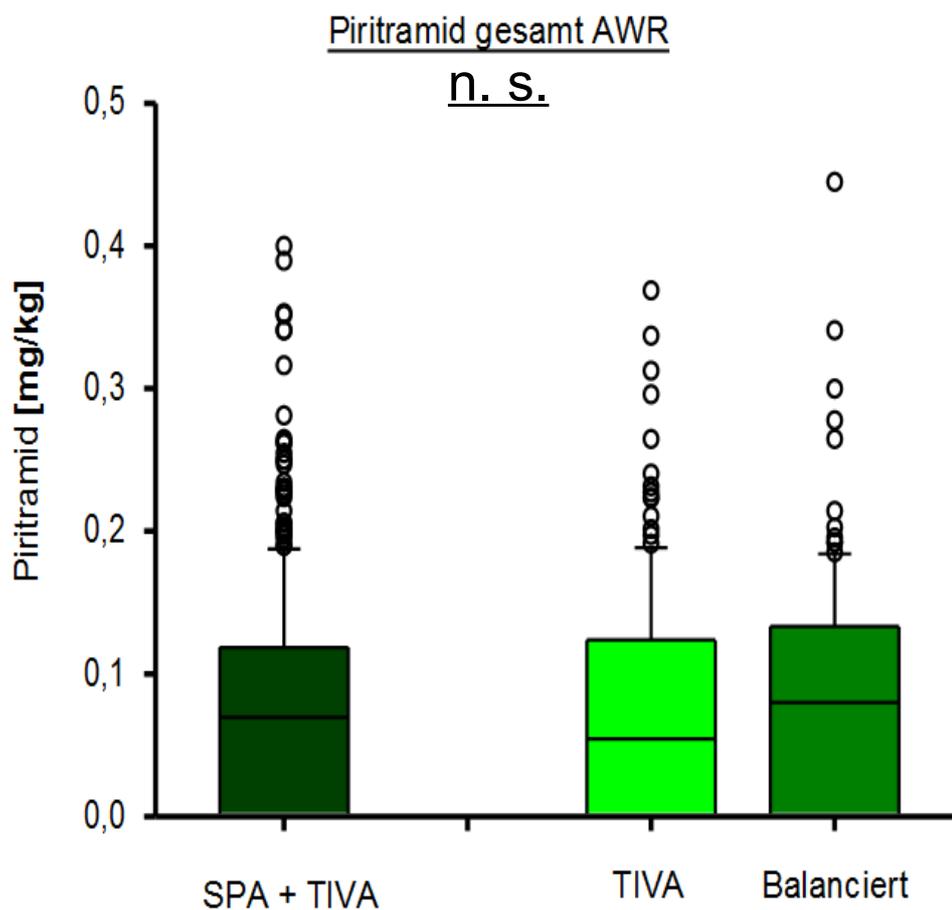


Abb. 3.7: Box-Plot-Diagramm zwecks Visualisierung der applizierten Piriramiddosis in µg/kg. Verglichen wurde zwischen den Gruppen der TIVA mit und ohne SPA sowie Gruppe der balancierten Anästhesie ohne SPA. Signifikanztest mit Kruskal-Wallis und paarweiser Vergleich nach Dunnett [n.s.: *non signifikant*]. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2. beschrieben.

3.8 Metamizoldosis während und nach der Operation

Verabreichte Metamizoldosis mit Hilfe eines Box-Plot-Diagramms. Die Dosis des Medikaments Metamizol unterscheidet sich nicht signifikant ($P=0,210$). Der Medianwert der TIVA+SPA-Gruppe beträgt 12,5 mg/kg KG. Die Patienten der TIVA-Gruppe zeigen eine Metamizoldosis im Median von 12,2 mg/kg KG. In der Gruppe der balancierten Anästhesie beträgt der Median 11,8 mg/kg KG.

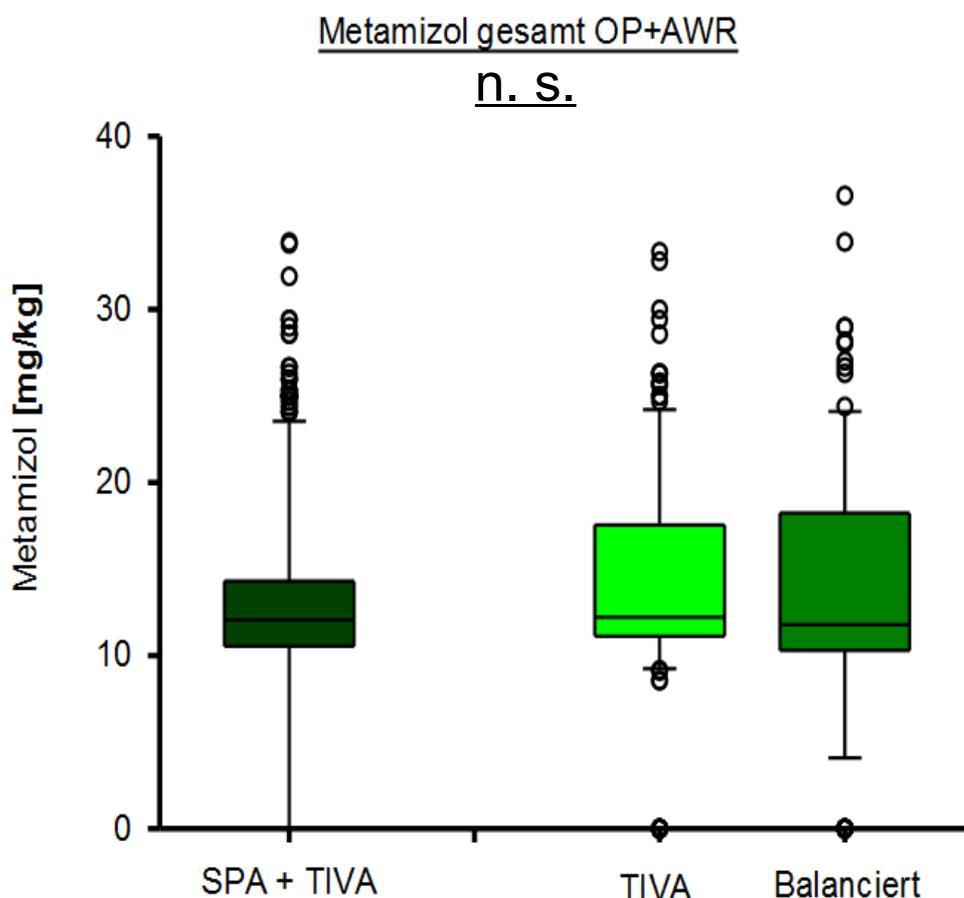


Abb. 3.8: Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der applizierten Metamizoldosierung in mg/kg KG. Verglichen wurde zwischen den Gruppen der TIVA mit und ohne Spinalanästhesie sowie der Gruppe der balancierten Anästhesie ohne Spinalanästhesie. Signifikanztest mit Kruskal-Wallis und paarweiser Vergleich nach Dunnett [n.s.: *non signifikant*]. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2. beschrieben.

3.9 Ergebnis der Aufenthaltsdauer im Aufwachraum

Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der Aufenthaltsdauer im Aufwachraum. Diese ist für die TIVA+SPA-Gruppe signifikant kürzer als die der anderen zwei Gruppen ohne SPA ($P \leq 0,001$). Die Medianwerte der TIVA+SPA betragen 135 min vs. 150 min für die TIVA ohne SPA. Die Verweildauer im AWR für die balancierte Anästhesie ohne SPA beträgt im Median 150 min.

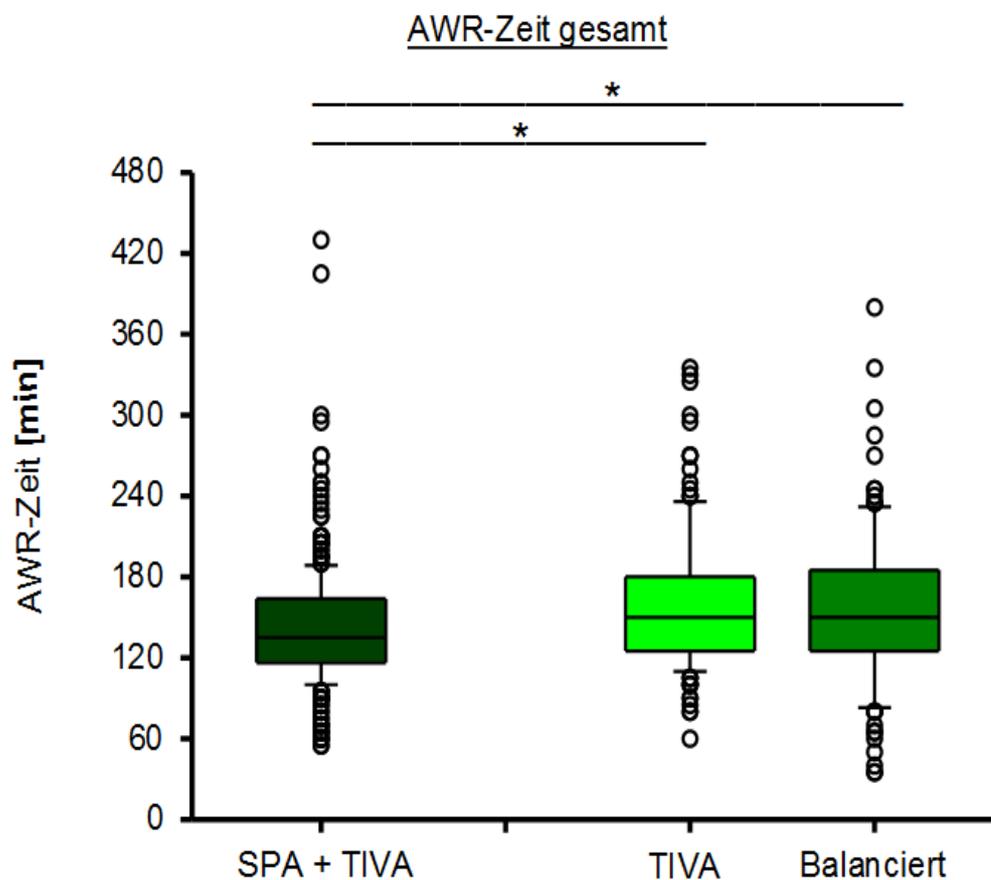


Abb. 3.9: Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der Aufwachraumzeit in Minuten. Verglichen wurde zwischen den Gruppen der TIVA mit und ohne Spinalanästhesie sowie der Gruppe der balancierten Anästhesie ohne Spinalanästhesie. Gleiche Box-Plot-Darstellung wie in Abbildung 3.2. beschrieben. * $P \leq 0,001$ nach Kruskal-Wallis-Test.

4. Diskussion

Das Ziel dieser Untersuchung ist es herauszufinden, ob die Spinalanästhesie in Kombination mit der total intravenösen Anästhesie bei der radikalen retropubischen Prostatektomie in Bezug auf bestimmte Qualitätsmerkmale Vorteile hat. Diese Qualitätsmerkmale sind die Operationszeit, der Blutverlust und der Bedarf an Noradrenalin. Des Weiteren werden der Bedarf an Volumenersatzmitteln während der OP sowie der Schmerzmittelbedarf intraoperativ und im Aufwachraum mit der Aufwachraumzeit verglichen. Die Arbeitshypothese dieser Studie ist, dass eine Kombination von TIVA und SPA keine Vorteile gegenüber einem Anästhesieverfahren ohne SPA zeigt. Die wesentlichen Resultate dieser Untersuchung sind, dass die Aufwachraumzeit und die Sufentanildosierung bei der SPA+TIVA-Gruppe im Median um 15 Minuten verkürzt bzw. im Median um 0,14-0,16 µg/kg/h verringert sind. Um diese Ergebnisse richtig zu bewerten, bedarf es einer ausführlichen Diskussion.

4.1. Diskussion der Methodik

4.1.1 Diskussion der Qualitätsparameter

In dieser hier vorliegenden retrospektiven Untersuchung zu Anästhesieverfahren bei der RRP wurden verschiedene Qualitätsmerkmale verglichen. Wir untersuchten die Operationsdauer, den Blutverlust und das Infusionsvolumen. Des Weiteren wurden die intraoperativen Dosierungen von HES, Noradrenalin, Sufentanil, Metamizol sowie die postoperative Dosierung von Piritramid erhoben. Die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum war ein weiteres wichtiges Qualitätskriterium, das es zu untersuchen galt.

In der Literatur wurden verschiedene Qualitätsmerkmale zum Vergleich der Anästhesieverfahren bei der RRP verwendet. Die Parameter des Blutverlustes und des Infusionsvolumens wurden auch von Salonia und Mitarbeitern in zwei Untersuchungen zur RRP aus dem Jahr 2006 und 2004 verglichen (Salonia et al. 2006; Salonia et al. 2004). Zur Errechnung des Blutverlustes wurden in diesen Arbeiten die präoperative und die unmittelbar postoperative

Hämoglobinkonzentration sowie der Hämatokrit und die infundierte Menge an Bluttransfusionen gemessen. Ziel war es, den Blutverlust mittels mathematischer Algorithmen erheben zu können. Die Arbeitsgruppe um Tikuišis nutzte eine ähnliche Methodik zur Feststellung des Blutverlustes (Tikuišis et al. 2009). Shir und Mitarbeiter verwendeten zusätzlich sogar die Menge an Blut in operativ genutzten Kompressen und Tüchern (Shir et al. 1995). Diese Errechnung des Blutverlustes ist genauer als die von uns verwendete Dokumentation im Anästhesieprotokoll und war auf Grund des prospektiven Studiendesigns möglich. Wong und Mitarbeiter machten auf die Limitation des retrospektiven Auswertens von bereits vorhandenen Daten des Narkoseprotokolls in Puncto Blutverlust aufmerksam (Wong et al. 2007). Allerdings zeigten die Autoren auch, dass retrospektive Untersuchungen zu dieser Thematik nicht weniger valide sein müssen. Die Algorithmen mit Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Transfusionsvolumen bleiben genau genommen eine Erhebung des Blutverlustes anhand indirekter Parameter. Die direkte technische Messung ist äußerst schwierig umzusetzen. Die Erfahrungen der in der Martini-Klinik tätigen Ärzte und das standardisierte Vorgehen bei der RRP-Anästhesie ist in dem Maße verlässlich, dass von einer für unsere Untersuchung guten Genauigkeit für die Dokumentation des Blutverlustes auszugehen ist. Für die Wahl des Anästhesieverfahrens ist die hämodynamische Stabilität von Bedeutung. Die von uns zusätzlich erhobenen Daten der Infusionsvolumina und der Noradrenalinindosierung während der Operation machen trotz des retrospektiven Studiendesigns einen Vergleich der hämodynamischen Stabilität zwischen den Patientengruppen möglich. Auch andere Autoren analysierten zusätzlich die intraoperative Dosierung vaskulotroper Medikamente (Shir et al. 1995). Die von uns untersuchten Qualitätsmerkmale des dokumentierten Blutverlustes, des Infusionsvolumens und der Noradrenalinindosierung sind adäquate Mittel, um verschiedene Anästhesieverfahren gegenüberstellen zu können. In der hier vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung wurde des Weiteren die Operationszeit betrachtet. Diese hängt nicht nur von der Erfahrung der Operateure sowie der Art der Operation ab sondern auch von der „Qualität“ der Narkose. Auch andere

Autoren haben die OP-Zeit bei den Anästhesieverfahren der RRP verglichen (Biki et al. 2008; Shir et al. 1995; Wong et al. 2007). Ein weiteres Qualitätsmerkmal, das auch von weiteren Arbeitsgruppen verwendet wurde, ist die intraoperative Opioiddosierung (Wuethrich et al. 2010). Wir untersuchten dieses Kriterium, da die zusätzliche Verwendung einer rückenmarksnahen Anästhesie im Vergleich zur alleinigen Allgemeinanästhesie eine Veränderung der intraoperativen Opioidgabe bewirken kann. Wuethrich und Mitarbeiter nutzten das Analgetikum Fentanyl anstatt Sufentanil (Wuethrich et al. 2010).

Wie in dieser hier vorliegenden Arbeit haben auch die Autoren um Salonia aus den Jahren 2004 und 2006 die Aufwachraumdauer verglichen (Salonia et al. 2006; Salonia et al. 2004). Allerdings wurden zusätzlich ein Schmerzscore, die arterielle Sauerstoffsättigung und ein Sedationsscore im Aufwachraum aufgezeichnet. Dies war auf Grund des prospektiven Studiendesigns der beiden Arbeiten möglich. Auch wir wollten eine Aussage zum postoperativen Schmerzempfinden retrospektiv treffen können. Daher arbeiteten wir in dieser Studie zusätzlich die Dosierung der Schmerzmedikamente Piritramid und Metamizol heraus. Auch in der Literatur zeigt sich, dass der Vergleich von Analgetikadosierungen im Aufwachraum ein probates Mittel ist, um einen postoperativen Schmerzvergleich von verschiedenen Anästhesieformen durchzuführen zu können (Juckenhöfel et al. 1999). Ziel war es schließlich, eine Aussage retrospektiv zum postoperativen Schmerzempfinden treffen zu können ohne zusätzliche Studienprotokolle und Score-Erhebungen. Daher sind die Dosierungen von Metamizol und Piritramid adäquate indirekte Kriterien, um retrospektiv das Schmerzempfinden nach einer Operation erheben und vergleichen zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hier verwendeten Qualitätsmerkmale adäquate Kriterien darstellen um die balancierte Anästhesie, die TIVA und die TIVA in Kombination mit einer Spinalanästhesie für die RRP gegenüberstellen zu können.

4.1.2 Diskussion der Datenerhebung

Diese von uns durchgeführte Untersuchung ist eine retrospektive Analyse von Datensätzen auf der Basis von Anästhesie- und Aufwachraumprotokollen.

Eine der wichtigsten Fragen vor Arbeitsbeginn war, ob eine prospektive oder retrospektive Studie zum Aufarbeiten der Thematik der zusätzlichen Spinalanästhesie bei der RRP durchgeführt werden sollte. In der Vergangenheit sind sowohl prospektive (Salonia et al. 2004; Shir et al. 1994; Shir et al. 1995; Tikuišis et al. 2009) als auch retrospektive Studien (Biki et al. 2008; Wong et al. 2007; Wuethrich et al. 2010) zur Anästhesieform bei der RRP veröffentlicht worden. Es gab verschiedene Argumente für die Durchführung einer prospektiven Studie. Zum Beispiel, dass eine Randomisierung und eine doppelte Verblindung prinzipiell möglich gewesen wären. Ebenso hätte man zusätzliche Dokumentationen, Parameter und Scores, speziell bei den Fragestellungen des intraoperativen Blutverlustes und des postoperativen Schmerzempfindens, erheben können. Eigens für die wissenschaftliche Datenauswertung entwickelte Protokolle hätten eine höhere Validität und Reliabilität gezeigt (Benson und Hartz 2000; Concato et al. 2000). Gegen ein prospektives Studiendesign speziell für die hier vorliegende Thematik sprach, dass eine Verblindung bei der Untersuchung verschiedener Anästhesietechniken, wenn überhaupt, nur eingeschränkt möglich gewesen wäre. Eine Anlage einer Spinalanästhesie wäre sowohl dem Patienten als auch dem die Narkose durchführenden Arzt bewusst gewesen. Dies hätte eine spätere Schmerzdauer- und Schmerzintensitätserhebung per Protokoll sowie die Analgetikadosierung im OP und im Aufwachraum beeinflusst (Wong et al. 2007).

Für unsere Methode der retrospektiven Datenerhebung sprachen mehrere Argumente. In der Martini-Klinik des UKE sind die Abläufe bezüglich RRP so standardisiert und kontrolliert, dass hier eine hohe Qualität und Validität der Dokumentationen während und nach der Operation gegeben ist. Basierend auf dem Wissen der exakten Datenlage war es sinnvoll, eine retrospektive Studie in Bezug auf die hier vorliegende Fragestellung durchzuführen. Ein weiterer

Aspekt, der für das retrospektive Vorgehen in dieser Studie sprach ist, dass die Abläufe im OP und in der postoperativen Überwachungseinheit nicht durch ein Studienprotokoll beeinflusst wurden. Die reale Abbildung dieser Prozesse ist besser möglich ohne die Anwesenheit eines zusätzlichen Studienarztes oder das Wissen einer späteren wissenschaftlichen Auswertung.

In der Literatur konnten verschiedene Untersuchungen zeigen, dass es einen Effekt auf die medizinische Behandlung hat, ob der Patient Teil einer prospektiven wissenschaftlichen Untersuchung ist oder nicht (Benson und Hartz 2000, Concato et al. 2000).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die retrospektive Erhebung von Daten aus dem Narkoseprotokoll für den hier zu untersuchenden Sachverhalt ein geeignetes Verfahren ist. Die von uns erhobenen Parameter geben einen Hinweis darauf, dass die Kombination von SPA und Allgemeinanästhesie Vorteile hat. Allerdings ist es sinnvoll, für die Erhebung weiterführender Daten wie z.B. der Hämodynamik, der postoperativen Mobilität und der Schmerzintensität weitere Untersuchungen durchzuführen.

4.1.3 Diskussion der Volumentherapie

Die Art und Weise der Volumenersatzmittelgabe spielt bei der RRP eine herausragende Rolle und soll im folgenden Abschnitt diskutiert werden. Bei dieser wissenschaftlichen Untersuchung sind bei der Volumentherapie neben Kolloiden kristalloide balancierte Vollelektrolytlösungen mit Acetat und Malat zum Einsatz gekommen. Andere Autoren verwendeten Ringer-Lactat-Lösungen oder isotone Natriumchlorid-Lösungen 0,9% zur Volumentherapie (Kancir et al. 2015; Shir et al. 1995). Die S3-Leitlinie zum peri-interventionellen Einsatz von Vollelektrolyt-Lösungen zeichnet keine stringente Richtlinie für den Anwender bezüglich Lactat- oder Acetat-Lösungen. Balancierte Lösungen mit Malat oder Acetat anstatt Lactat können peri-interventionell erwogen werden (Marx et al. 2014). Die Nachteile der hypotonen Ringer-Lactat-Lösungen sind der vermehrte Sauerstoffverbrauch zur Metabolisierung und bei größeren Infusionsvolumina die Beeinträchtigung der Lactat-Diagnostik (Adams 2007). Daher wurde in

unserer Untersuchung balancierte Lösungen mit Acetat und Malat benutzt. Wir verwendeten bei der RRP keine Natriumchlorid-Lösungen 0,9%. Diese sollen, laut S3-Leitlinie, nicht zum peri-interventionellen Einsatz benutzt werden. Es besteht bei der intraoperativen Anwendung größerer Mengen NaCl 0,9% die Gefahr einer hypochlorämischen Azidose (Marx et al. 2014).

Ziel der von uns durchgeführten Infusionstherapie war die Erhaltung bzw. Wiederherstellung des physiologischen Gleichgewichts des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts sowie eine Stabilisierung der Hämodynamik. Eine Kreislaufhypotension ist mit einem schlechteren postoperativen *Outcome* und einer gesteigerten 1-Jahres Mortalität sowie einem erhöhten Risiko für kardiale und *cerebrale Ischämien* vergesellschaftet (Bijker et al. 2007; Lienhart et al. 2006; Wu et al. 1998). Gerade im Hinblick auf das fortgeschrittene Alter der meisten Patienten, die vom Prostatakarzinom betroffen sind, ist im Besonderen eine Einschränkung der Nieren- und Herz-Kreislauf-Funktion zu berücksichtigen. Ebenso bedeutend war die restriktive Volumentherapie bis zum Operationszeitpunkt der Prostataentfernung (Davies et al. 2004; Baumunk und Schostak 2013). Ziel dieser Strategie war es, einen geringeren Blutverlust und eine bessere Übersicht im OP-Gebiet zu erreichen. Auch die Arbeitsgruppe um Shir und Mitarbeiter begrenzte die intravenöse Flüssigkeitszufuhr bis zum Absetzen der Prostata auf 250 ml kristalloide Lösung (Shir et al. 1995). Laut Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie sollen für den Volumenersatz peri-interventionell balancierte isotone Vollelektrolyt-Lösungen verwendet werden (Marx et al. 2014). Die möglichen Nebenwirkungen bei der Anwendung größerer Mengen Vollelektrolytlösungen sind eine Dilutionshypoproteinämie und eine Verdünnungsazidose. Diese gehen mit extra- und intrazellulären Ödemen sowie Organfunktionsstörungen einher. Die Verdünnungsazidose ist bedingt durch das Fehlen von Hydrogencarbonat in der Infusionsflüssigkeit (Langer et al. 2014; Strunden et al. 2011). Es wurde bei der hier vorliegenden Arbeit keine dieser Nebenwirkungen beobachtet.

In dieser wissenschaftlichen Untersuchung wurde HES (6% 130/0,4) zur Therapie akuter Blutverluste verwendet. Auch Kancir und Mitarbeiter verwendeten analog zu der hier vorliegenden Studie 6-prozentiges HES in ihrer

Untersuchung zur Volumentherapie bei RRP (Kancir et al. 2015).

Für den Ersatz akuter Blutverluste gilt gegenwärtig Hydroxyethylstärke (HES) als Standard-Kolloid (Gillies et al. 2013). Andere Autoren griffen während der radikalen retropubischen Prostatektomie auf verschiedene Plasmaersatzmittel zurück. Salonia und Mitarbeiter brachten in zwei verschiedenen prospektiven Studien zur RRP das Kolloid Polygelin zum Einsatz, das ein Polymer aus Harnstoff und Gelatine ist (Salonia et al. 2004; Salonia et al. 2006). Polygelin hat allerdings den Nachteil, dass es zu einer vermehrten Histaminausschüttung führen kann (Rehm et al. 2001 b). Die S3-Leitlinie zum peri-interventionellen Einsatz von kolloidalen Lösungen empfiehlt die Verwendung von Gelatine, Humanalbumin oder HES gleichberechtigt (Marx et al. 2014). Das in unserer Untersuchung zur RRP verwendete HES (Volulyte®) wird aus Mais gewonnen und ist ein Derivat von Amylopektin. Es ist aus Ketten von α -1,4 glykosidischen Bindungen aufgebaut und zusätzlich über α -1,6-Verknüpfungen vernetzt (Rehm 2013). Volulyte® hat eine relative Molekülmasse von 130000 Dalton, eine Konzentration von 6% und einen Substitutionsgrad von 0,4.

Zu den allgemeinen Nebenwirkungen des von uns verwendeten Volulyte® zählt die Gefahr der Volumenüberladung des Kreislaufs bei eingeschränkter kardiovaskulärer Kompensationsbreite. Die RRP-Patienten der hier durchgeführten Untersuchung waren im Median 64 (SPA+TIVA), 67 (balanciert) und 68 Jahre (TIVA) alt. Ein höheres Alter geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen und somit einer verringerten Kompensationsbreite einher. Somit war gerade diese mögliche unerwünschte Nebenwirkung für unsere Untersuchung von Bedeutung. Bei dem hier verwendeten Volulyte® war die Gefahr für das Auftreten einer Volumenüberladung allerdings wesentlich geringer als bei HES-Lösungen der ersten und zweiten Generation und wurde bei der hier vorliegenden Arbeit nicht beobachtet (Heßler et al. 2015). Eine Veränderung des Säure-Basen-Haushalts in Richtung Dilutionsazidose wegen des Fehlens von verstoffwechselbaren Anionen tritt vornehmlich bei der Verwendung nicht balancierter Kolloide auf. Das von uns verwendete Volulyte® wird der Forderung der aktuellen S3-Leitlinie gerecht, eine balancierte Lösung peri-interventionell zu verwenden.

Unverträglichkeitsreaktionen sind sehr selten (1:10000) und wurden im Zuge dieser Untersuchung nicht beobachtet. HES ist eine Infusionslösung, deren Einfluss auf die Blutgerinnung aktuell diskutiert wird (Mizzi et al. 2011; Heßler et al. 2015). Darlington und Mitarbeiter zeigten, dass Dextrane und HES (Hespan 6%, Hextend 6%) die Koagelbildungsfähigkeit um mehr als 5% gegenüber Albumin oder Kristalloiden verringern (Darlington et al. 2011). Diese Ergebnisse lassen sich aber auf Hydroxyethylstärke-Lösungen der neusten Generation, wie das in dieser Untersuchung verwendete Volulyte®, nicht übertragen (Mizzi et al. 2011; Heßler et al. 2015).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei erforderlicher Nierenersatztherapie ist der peri-interventionelle Einsatz von Hydroxyethylstärkelösungen kontraindiziert (Marx et al. 2014). Es gibt allerdings keinen Hinweis darauf, dass der Einsatz von 6% HES/ Gelatine/ Albumin mit einer peri-interventionellen Nierendysfunktion assoziiert ist (Marx et al. 2014). Da Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion von dieser Studie ausgeschlossen wurden, spielt hier dieser Aspekt eine untergeordnete Rolle. Die Diskussion in Bezug auf die HES-Gabe im klinischen Alltag wird sehr kontrovers geführt. Verschiedene Autoren untersuchten Intensivpatienten-Kollektive vor allem mit dem Krankheitsbild der Sepsis auf schwere unerwünschte Nebenwirkungen durch HES. Diese lassen sich auf die von uns durchgeführte peri-interventionelle Anwendung nicht übertragen, da bei Sepsis-Patienten von einer Störung der Endothel-Glykokalyx-Funktion ausgegangen werden muss (Chappel & Jacob 2014; Jacob et al. 2003; Rehm et al. 2001 a).

Zur Behandlung der peri-interventionellen akuten Hypovolämie können kolloidale Lösungen (HES 130 6% und Gelatine) gleichberechtigt zu Kristalloiden verwendet werden und wurden bei der hier vorliegenden Arbeit auch so eingesetzt (Marx et al. 2014).

4.1.4 Diskussion der intraoperativen Noradrenalingabe

Intraoperative Hypotensionen sollten vermieden werden, da sie mit einem gesteigerten Risiko für postoperative cerebrale und kardiale Komplikationen vergesellschaftet sind (Bijker et al. 2007). Daher ist das Einhalten stabiler Kreislaufparameter nicht nur bei der RRP wichtig, sondern stellt ein allgemeingültiges Qualitätsmerkmal bei allen Operationen dar.

Deshalb wurde in dieser von uns durchgeführten Untersuchung Noradrenalin als vaskulotropes Medikament während der RRP verabreicht. Eine Nebenwirkung der Allgemeinanästhesie ist, dass vor allem in der Phase der Einleitung eine Kreislaufhypotension vorkommen kann (Krammer et al. 2014). Eine zusätzliche Spinalanästhesie (SPA+TIVA-Gruppe) kann diese Hypotension noch weiter vorantreiben (Lecoq et al. 2010). Die radikale retropubische Prostatektomie ist hier eine besondere Herausforderung für das anästhesiologische Management. Das Mittel der adäquaten Volumentherapie für eine stabile Hämodynamik ist bis zum Absetzen der Prostata nur restriktiv möglich. Bis zum Zeitpunkt des Absetzens der Prostata sollte auf größere Volumengaben verzichtet werden (Davies et al. 2004; Baumunk und Schostak 2013). Ziel dieses Vorgehens ist es, den pelvinen Venendruck so gering wie nötig zu halten, um ein möglichst geringen Blutverlust, aber auch eine verbesserte Übersicht im Operationsgebiet mit einhergehender verbesserter Kontinenz und weniger erektiler Dysfunktion zu erreichen (Burkhard et al. 2015; Wuethrich et al. 2015).

Andere Autoren beschrieben ebenfalls den Einsatz von Noradrenalin zur Kreislaufstabilisierung bei der RRP. Wuethrich und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 2015 prospektiv an 163 Patienten die Noradrenalinindosierung und die Volumengabe (Wuethrich et al. 2015). In dieser Untersuchung wiesen die RRP- oder Cystektomie-Patienten mit einer reduzierten Volumengabe und erhöhten Noradrenalinindosierung einen geringeren Blutverlust auf (Median: 800 ml vs. 1200 ml; $P < 0,0001$). Andere Autoren, die sich mit der Thematik der verschiedenen Anästhesieformen bei urologischen Operationen beschäftigten, haben Adrenalin als Sympathomimetikum verwendet (Tikuišis et al. 2009). Die

Arbeitsgruppe um Shir verwendete als vaskulotrope Medikamente Ephedrin und Phenylephrin (Shir et al. 1995). Um während der Operation trotz der verringerten Infusionsvolumina eine stabile Herz-Kreislauf-Situation zu erreichen, ist also der Einsatz von Katecholaminen essenziell. Intraoperativ ist in der Martini-Klinik Noradrenalin (Arterenol®) eingesetzt worden. Es kam in einer Dosierung von 5-10 µg (Bolusgabe) oder kontinuierlich mit 1-20 µg/min zum Einsatz. Dieses Medikament hat entscheidende Vorteile, weshalb es hier angewendet wurde. Die Infusion relativ geringer Dosen Noradrenalin ist nicht assoziiert mit biochemischen oder klinischen Zeichen einer Hypoperfusion im peripheren Gewebe (Gelman 2014). Die Blutdrucksteigerung dieses Pharmakons ist im Wesentlichen ein durch α -Rezeptoren und im geringen Ausmaß auch β 2-Rezeptoren vermittelter Effekt. Noradrenalin ist für α -Rezeptoren wesentlich affiner als für β 2-Rezeptoren (Massey und Gupta 2007). Deshalb ist Noradrenalin gerade bei RRP Patienten, die auf Grund des fortgeschrittenen Alters kardial vorerkrankt sein können (15% SPA+TIVA, 30% TIVA, 51% balanciert), gut geeignet. Ein weiterer Benefit ist die gute Steuerbarkeit dieses Pharmakons mit einem schnellen Wirkungseintritt (30-60 s) und Wirkungsabfall (innerhalb weniger Minuten).

Die durch Noradrenalin verbesserte Durchblutung von Herz und Gehirn hat auch Nachteile. Die Blutdruckerhöhung hat kaum positive Effekte auf den Gastro-Intestinaltrakt und verbessert nicht die dortige Mikrozirkulation. Im Gegenteil, die durch Noradrenalin gewonnene Blutdrucksteigerung bewirkt eine Umverteilung der mesenterialen Blutvolumina und reduziert den abdominalen Blutfluss (Krejci et al. 2006). Eine renale Perfusionserhöhung findet ebenfalls nicht statt (Trequari et al. 2002).

Schlussendlich kann unter besonderer Berücksichtigung der restriktiven Volumentherapie bis zum Zeitpunkt der Prostatektomie eine Anwendung von Noradrenalin zur Kreislaufstabilisierung vertreten werden. Dieses Pharmakon stellt ein probates Mittel zur Unterstützung einer stabilen Hämodynamik dar, die ein essenzielles Qualitätsmerkmal einer jeden Operation ist.

4.1.5 Diskussion der Schmerztherapie

4.1.5.1 Diskussion der intraoperativen Schmerztherapie

Das in dieser wissenschaftlichen Untersuchung verwendete intraoperative Schmerzmedikament ist Sufentanil. Andere Studien zum Thema RRP und Anästhesieverfahren in Kombination mit einer rückenmarksnahen Schmerzausschaltung haben den intraoperativen Einsatz von Fentanyl beschrieben (Biki et al. 2008; Tikuišis et al. 2009; Whuetrich et al. 2010). Es gibt verschiedene Gründe, warum das von uns verwendete Sufentanil gegenüber dem oben genannten Fentanyl von Vorteil ist. Das in der Martini-Klinik bei der RRP intraoperativ verwendete Opioid Sufentanil ist ein Thenylderivat von Fentanyl und somit eine jüngere Weiterentwicklung dieses Pharmakons. Ein wichtiger Aspekt warum es in unserer Studie verwendet wurde ist, dass es eine 7-10fach höhere analgetische Potenz als Fentanyl hat. Des Weiteren besitzt Sufentanil einen schnelleren Wirkungseintritt und Wirkungsabfall (Monk et al. 1988). Nach einer Injektion erfolgt eine rasche und umfassende Verteilung von Sufentanil in den peripheren Geweben (Monk et al. 1988). In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die kontextsensitive Halbwertszeit zu betrachten, die die Zeitdauer beschreibt, bei der nach Infusionsende die Hälfte der Plasmakonzentration noch vorhanden ist. Diese ist bei Sufentanil wesentlich kürzer als bei Fentanyl, was in einer kürzeren Extubationszeit resultiert (Bovill 1987; Ahonen et al. 2000). Die von uns verwendete Substanz Sufentanil zeichnet sich pharmokokinetisch durch eine hohe Lipophilie, eine starke Bindung an Opioidrezeptoren und wenig unspezifische Rezeptoraffinität im ZNS aus (Zöllner und Schäfer 2008). Sufentanil ist ein hochselektiver μ -Rezeptoragonist mit geringen unerwünschten kardiovaskulären Nebenwirkungen (Bovill 1987). Dies ist vor allem wichtig bei der Betrachtung des relativ hohen Durchschnittsalters der RRP-Patienten und den damit einhergehenden kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Eigenschaft ist ein entscheidender Faktor weshalb in der Martini-Klinik für die RRP Sufentanil zur intraoperativen Schmerzreduktion eingesetzt wird. Sufentanil als auch das durch andere Autoren (Biki et al. 2008; Tikuišis et al. 2009; Whuetrich et al.

2010) verwendete Fentanyl gehören zu den synthetischen Opioiden. Es ist ein reiner Rezeptoragonist (Bovill 1987). Die komplexen Wirkungen dieses Pharmakons kommen durch die Bindung an verschiedene Rezeptorfamilien (μ , κ , δ), zustande (Pert und Snyder 1973).

In unserer Studie hat die SPA den Effekt, dass die intraoperative Opioiddosis verringert worden ist. Auch andere Autoren konnten eine Verminderung der intraoperativen Opioidgabe bei der RRP mit Spinalanästhesie abbilden (Biki et al. 2008; Wuethrich et al. 2010). Hieraus kann auch eine Reduzierung der unerwünschten pharmakologischen Effekte resultieren. Daher ist es essenziell, die Opioid-Nebenwirkungen zu betrachten. Durch eine Bindung an der Area postrema, vermittelt über Chemorezeptoren in der Triggerzone, kann es kurz nach der Einnahme zu Übelkeit und Erbrechen kommen (Zöllner und Schäfer 2008). Die unerwünschte Wirkung der Atemdepression kommt durch eine verminderte Kohlendioxidempfindlichkeit des Atemzentrums zustande. Das Auftreten von Pruritus nach Opioidgabe ist vornehmlich der Freisetzung von Histamin geschuldet, was allerdings hauptsächlich dem Morphin zugeschrieben wird und bei dem in unserer Studie verwendeten Sufentanil zu vernachlässigen ist. Bei Dauereinnahme besteht die Gefahr der Opioidtoleranz, der Hyperalgesie und der Allodynie. Es wird hierbei ein ähnlicher Wirkmechanismus vermutet wie bei der inflammatorischen Hyperalgesie (Mayer et al. 1999). Diese unerwünschten Folgen nach Opioidgabe können ihre Ursache im plastischen Umbau des zentralen nozizeptiven Systems und in der Aktivierung pronozizeptiver Nervenverschaltungen haben (Zöllner 2010). Allerdings gibt es in diesem Zusammenhang noch zu wenige prospektive klinische Studien (Chu et al. 2006). Da es im Zuge der RRP nur zu einer kurzzeitigen Anwendung von Sufentanil kam, sind diese Nebenwirkungen für unsere Untersuchung von geringer Bedeutung.

Es bleibt zu sagen, dass in unserer Studie trotz des Wissens der möglichen Nebenwirkungen ein potentes Opioid eingesetzt worden ist, da eine suffiziente Schmerzausschaltung ein wichtiges Qualitätsmerkmal einer jeden Narkose abbildet. Sufentanil ist ein geeignetes Medikament zur intraoperativen Schmerzmedikation und deshalb in dieser wissenschaftlichen Untersuchung zur

Anwendung gekommen.

4.1.5.2 Diskussion der postoperativen Schmerztherapie

Bei der postoperativen Schmerztherapie unserer Patienten kam das Opioid Piritramid nach der RRP zum Einsatz. Es zählt zu den reinen Opioidagonisten und hat eine ähnliche Wirkung in Bezug auf Analgesie und Atemdepression wie Morphin. In anderen Untersuchungen kam Morphin in der postoperativen Überwachungseinheit zum Einsatz (Biki et al. 2008; Dijan et al. 2006). Im Vergleich zu Morphin ist die Wirkdauer von Piritramid länger und es bestehen eine weniger ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen nach Einnahme (Raeder 2014). Der Einfluss von Piritramid auf das Herz-Kreislauf-System sowie die Induzierung der Histaminfreisetzung werden als gering angegeben. Es sind kaum kardiodepressive, emetische oder dysphorische Wirkungen bekannt und es besteht eine lange Halbwertszeit (Hancke et al. 2013). Der Wirkungseintritt ist nach 2-5 min zu erwarten. Piritramid kumuliert nicht in der Peripherie. Es ist eines der häufigsten postoperativen Schmerzmedikamente in Deutschland (Breitfeld et al. 2003).

Das Medikament eignet sich gut für die postoperative Analgesie und wurde nach der RRP im Aufwachraum in einer Dosierung von 0,1-0,15 mg/kg KG verwendet. Die Anwendung dieses Pharmakons ist nicht nur auf den postoperativen Bereich begrenzt. Es kann weiterhin in der Notfallmedizin und im Rahmen von rückenmarksnahen Regionalanästhesien Anwendung finden, was in unserer Untersuchung nicht der Fall war (Sinatra et al. 2002).

Das zum Ende der RRP zusätzlich gegebene Analgetikum ist Metamizol. Auch andere Autoren beschrieben den Einsatz von Metamizol (Hancke et al. 2013; Juckenhöfel et al. 1999). In der Literatur ist alternativ das NSAR Diclofenac in der postoperativen Überwachungseinheit zur Anwendung gekommen (Biki et al. 2008). Dies hat allerdings eine kleinere analgetische Potenz und hemmt temporär in geringem Ausmaß die Blutgerinnung. Die Anwendung von Metamizol ist nicht unumstritten und sollte daher in diesem Abschnitt diskutiert werden. Metamizol ist das am stärksten wirksame und wichtigste der Gruppe

der nicht-sauren antipyretischen Analgetika (Jage et al. 1990) und gehört zu den Pyrazolon-Derivaten. Diese Gruppe zählt zu den ältesten Wirkstoffen der synthetischen Pharmaka, wobei Phenazon schon 1900 als Analgetikum eingeführt wurde (Dick und Maurer 1971). Die Indikationen für Metamizol liegen unter anderem in der Behandlung von viszeralen Schmerzen nach Baucheingriffen oder urologischen Operationen. Entsprechend dieser Anwendungsempfehlung wurde zur postoperativen Analgesie, bei der RRP, auf Metamizol zurückgegriffen. Die orale Bioverfügbarkeit von Metamizol beträgt 100% und seine Eliminationshalbwertszeit 2-4 h. Die maximale Wirkung dieses Medikaments entfaltet sich nach 20-30 min, unter vollständiger Biotransformation in der Leber. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde es intravenös als Kurzinfusion appliziert. Metamizol wird bereits im Lumen des Magen-Darm-Traktes zu 4-Methylaminophenazon nicht-enzymatisch hydrolysiert und weiter zu 4-Aminophenazon metabolisiert, wobei beide Stoffe pharmakologisch aktiv sind (Gosch et al. 2010).

Seine Vorteile liegen in der Schonung der Magenschleimhaut sowie der Nicht-Beeinflussung des Gerinnungssystems, was einen entscheidenden Vorteil im Hinblick auf Nachblutungen bei der Prostatektomie darstellt. Es hat geringe Auswirkungen auf die Herz-, Leber- und Nierenfunktion. Dieser Aspekt ist besonders für die RRP-Patienten wichtig, da deren fortgeschrittenes Alter mit häufiger auftretenden Vorerkrankungen assoziiert ist. Eine unerwünschte Nebenwirkung ist die mögliche Kreislaufhypotonie direkt nach Injektion. Das Auftreten wird vor allem durch eine rasche i.v.-Injektion ausgelöst, weshalb Metamizol in dieser Studie als Kurzinfusion angewendet wurde. Nicht nur die Hypotension, sondern vor allem auch die gefürchtete Auslösung einer schweren Agranulozytose ist immer wieder Gegenstand von Diskussionen (Hedenmalm, Spigset 2002; Huber et al. 2015). Diese seltene Komplikation (Letalität mit 9% angegeben) hat zu einem Zulassungsverlust in England, Skandinavien und den USA geführt (Ibanez et al. 2005). Eine genaue Quantifizierung des Agranulozytoserisikos lässt sich aufgrund der Seltenheit dieses Krankheitsbildes schwer erheben. Die Häufigkeit des Auftretens wurde wohl lange Zeit überschätzt und ist durch Ibanez und Mitarbeiter, in Zusammenhang

mit einer Metamizolgabe, auf eins zu einer Million beziffert worden (Ibanez et al. 2005). Huber und Mitarbeiter stellten eine Inzidenz von 0,96 der Metamizol assoziierten Agranulozytose pro 1 Million Einwohner pro Jahr in Deutschland fest (Huber et al. 2015).

Abschließend lässt sich sagen, dass sich unter der Abwägung der Vor- und Nachteile Metamizol als angewandtes Analgetikum vertreten lässt. Gerade die geringen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre, renale und koagulatorische System bei guten nozizeptiven Eigenschaften lassen eine Anwendung bei der RRP als geeignet erscheinen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Um bei der RRP die Verfahren der allgemeinen mit denen der kombinierten Anästhesie zu vergleichen, stellen die erhobenen Parameter und deren statistische Aufarbeitung ein wichtiges Werkzeug dar. Bei jedem operativen Verfahren ist es ein wichtiges Ziel, eine möglichst schonende Narkose mit wenig Komplikationen und schneller anschließender Mobilisierung durchführen zu können. Im Zentrum dieser Diskussion ist es von großer Wichtigkeit, sich mit den Qualitätsmerkmalen des Blutverlustes, dem Schmerzmittelbedarf, der Operationsdauer sowie des Volumenersatzmittelbedarfs und der verwendeten Noradrenalinlösung auseinanderzusetzen. Ebenso sind der postoperative Analgetikabedarf und die Aufenthaltsdauer in der postoperativen Überwachungseinheit von Bedeutung. Verschiedene Autoren konnten bereits Vorteile für die kombinierte Anästhesie bei thorakalen und abdominalen operativen Eingriffen darstellen (Curatolo 2010, Heijmanns et al. 2007, Luchetti et al. 2008). Die Bedeutung der Spinalanästhesie oder deren Kombination mit einer allgemeinen Anästhesie für die RRP sind Bestandteil einer kontroversen Diskussion (Biki et al. 2008; Shir et al. 1994, Wuethrich et al. 2010, Wuethrich et al. 2013). Da gerade die Patienten, die von einem Prostatakarzinom betroffen sind, ein hohes Lebensalter haben und damit verschiedene allgemeine Begleiterkrankungen aufweisen, ist ein Vergleich der Anästhesieverfahren von herausragender Bedeutung (Rhode et al. 2007).

4.2.1 Blutverlust intraoperativ

Der Vergleich des intraoperativen Blutverlustes der drei durch uns untersuchten Narkoseverfahren zeigte in der durchgeführten Studie keinen signifikanten Unterschied. In verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten wird der Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das während der Operation austretende Blutvolumen kontrovers diskutiert. In der Literatur wird zum Teil beschrieben, dass eine rückenmarksnahe Schmerzausschaltung zusätzlich zur allgemeinen Anästhesie bei radikal retropubischer Prostatektomie den Vorteil birgt, mit weniger Blutverlust vergesellschaftet zu sein (Dunet et al. 2004, Salonia et al. 2004; Tikuišis et al. 2009).

In Bezug zu dieser Thematik zeigt eine wissenschaftliche Arbeit von Salonia und Arbeitsgruppe, dass die Spinalanästhesie mit signifikant weniger Blutvolumenverlust behaftet ist als die Vollnarkose (Salonia et al. 2004). 72 Patienten mit bevorstehender Prostataresektion wurden prospektiv in zwei Gruppen unterteilt. Allerdings gilt hier zu beachten, dass in der Salonia-Studie keine kombinierte Spinal- und Allgemeinnarkose mit einer totalen Anästhesie verglichen wurde, sondern die beiden Möglichkeiten der Narkose als voneinander getrennte Methoden (Salonia et al. 2004). Regionalanästhesie im Vergleich zur Allgemeinanästhesie und deren Kombination haben auch Shir und Mitarbeiter an 100 RRP-Patienten im Jahr 1995 prospektiv verglichen (Shir et al. 1995). Die Epiduralanästhesie allein ging dabei mit weniger Blutverlust einher als vergleichsweise die Allgemeinanästhesie allein oder in Kombination mit einer regionalen Analgesie ($P=0,01$). Bemerkenswert ist, dass der Unterschied in der Untersuchung von Shir zwischen dem Kombinationsverfahren und der Allgemeinästhesie nicht signifikant war (1810 ± 100 ml vs. 1940 ± 130 ml; $P=0,7$).

Die Arbeitsgruppe um Tikuišis hat das gemeinsame Verfahren aus Epidural- und Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Vollnarkose prospektiv untersucht und publiziert (Tikuišis et al 2009). Ein Ergebnis dieser Studie ist, dass die Kopplung der beiden Narkoseverfahren mit signifikant weniger Blutverlust einhergeht (740 ± 210 ml vs. 1150 ± 290 ml; $P<0,001$). Ein zu

berücksichtigender Aspekt der Untersuchung von Tikuišis und Mitarbeitern ist allerdings, dass der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) in der Gruppe ohne rückenmarksnahe Schmerzausschaltung im Mittel 40 mmHg höher lag als der MAD in der Vergleichsgruppe. Der beschriebene Unterschied des verlorenen Blutvolumens kann dadurch einen wesentlichen Einfluss erhalten haben.

Mehrere Arbeiten anderer Autoren konnten bei der RRP, wie in dieser Untersuchung, keinen Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Verlust des Blutes und der Art der durchgeführten Narkose feststellen. Bei einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2007, durchgeführt von Wong und Mitarbeitern, konnte kein signifikanter Unterschied dieses Parameters zwischen der Spinalanästhesie und einer allgemeinen Narkose aufgezeigt werden (Wong et al. 2007). Das gemessene verlorene Blutvolumen betrug bei der Spinalanästhesiegruppe im Mittel 1112,9 ml, im Gegensatz zur Allgemeinanästhesie mit 1005,7 ml ($P=0,6$). Auch Wong verzichtete bei dieser wissenschaftlichen Untersuchung auf die Kombination der beiden Anästhesieverfahren. Bei mehreren Vergleichen von Kombinationsanästhesien gegenüber Allgemeinanästhesien allein durch drei weitere Autorengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutverlustes festgestellt werden (Biki et al. 2008; Shir et al. 1995; Wuethrich et al. 2010). In der Arbeit von Wuethrich und Mitarbeitern aus dem Jahr 2010 war der Blutverlust der RRP in der Kombination aus Allgemein- und Epiduralanästhesie mit 1500 ml sogar leicht erhöht im Vergleich zur Allgemeinanästhesie mit 1200 ml (Wuethrich et al. 2010). Allerdings ist die Differenz dieses Blutvolumenverlustes nicht signifikant ($P=0,06$). Der in unserer Untersuchung festgestellte Blutverlust unterscheidet sich in den drei Patientengruppen nicht signifikant. Die These des geringeren Blutverlustes durch eine zusätzliche regionale Schmerzausschaltung konnte in unserer Studie daher nicht bestätigt werden. Weitere Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, dass das Infusionsvolumen und die Noradrenalinindosierung zwischen der TIVA mit SPA und ohne SPA keinen signifikanten Unterschied haben (siehe 3.4. und 3.5.). Diese Resultate unterstreichen den Schluss, dass, unabhängig vom hier angewendeten Anästhesieverfahren, stabile Kreislaufverhältnisse bei gleichen

Infusions- und Blutverlustvolumina vorhanden sind.

Zu beachten ist allerdings, dass es sehr wohl Faktoren gibt, die anästhesiologisch auf den Blutverlust während der RRP einwirken können. Publierte Faktoren, die nachweislich auf den Blutverlust einwirken, sind die Trendelenburglagerung, die restriktive Volumensubstitution und die Reduzierung des mittleren arteriellen Drucks (Baumunk und Schostak 2013, Davies et al. 2004).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Narkoseverfahren mit oder ohne Spinalanästhesie in dieser Untersuchung keine direkte Auswirkung auf die während der Operation verlorene Blutmenge hatte. Ob sich die Ergebnisse auf andere abdominelle oder thorakale Eingriffe im Allgemeinen übertragen lassen, müssen weitere prospektive Studien zeigen.

4.2.2 Noradrenalingabe und Volumentherapie bei der OP

Die ermittelten Daten bezüglich der intraoperativ verbrauchten Vasopressoren und der Volumenersatzmittel sind weitere wichtige Indikatoren für hämodynamische Stabilität und zeigen einen Zusammenhang zum oben diskutierten Blutverlust auf. Ziele einer jeden Anästhesie sind möglichst wenige allgemeine Komplikationen bei einem schmerzfreien Eingriff unter physiologischen Kreislaufparametern. Eine instabile Hämodynamik ist in der Literatur mit verschiedenen Komplikationen wie schlechterem postoperativem *Outcome*, höherer Mortalität sowie kardialen und cerebralen Ischämien in Verbindung gebracht worden. Tritt während des Eingriffs eine anhaltende Hypotension auf, so ist diese mit einem schlechteren postoperativen *Outcome* und einer gesteigerten 1-Jahres Mortalität sowie einem erhöhten Risiko für kardiale und cerebrale Ischämien vergesellschaftet (Bijker et al. 2007; Lienhart et al. 2006; Wu et al. 1998). Unerwünschte Nebenwirkungen sind auch bei Volumenüberladungen zu erwarten. Brandstrup und Mitarbeiter publizierten eine multizentrische randomisierte Studie bei 172 Patienten (Brandstrup et al. 2003). Untersucht wurden Operationen mit kolorektaler Resektion bei restriktiver Volumentherapie im Vergleich zur herkömmlichen Volumentherapie.

Die kardiopulmonalen Komplikationen (7% vs. 24%; $P=0,007$) und die Wundheilungsstörungen (16% vs. 31%; $P=0,04$) fielen in der Gruppe mit restriktiver Flüssigkeitsgabe signifikant geringer aus.

Die in unserer Untersuchung erhobenen Infusionsvolumina weisen in allen drei Anästhesiegruppen nur geringe Unterschiede auf. Das ist ein Indiz dafür, dass ein großer Unterschied der hämodynamischen Parameter zwischen den einzelnen Narkoseverfahren, wie die Daten bestätigt haben, eher unwahrscheinlich ist. Auch die oben erwähnten Studien von Wong und Mitarbeitern sowie von Shir und Arbeitsgruppe sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen (Wong et al. 2007; Shir et al. 1995). In der von Wong et al. durchgeführten Studie mit 1084 RRP-Patienten lagen die Werte für die substituierten Volumina bei 4335 ml für die Regionalanästhesie im Vergleich zu 4930 ml für die Vollnarkose ($P=0,86$). Innerhalb der Studie von Shir und Mitarbeitern (Shir et al. 1995) wurden in den drei Gruppen der Epidural-, Epidural- und Allgemein- sowie ausschließliche Allgemeinanästhesie ebenfalls vergleichbare Kristalloidvolumina infundiert ($P=0,29$). Die Entscheidung, ob zusätzlich Flüssigkeit zur Kreislaufstabilisierung gegeben wird, hängt vom verlorenen Blutvolumen, dem mittleren arteriellen Druck, der Herzfrequenz und dem Operationsfortschritt ab. In der hier durchgeführten Arbeit zeigen die Parameter der Hämodynamik und des Blutverlustes vergleichbare Verhältnisse zwischen den drei Anästhesiegruppen an. Folglich wird der Einfluss der Spinalanästhesie auf den Blutdruck von den hämodynamischen Effekten der Allgemeinanästhesie überlagert. Das zeigen auch die ermittelten durchschnittlichen Noradrenalin-Mengen in den zwei TIVA-Gruppen mit und ohne Regionalanästhesie. Allerdings ist zu beachten, dass der Einfluss der lumbalen Regionalanästhesie auf den Blutdruck mehrfach beschrieben wurde (Carpenter et al. 1992; Lecoq et al 2010). Die Arbeitsgruppe um Lecoq berichtete in einer wissenschaftlichen Untersuchung aus dem Jahr 2010, dass der arterielle Mitteldruck im Zuge einer Spinalanästhesie um ca. 10% sinkt (Lecoq et a. 2010). In einer prospektiven Arbeit von Carpenter und Mitarbeitern mit 952 Patienten wurde eine Kreislauf-Hypotension bei 33% der Probanden festgestellt (Carpenter et al 1992). Die in der Literatur beschriebene

Hypotension durch die SPA scheint in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie also vernachlässigbar zu sein. Interessanterweise wurde aus den Protokolldaten ein signifikanter Unterschied der Noradrenalinosis zwischen den TIVA-Gruppen mit und ohne SPA und der Gruppe der balancierten Anästhesie ohne SPA extrahiert. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Patienten mit balancierter Anästhesie ohne SPA im Median eine höhere ASA-Klassifikation aufweisen. Diese Gruppe ist durch häufiger auftretende kardiovaskuläre Vorerkrankungen weniger in der Lage, Schwankungen der Kreislaufparameter zu kompensieren.

Um hämodynamische Parameter während einer Operation zu optimieren, wird in der Regel im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bei großen intrabdominellen Eingriffen eine Algorithmus-gesteuerte-Kreislauftherapie durchgeführt.

Ob sich in Zukunft bei der RRP ein erweitertes hämodynamisches Monitoring im Rahmen einer Goal-Directed-Therapy (GDT) in Bezug auf das Patienten-*Outcome* lohnt, kann differenziert betrachtet werden. In einigen wissenschaftlichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich Parameter wie die Krankenhausverweildauer und die perioperative Morbidität durch eine Algorithmus-kontrollierte Volumentherapie verbessern lassen (Gan et al. 2002; Noblett et al. 2006; Wakeling et al. 2005). Gerade bei ausgedehnten Operationen kann eine über ein zusätzliches Monitoring kontrollierte Volumentherapie Vorteile bringen. Salzwedel und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie mit 160 Patienten zeigen, dass das *Outcome* unter GDT bei großen abdominellen Eingriffen Vorteile aufweist (Salzwedel et al. 2013). Die Anzahl an allgemeinen Komplikationen (72 vs. 52; $P=0,038$) und die Infektionsrate (26 vs. 13; $P=0,023$) waren in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Bei anderen Patientengruppen und Operationsarten konnten verschiedene Autoren keinen Vorteil der GDT finden (Brammar et al. 2013; Pestana et al. 2014). Speziell bei der RRP spielt die restriktive Flüssigkeitsgabe zwecks Verringerung des Blutverlustes und Verbesserung der Operationsübersicht eine tragende Rolle. Wie oben bereits beschrieben, ist ein Vorteil dieses Vorgehens ein

verminderter Blutverlust bei der OP und damit eine wesentlich bessere Übersicht im Operationsgebiet (Baumunk und Schostak 2013, Davies et al. 2004). Ob ein zusätzliches Monitoring im Rahmen einer GDT bei der Prostatektomie von Vorteil ist, muss in weiteren Untersuchungen ermittelt werden.

4.2.3 Aufenthaltsdauer im Aufwachraum

Die in dieser Studie untersuchten Patientengruppen unterschieden sich signifikant bezüglich der Verweildauer im Aufwachraum.

Die Gruppe der Spinalanästhesie wurde im Median 15 Minuten schneller aus dem Aufwachraum verlegt als die zwei Patientengruppen ohne SPA. Eine Verlegung aus dem postoperativen Überwachungsbereich erfolgt erst, nachdem eine vollständige Rekonvaleszenz der durch die Spinalanästhesie ausgelösten Sensibilitätseinschränkung eingetreten ist. Daher ist es bemerkenswert, dass die SPA-Gruppe eine kürzere mediane Verweildauer in der postoperativen Überwachungseinheit aufweist als die anderen Gruppen.

Die Anzahl der Studien, die die Aufwachraumdauer untersuchten, ist vergleichsweise gering. Salonia und Mitarbeiter untersuchten die Aufwachraumdauer zwischen einer alleinigen Spinalanästhesie und einer Allgemeinanästhesie bei der RRP. Sie konnten in einer prospektiven Studie an 72 Patienten zeigen, dass die Zeit des Aufenthaltes im Aufwachraum mit Spinalanästhesie im Vergleich zur Allgemeinnarkose signifikant verkürzt ist (Salonia et al. 2004). Die Liegezeit in der postoperativen Überwachungseinheit lag hier im Mittel bei $42,03 \pm 3,7$ min vs. $15,7 \pm 0,3$ min ($P < 0,0017$) zugunsten der rückenmarksnahen Schmerzausschaltung. Eine weitere randomisierte, prospektive Untersuchung von Salonia und Mitarbeitern aus dem Jahr 2006 zur RRP bei 121 Patienten untersuchte die SPA in Kombination mit verschiedenen Sedativa im Vergleich zur Allgemeinanästhesie (Salonia et al. 2006). Dabei zeigte sich für die Aufwachraumdauer ein signifikanter Unterschied zugunsten der Spinalanästhesie-Gruppen in Kombination mit Diazepam, Propofol und Midazolam versus Allgemeinanästhesie (14,1 min; 12,5 min; 13,6 min vs.

36,0 min; $P=0,001$). Allerdings ist auch hier keine Kombination von Allgemeinanästhesie und SPA untersucht worden, sondern die jeweiligen Verfahren getrennt voneinander. Tessler und Mitarbeiter stellten in ihrer wissenschaftlichen Untersuchung sogar fest, dass bei Hysterektomien Patientinnen mit Spinalanästhesie länger in der postoperativen Überwachungseinheit verweilen mussten als die Gruppe mit allgemeiner Anästhesie (Tessler et al 1995). Die Spinalanästhesie-Gruppe verweilte $168,7 \pm 69,1$ min und die Allgemeinanästhesie-Gruppe $141,1 \pm 25,9$ min im Aufwachraum. Die totale Operationszeit ist allerdings bei der von Tessler untersuchten transvaginalen Hysterektomie wesentlich geringer als bei der RRP. Die Wirkung der SPA ist bei der RRP nach einer medianen Operationsdauer von 185-190 min weitestgehend vorbei. Die Rekonvaleszenz der nervalen Funktionen ist ein wichtiges Kriterium für die Verlegung aus dem postoperativen Überwachungsbereich. Somit ist ein Vergleich der Aufwachraumdauer von RRP und Hysterektomie unter SPA wenig sinnvoll.

Die in dieser Untersuchung herausgestellte Differenz der Aufwachraumdauer kann vielfältige Gründe haben. Allerdings sind die Werte der Volumentherapie, Inotropikagabe und Hämodynamik in den drei Gruppen vergleichbar und geben daher keinen Hinweis auf eine unterschiedliche postoperative Kreislaufstabilität. Ebenso ist die Gesamtdauer der Operation in allen drei Gruppen nahezu gleich (TIVA+SPA 190 min; TIVA 185 min; balanciert 185 min; $P=0,874$), was eine wesentlich verminderte Dauer der Operation als Ursache für die kurze Aufwachraumzeit ausschließt. Ein Faktor, der einen wesentlichen Einfluss auf die Verweildauer im postoperativen Überwachungsbereich hat, ist sicherlich die intraoperativ verwendete Menge an Sufentanil. Auf Grund der durch das Opioid ausgelösten Atemdepression scheint eine längere Sicherstellung der Vitalparameter im Aufwachraum nötig zu sein. Die Patienten mit SPA haben eine signifikant geringere Menge an Sufentanil (TIVA+SPA 40 μg ; TIVA 80 μg ; balanciert 80 μg ; $P \leq 0,001$) bekommen als die Gruppen ohne Spinalanästhesie. In der Gruppe der TIVA-Patienten mit SPA führte die verminderte Sufentanil-Dosis höchstwahrscheinlich deshalb zu einer kürzeren Verweildauer im postoperativen Überwachungsbereich. Bei der Betrachtung der

Patientengruppen ohne Spinalanästhesie zeigt sich kein wesentlicher Unterschied der Aufwachraumzeit zwischen der TIVA und der balancierten Anästhesie. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die wissenschaftliche Untersuchung der Autorin Käutner aus dem Jahr 2007 (Käutner 2007). Sie verglich prospektiv an 75 Patienten in drei Kollektiven die verschiedenen Narkotika Desfluran, Sevofluran und Propofol hinsichtlich Verweildauer im Aufwachraumbereich bei Augenoperationen. Die Patientengruppen wiesen 34,33 min, 38,98 min und 39,75 min im Mittel auf. Die Differenz bezüglich der Aufwachraumzeit war allerdings nicht signifikant (P-D/S 0,805; P-S/P 0,197; P-D/P 0,081).

Abschließend lässt sich sagen, dass in dieser wissenschaftlichen Untersuchung die verminderte Aufwachraumdauer der Gruppe mit Spinalanästhesie gegenüber den zwei Gruppen ohne Spinalanästhesie (135 min vs. 150 min & 150 min; $P \leq 0,001$) lediglich 15 min beträgt. Abschließend sollte die Überlegung stattfinden in welcher Art und Weise 15 Minuten Aufwachraumzeit bei einer Gesamtlänge von 185 Minuten bzw. 190 Minuten (Median: balanciert 185 min; TIVA 185 min; TIVA+SPA 190 min) klinisch relevant sind. Ob Vorteile für den Patienten oder positive Effekte durch diese 15 Minuten vorhanden sind, sollte in weiterführenden Arbeiten diskutiert werden.

4.2.4 Analgetikaverbrauch intraoperativ

Die intraoperative Applikation von Sufentanil war in der Gruppe mit Regionalanästhesie signifikant geringer als in den beiden Vergleichsgruppen ohne rückenmarksnahe Schmerzausschaltung. Wuethrich und Mitarbeiter konnten analog der hier vorliegenden Untersuchung eine signifikante intraoperative Verbrauchsreduktion der Opioide feststellen (Wuethrich et al. 2010). Die Untersuchung aus dem Jahr 2010 zeigte, dass die Menge an Fentanyl in der Allgemeinanästhesie-Gruppe im Mittel 0,7 mg und in der Kombination aus Epidural- und Totalanästhesie 0,3 mg betrug ($P < 0,0001$). Das Ergebnis hat seine Ursache in der präoperativ durchgeführten Spinalanästhesie. Durch diese SPA ist das Schmerzempfinden der Patienten

intraoperativ geringer. Dies schlägt sich auf die Vitalparameter wie Herzfrequenz und Blutdruck nieder, die einen intraoperativen Schmerz in Narkose anzeigen. Daher ist gerade zum Anfang der operativen Maßnahmen, während die SPA noch ihre volle Wirkung besitzt, eine Gegenregulation mit Sulfentanil noch nicht in dem Maße erforderlich. Die Folge ist eine verringerte Opioidgabe während der Operation.

Gerade die Betrachtung der postoperativen Atemdepression, die bei hohen Dosierungen mehrere Stunden anhalten kann, ist in Zusammenhang mit dem *Outcome* der Patienten wichtig (Zöllner und Schäfer 2008). Bei Einsparung von Sufentanilmengen während der OP ist folglich auch mit einer verringerten Akkumulation im Gewebe zu rechnen. Dies kann ein Grund dafür sein, dass die Gruppe mit Spinalanästhesie im Median eine kürzere Aufwachraumverweildauer hat als die Gruppen ohne SPA (135 min vs. 150 min & 150 min; $P < 0,001$). Zusätzlich können durch die Einsparung an Opioiden Nebenwirkungen, wie die oben erwähnte Atemdepression, die Euphorie, die Sedierung, die Übelkeit und die Darm- bzw. Blasenatonie reduziert werden (Redan et al. 2016).

Ein weiterer Vorteil der für die Einsparung an systemisch verabreichten Sufentanil spricht ist, dass die in der Literatur beschriebene Hyperalgesie nach dauerhafter Gabe von Opioiden vermindert werden kann. Diese ist wahrscheinlich durch eine Kumulation des Metaboliten Morphin-3-Glucoronid, der hyperexzitatorisch wirkt, verursacht (Zeidler et al. 2013). Eine Studie von Joly und Mitarbeitern konnte zeigen, dass die postoperative Hyperalgesie nach chirurgischen Baucheingriffen mit höher dosierten intraoperativen Remifentanilgaben (0,4 vs. 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$) größer war als bei niedrig dosierten Remifentanilgaben (Joly et al. 2005). Eine vergleichbare Untersuchung zeigte bei gesteigerter Remifentanilgabe eine Erhöhung des Schmerzempfindens 3-4 h nach Operation im Gegensatz zu reduzierter Remifentanildosierung (Guignard et al. 2000). Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die ein reduziertes postoperatives Schmerzempfinden unter verminderter intraoperativer Opioidgabe nicht beobachten konnten (Cortinez et al. 2001; Lee et al. 2005). Abschließend lässt sich sagen, dass weitere

Untersuchungen zeigen müssen, ob die durch die Spinalanästhesie intraoperativ reduzierte Sufentanilgabe Vorteile für das *Outcome* und das postoperative Schmerzempfinden hat oder nicht.

4.2.5 Analgetikaverbrauch im Aufwachraum

In den von uns untersuchten drei Patientengruppen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Analgetika-Verbrauchs im Aufwachraum festgestellt werden. Die Arbeiten anderer Autoren zeigen ähnliche Resultate.

Shir und Mitarbeiter haben im Jahr 1994 drei verschiedene Anästhesieverfahren im Zuge der radikalen retropubischen Prostatektomie verglichen (Shir et al. 1994). Ziel dieser Studie war es unter anderem, die postoperativen Komplikationen wie Schmerzen, Blutungen und Fieber in den Gruppen mit Epiduralanästhesie im Vergleich zur Vollnarkose und deren Kombination zu untersuchen. Die Autoren gaben an, keine wesentlichen Unterschiede der oben genannten Kriterien gefunden zu haben.

Juckenhöfel und Mitarbeiter verglichen im Jahr 1999 prospektiv die beiden Anästhesieformen der TIVA und der balancierten Anästhesie bei jeweils 30 Studienteilnehmern im Zusammenhang mit laparoskopischen gynäkologischen Operationen. Bezüglich des Kriteriums der Analgetikadosierung im Aufwachraum konnte ebenfalls kein essenzieller Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

Eine mögliche Ursache für den geringen Unterschied bei der Analgetikadosierung im Aufwachraum ist, dass ohne regionale Schmerzausschaltung die intraoperative Sufentanilmenge kompensatorisch höher lag als in der Spinalanästhesie-Gruppe. Der analgetische Effekt der während der Operation höheren Opioidgabe ist in der direkt darauf folgenden Aufwachraumzeit auf Grund der Pharmakokinetik und -dynamik noch vorhanden. Ebenso ist die Wirkung der SPA nach der im Median ca. drei Stunden dauernden Operation nicht mehr entscheidend. Es deutet also einiges darauf hin, dass möglicherweise auch das Schmerzempfinden kurz nach der Operation bei den hier untersuchten RRP-Anästhesieverfahren gleich ist. Eine

Klärung dieses Sachverhaltes sollte Thema einer weiteren Untersuchung sein.

4.3 Risikoabwegung einer zusätzlichen Spinalanästhesie

Eine zusätzliche SPA bietet nicht nur die oben genannten Vorteile, sondern ist auch ein zusätzlicher Eingriff in die Physiologie und birgt gewisse Risiken, die es abzuwägen gilt.

Im Speziellen kann im Rahmen einer Spinal- oder Epiduralanästhesie, trotz normaler Gerinnungsparameter und selbst unter Verwendung sehr dünner Nadeln, ein epidurales Hämatom auftreten und zu sensorischen sowie motorischen Einschränkungen führen (Hasuwa et al. 2009, Nakai et al. 2011). Die Häufigkeit einer solchen Komplikation im Zuge der rückenmarksnahen Regionalanästhesie wird in der Literatur zwischen 1:150000 und 1:190000 angegeben (Miyazaki et al. 2005). Die neurologischen Einschränkungen nach einer Regionalanästhesie scheinen untersucht durch verschiedene Autoren gering zu sein. McLain und Mitarbeiter untersuchten 200 Patienten nach lumbaler Wirbelsäulen Chirurgie und Spinalanästhesie bezüglich neurologischer Komplikationen und stellten bei den Probanden keine Beeinträchtigung der nervalen Funktionen fest (McLain et al. 2004). Pöpping et al. untersuchten Komplikationen im Zuge von Regionalanästhesien bei einer Datenbankanalyse prospektiv erhobener Werte von 18925 Patienten (Pöpping et al. 2008). Die Autoren fanden an Rückenmarkkatheter-assoziierten Komplikationen eine Häufigkeit von 2,1/10000 für das Epiduralhämatom und 0,7/10000 für die Meningitis. Die Parästhesien nach lumbaler Applikation wurden mit 0,82% beziffert und die Rate der Hypotensionen betrug 7,7%. Ein sehr seltener aber gefürchteter unerwünschter Effekt kann eine Paralyse in Folge einer Myelitis oder einer chronisch progressiven adhäsiven Arachnoiditis sein. Mehrere Autoren sind sich bezüglich des sehr seltenen Auftretens dieser Komplikation in Folge der Rückenmarksanästhesie einig (Dripps und Vandam 1954; Silver et al. 1976). Silver und Mitarbeiter fanden in einer wissenschaftlichen Arbeit heraus, dass die Paralyse mit einer Häufigkeit von 0,01% auftritt, wobei das Kollegium um Dripps und Vandam eine Wahrscheinlichkeit von 0% publizierte (Dripps und

Vandam 1954). Im Fokus weiterer Untersuchungen durch diverse Arbeitsgruppen stand die Exazerbation von bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen, wie eine durchgemachte Poliomyelitis oder eine multiple Sklerose durch die spinale Regionalanästhesie. Das Vorgehen in einem solchen Fall wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Singeisen und Mitarbeiter sahen eine vorbestehende neurologische Erkrankung nicht als absolute Kontraindikation (Singeisen et al. 2013). Der von Vercauteren und Arbeitsgruppe 2011 veröffentlichte Review-Artikel beinhaltet das Resümee, dass in der Akutphase der oben erwähnten Pathologika auf eine spinale Regionalanästhesie verzichtet werden sollte (Vercauteren et al 2011). Auch die wissenschaftlichen Arbeiten von Aldrete et al. von 2005 und Tetzlaff et al. von 1998 weisen darauf hin, dass eine Exazerbation von neuronalen Erkrankungen unter einer Spinalanästhesie möglich ist (Aldrete et al. 2005; Tetzlaff et al. 1998).

Die naheliegende Schlussfolgerung, dass eine zusätzlich zur Allgemeinanästhesie durchgeführte Spinalanästhesie zu weniger postoperativen Komplikationen führt, wurde von Nash und Mitarbeitern im Jahr 2014 untersucht. Durch das fortgeschrittene Alter unserer Patienten ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, akute Nierenfunktionsstörungen, Apoplex und allgemeine Mortalität erhöht. Eine reduzierte intraoperative Medikamentengabe könnte zu der These Anlass geben, dass das *Outcome* mittels kombinierter Anästhesie besser ist als unter Allgemeinanästhesie. Im Rahmen der von Nash durchgeführten Untersuchung zeigte sich jedoch, dass es zwischen der allgemeinen Anästhesie und der kombinierten Spinal- und Allgemeinanästhesie diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied gab. Ausgewertet wurden dabei retrospektiv Daten von 12379 Patienten in 108 Einrichtungen mit 21 verschiedenen operativen Eingriffen (Nash et al. 2015).

Schlussendlich sind die Gründe für und gegen eine SPA vielfältig und müssen genau abgewogen werden. Dass die Patienten wesentlich von der zusätzlichen Spinalanästhesie profitieren, konnte anhand der untersuchten Parameter in dieser retrospektiven Untersuchung nicht gezeigt werden. Ob dieses Ergebnis

generell auf die RRP zu übertragen ist, müssen weitere Untersuchungen darstellen.

4.4 Schlussfolgerung zum kombinierten Anästhesieverfahren

Unter Berücksichtigung der hier festgestellten Resultate stellt sich die Frage, ob eine zusätzliche regionale Anästhesie zur allgemeinen Narkose einen Vorteil für die Patienten der RRP bietet. Die Argumente, die in dieser Untersuchung gefunden wurden und die für eine Spinalanästhesie sprechen, sind von geringer klinischer Bedeutung und müssen sorgfältig gegen die Risiken dieser Prozedur abgewogen werden. Die Vorteile sind eine geringere Menge an intraoperativ verabreichtem Sufentanil und die verminderte Aufenthaltsdauer im Aufwachraum. Gründe, die gegen die zusätzliche rückenmarksnahe Intervention sprechen, sind der erhöhte materielle und zeitliche Aufwand und die potenzielle Gefahr einer Schädigung der Patienten.

Schlussendlich müssen weitere prospektive Untersuchungen zeigen, ob das Durchführen einer spinalen Regionalanästhesie in Kombination mit einer TIVA oder balancierten Anästhesie für das Operationsergebnis und das *Outcome* der Patienten Vorteile birgt. Zu beachten ist, dass zum Zeitpunkt der Einführung dieses kombinierten Anästhesieverfahrens in der Martini-Klinik in den neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts die Anästhesieverfahren andere Eigenschaften und Standards aufwiesen als derzeit. Eine Notwendigkeit der Kombination der Spinal- und Allgemeinanästhesie kann in diesem Zusammenhang durchaus gegeben gewesen sein. Die hier erhobenen Parameter und deren Auswertung geben einen Hinweis darauf, dass unter den jetzigen anästhesiologischen Bedingungen eine Neubewertung der Kombination aus Spinal- und Allgemeinanästhesie für die RRP erfolgen sollte.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, bei der RRP die drei Anästhesieverfahren der balancierten Narkose ohne SPA, der TIVA ohne SPA und der TIVA mit SPA zu vergleichen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine zur Allgemeinanästhesie zusätzlich durchgeführte Spinalanästhesie keinen wesentlichen Vorteil im Hinblick auf die oben genannten Parameter bietet.

Retrospektiv wurden Anästhesiedaten von 615 Patienten mit radikaler retropubischer Prostatektomie (353 SPA+TIVA, 115 ITN, 147 TIVA) ausgewertet. Im Zentrum des Interesses standen dabei die Erhebung des Blutverlustes, die Noradrenalingabe in der OP, die intraoperative Sufentanilmenge, die verabreichten Volumenersatzmittel, die Gabe von Analgetika im Aufwachraum und die Aufwachraumzeit.

Folgende Ergebnisse resultierten: Die Aufwachraumzeiten in beiden Gruppen ohne Spinalanästhesie (TIVA 150 min; balanciert 150 min vs. TIVA+SPA 135 min; $P \leq 0,001$) waren signifikant verlängert. Die intraoperativ applizierte Sufentanilmenge wies eine deutliche Reduktion gegenüber den Anästhesiearten ohne SPA auf (TIVA+SPA 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; TIVA 0,29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; ITN 0,31 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $P \leq 0,001$). Die Gabe von Noradrenalin während der OP war in der Gruppe der balancierten Anästhesie ohne SPA signifikant erhöht (ITN 0,07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; TIVA 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; TIVA+SPA 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; $P \leq 0,001$). Die Analgetikadosierung im Aufwachraum, der Blutverlust und die Volumenersatzmittelmenge intraoperativ sowie die Operationszeit wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Daher darf als Schlussfolgerungen gezogen werden, dass das wesentliche Ergebnis dieser Studie eine Verringerung der Aufwachraumzeit bei der Kombination aus SPA und Allgemeinanästhesie um 15 min im Median darstellte. Ob dieses Ergebnis auf andere Operationen mit kombinierten Anästhesieverfahren übertragbar ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

The concept of combining general and spinal anesthesia can be used in a number of surgical procedures, e.g. in thoracic and abdominal surgery. The combination of the two methods has shown to have a positive impact on several factors such as hemodynamic stability, operation time, the need of anesthetics and pain medication as well as a shorter time in the recovery room. Therefore it often is favorable compared to general anesthesia alone. The same advantages have been described for the radical retro pubic prostatectomy (RRP) however, the clinical use has not yet been systematically evaluated. By analyzing retrospective data we aimed to show that the same advantages mentioned above apply to this procedure. This study is a retrospective analysis of 615 male patients treated for prostate cancer at the Martini Clinic of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany in 2012. All patients were treated with a RRP. 353 patients received combined anesthesia consisting of general and spinal anesthesia. The 262 patients receiving general anesthesia alone were subdivided in TIVA (n=147) and balanced anesthesia (n=115). Patients with kidney and/or heart diseases and patients with a history of alcohol abuse were not included in this study. Anesthesia charts were used to determine blood loss, fluid and volume management, amount of noradrenaline needed, peri- and postoperative analgesia and length of stay in the recovery room.

There was no significant difference for blood loss ($P=0,512$), need of volume therapy ($P=0,068$) and analgesia with piritramid in the anesthetic recovery room ($P=0,642$) between the three groups. We found differences in the demand of catecholamines ($P\leq 0,001$), intraoperative opioid use ($P\leq 0,001$) and time in the recovery room ($P\leq 0,001$).

In conclusion, the combination of spinal and general anesthesia has, with the exception of a shorter time (15 min., $P=0,01$) in the recovery room, no advantages over general anesthesia alone. Whether these results can be generalized to other operations needs to be subject of further studies.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 3.1: Flussdiagramm zum Patientenkollektiv	9
Abb. 3.2: Operationsdauer	19
Abb. 3.3: Blutverlust während OP	20
Abb. 3.4.0: Infusionsvolumen gesamt OP+AWR	21
Abb. 3.4.1: Volumen Hydroxyethylstärke gesamt OP+AWR	22
Abb. 3.4.2: Volumen Hydroxyethylstärke gesamt OP+AWR [ml/kg]	23
Abb. 3.5: Noradrenalin gesamt während OP	24
Abb. 3.6.0: Sufentanil gesamt während OP [μg]	25
Abb. 3.6.1: Sufentanil gesamt während OP [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	26
Abb. 3.7: Piritramid gesamt AWR	27
Abb. 3.8: Metamizol gesamt OP+AWR	28
Abb. 3.9: AWR-Zeit gesamt	29

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.2: Übersicht zu den erhobenen Parametern	11
Tab. 3.1: Biometrische Daten und ASA-Klasse	18
Tab. 3.2: Vorerkrankungen	18
Tab. 3.3: Dauermedikation	18

6.3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
bzw.	beziehungsweise
BDA	Berufsverband Deutscher Anästhesisten
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
DAAF	Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
d.h.	das heißt
et al.	et alii
Fa.	Firma
GDT	Goal-Directed Therapy
h	Stunde
ITN	Intubationsnarkose
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Max	Maximum
mg	Milligramm
MIN	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
n	Anzahl
OP	Operation
NaCl	Natriumchlorid
s	Sekunde

s.	siehe
S.	Seite
SPA	Spinalanästhesie
Tab.	Tabelle
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
z.B.	zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

Adams HA (2007) Volumen- und Flüssigkeitsersatz – Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz (Teil I). *Anästh Intensivmed.* 48 (1): 448-60.

Aldrete JA, Reza-Medina M, Daud O, Lalin-Iglesias S, Chiodetti G, Guevara U, Wikinski JA, Torrieri A (2005) Exazerbation of preexisting neurological deficits by neuraxial anesthesia: report of seven cases. *J Clin Anesth.* 17 (4): 304-13.

Baumunk D, Schostak M (2013) Anästhesie in der Urologie-Gegenwärtiger Stand der Prostatachirurgie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 48 (7-8): 480-6.

Benson K, Hartz AJ (2000): A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 342 (25): 1878-86.

Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkmann CJ (2007) Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition. Literature Definitions Applied to a Retrospective Cohort Using Automated Data Collection. *Anesthesiology.* 107 (2): 213-20.

Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ (2008) Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology.* 109 (2): 180-7.

Bovill JG (1987) Which potent opioid? Important criteria for selection. *Drugs.* 33 (5): 520-30.

Brammar A, Nicholson A, Trivella M, Smith AF (2013) Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. *Cochrane Database Syst Rev*.

[Online im Internet] URL:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003004.pub3/pdf>

[Stand:16.05.2016, 11:25]

Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilmann D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F, Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy (2003) Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 238 (5): 641-8.

Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M (2003) Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth*. 91 (2): 218-23.

Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M (1999) Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *82 (3): 371-3*.

Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R (1992) Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 76 (6): 906-16.

Chappel D, Jacob M (2014) Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 28 (3): 227-34.

Christie MJ, Connor M, Vaughan CW et al. (2000) Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 27 (7): 520-3.

Chu LF, Clark DJ, Angst MS (2006) Opioid Tolerance and Hyperalgesia in Chronic Pain Patients After One Month of Oral Morphine Therapy: A Preliminary Prospective Study. *J Pain*. 7(1): 43-8.

Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000) Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 342 (25): 1887-92.

Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M (2001) No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 87 (6): 866-9.

Curatolo M (2010) Adding regional analgesia to general anaesthesia: increase of risk or improved outcome? *Eur J Anaesthesiol*. 27 (7): 586-91.

Darlington DN, Delgado AV, Kheirabadi BS, Fedyk CG, Scherer MR, Pusateri AE, Wade CE, Cap AP, Holcomb JB, Dubick MA (2011) Effect of Hemodilution on Coagulation and Recombinant Factor VIIa Efficacy in Human Blood In Vitro. *J Trauma*. 71 (5): 1152-63.

Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP (2010): Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function (Review). [Online in Internet.] URL:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007594.pub2/pdf>

[Stand: 16.05.2016, 12:46]

Davies BJ, Chung SY, Nelson JB (2004) Delayed intraoperative hydration limits blood loss during radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 64 (4): 712-6.

Deusch E, Gamsjäger T, Kress HG, Kozek-Langenecker SA (2003) Binding of hydroxyethyl starch molecules to the platelet surface. *Anesth Analg*. 97 (3): 680-3.

Dick J, Maurer A (1971) New phenazon-4-sulfonic acid derivatives with potential effect. 26 (7): 394-6

Dripps RD, Vandam LD (1954) Long-term follow-up of patients who received 10,098 spinal anesthetics: failure to discover major neurological sequelae. J Am Med Assoc. 156 (16): 1486-91.

Dunet F, Pfister Ch, Deqmani M, Meunier Y, Demeilliers-Pfister G, Grise P (2004) Clinical results of combined epidural and general anesthesia procedure in radical prostatectomy management. Can J Urol. 11 (2): 2200-4.

Fassl J, High KM, Stephenson ER, Yarotsky V, Elmslie KS (2011) The intravenous anesthetic propofol inhibits human L-type calcium channels by enhancing voltage-dependent inactivation. J Clin Pharmacol. 51 (5): 719-30.

Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. Anesthesiology. 97 (4): 820-6.

Gelman S (2014) Is norepinephrine infusion during intraoperative period justified? Anesthesiology. 121 (2): 433-4.

Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, Pearse RM (2013) Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 112 (1): 25-34.

Godet, G.; Lehot, J.-J.; Janvier, G.; Steib, A.; Castro, V. de; Coriat, P. (2008) Safety of HES 130/0.4 (Voluven®) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery. European Journal of Anaesthesiology. 25 (12): 986-94.

Gosch M, Böhmendorfer B, Benvenuti-Falger U, Dovjak P, Iglseder B, Lechleitner M, Otto R, Roller RE, Sommeregger U (2010): Polypharmacy and pain treatment. *Wien Med Wochenschr.* 160 (11–12): 286–292.

Graefen M, Huland H (2004) Technik der nerverhaltenden radikalen retropubischen Prostatektomie. *Urologe.* 43 (2): 156-9.

Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heiniger A, Van Aken H (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care.* 16 (3): R94

Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M (2000) Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 93 (2): 409-17.

Han TH, Greenblatt DJ, Martyn JA (2009) Propofol clearance and volume of distribution are increased in patients with major burns. *J Clin Pharmacol.* 49 (7): 768-72.

Hancke E, Lampinski M, Suchan K, Völke K (2013) Schmerzmanagement nach Hämorrhoidektomie. Patientenkontrollierte Analgesie vs. Konventionelle Schmerztherapie. *Chirurg.* 84 (7): 587-93.

Hasuwa K, Nakahashi K, Kuzumoto N, Iwata T, Inoue S, Furuya H (2009) Spinal epidural hematoma after spinal anesthesia using a 27-gauge spinal needle in a patient with normal coagulation profile. *Masui.* 58 (4): 456-9.

Hedenmalm K, Spigset O (2002) Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol.* 58 (4): 265-74.

Heijmanns J, Fransen E, Buurman W, Maessen J, Roekaerts P (2007) Comparison of the modulatory effects of four different fast-track anesthetic techniques on the inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 21 (4): 512-8.

Heßler M, Arnemann PH, Ertmer C (2015) To use or not to use starch in intraoperative care: are we ready to answer the 'Gretchen question'? *Curr Opin Anesthesiol.* 28 (3):370-7.

Hitzeman N, Chin S (2012) Epidural analgesia for labor pain. *Am Family Physician.* 86 (3): 241-42.

Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, Kreutz R, Garbe E (2015) Metamizol-induced agranulozytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 71 (2): 219-27.

Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laport J-R (2005) Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol.* 60 (11): 821-9.

Jacob M, Rehm M, Orth V, Lötsch M, Brechtelsbauer H, Weninger E, Finsterer U (2003) Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0,4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution. *Anaesthesist.* 52 (10): 896-04.

Jage J, Göb J, Wagner W, Henneberg T, Lehmann KA (1990) Postoperative pain therapy with piritramide and metamizole. A randomized study in 120 patients with intravenous on-demand analgesia after abdominal surgery. *Schmerz.* 4 (1): 29-36.

Ji W, Cui C, Zhang Z, Liang J (2013) Paradoxical effects of propofol on visceral pain induced by various TRPV1 agonists. *Exp Ther Med.* 5 (4): 1259-63.

Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M (2005) Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 103 (1): 147-55.

Juckenhöfel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A (1999) TIVA mit Propofol/Remifentanil oder balancierte Anästhesie mit Sevofluran/Fentanyl bei laproskopischen Operationen: Hämodynamik, Aufwachverhalten und Nebenwirkungen. *Anästhesist*. 48 (11): 807-12.

Käutner YP (2007) Der Vergleich von Propofol, Sevofluran und Desfluran in Kombination mit Remifentanil bei Augenpatienten. Med. Dissertation. Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin

Kancir AS, Johansen JK, Ekeloef NP, Pedersen EB (2015) The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arterial blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 120 (3): 608-18.

Kirson ED, Yaari Y, Perouansky M (1998) Presynaptic and postsynaptic actions of halothane at glutamatergic synapses in the mouse hippocampus. *Br J Pharmacol*. 124 (8): 1607-14.

Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther*. 14 (2): 95-06.

Kotani Y, Nakajima Y, Hasegawa T, Satoh M, Nagase H, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H (2008) Propofol exerts greater neuroprotection with disodium edetate than without it. *J Cereb Blood Flow Metab*. 28 (2): 354-66.

Krammer CW, Ibrahim RM, Hansen TG, Sørensen JA (2014) The effects of epinephrine and dobutamine on skin flap viability in rats: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 68 (1): 113-9.

Krejci V, Hildebrand LB, Siquardsson GH (2006) Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 34 (5): 1456-63.

Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovitz M (2009) Catecholaminergic Systems in Stress: Structural and Molecular Genetic Approaches. *Physiol Rev.* 89 (2): 535-06.

Langer T, Ferrari M, Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P (2014) Effects of intravenous solutions on acid-base equilibrium: from Crystalloids to colloids and blood components. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 46 (5): 350-60.

Lecoq J-P H, Brichant, J.-F, Lamy M L, Joris, JL (2010) Norepinephrine and ephedrine do not counteract the increase in cutaneous microcirculation induced by spinal anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia.* 105 (2): 214-9.

Lee LH, Irwin MG, Lui SK (2005) Intraoperative remifentanyl infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology.* 102 (2): 398-02.

Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, Jouglan E (2006) Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology.* 105 (6): 1087-97.

Loryan I, Lindqvist M, Johansson I, Hiratsuka M, van der Heiden I, van Schaik RH, Jakobsson J, Ingelman-Sundberg M (2012) Influence of sex on propofol metabolism, a pilot study: implications for propofol anesthesia. *Eur J Clin Pharmacol.* 68 (4): 397-06.

Loscar M, Conzen P (2004) Volatile Anästhetika. *Anaesthesist*. 53 (2): 183-97.

Luchetti M, Canella M, Zoppi M, Massei R (2008) Comparison of Regional Anesthesia Versus Combined Regional and General Anesthesia for Elective Carotid Endarterectomy: A Small Exploratory Study. *Reg Anesth Pain Med*. 33 (4): 340-5.

Lundy JS (1926) Balanced anaesthesia. *Minn Med*. 9: 399-04.

Luxen J, Trentzsch H, Urban B (2014) Rocuronium und Sugammadex in der Notfallmedizin. Anforderungen an ein Muskelrelaxans für die „rapid sequence induction“. *Anaesthesist*. 63 (4): 331-7.

Marx G, Albers J, Bauer M, Eikermann M, Gnass I, Hobohm C, Janssens U, Kluge S, Kranke P, Maurer T, Merz W, Mosch C, Neugebauer E, Quintel M, Schindler AW, Senninger N, Trampisch HJ, Waydhas C, Wildenauer R, Zacharowski K (2014) S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. Homepage der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften, Registernummer 001-020. [Online im Internet] URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-020.htm> [Stand 16.05.2016, 13:30]

Massey MF, Gupta DK (2007) The Effects of Systemic Phenylephrine and Epinephrine on Pedicle Artery and Microvascular Perfusion in a Pig Model of Myoadipocutaneous Rotational Flaps. *Plast Reconstr Surg*. 120 (5): 1289-99.

Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD (1999) Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96 (14): 7731-6.

McLain RF, Bell GR, Kalfas I (2004) Complications associated with lumbar laminectomy: a comparison of spinal versus general anesthesia. *Spine*. 29 (22): 2542-7.

Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE, Mascia MP, Valenzuela CF, Hanson KK, Greenblatt EP, Harris RA, Harrison NL (1997) Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature*. 389 (6649): 385-9.

Miyazaki M, Takasita M, Matsumoto H, Sonoda H, Tsumura H, Torisu T (2005) Spinal epidural hematoma after removal of an epidural catheter: case report and review of the literature. *J Spinal Disord Tech*. 18 (6): 547-51.

Monk JP, Beresford R, Ward A (1988) Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 36 (3): 286-313.

Muzi M, Berens RA, Kampine JP, Ebert TJ (1992) Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesth Analg*. 74 (6): 877-83.

Nakai K, Yamamoto K, Tobetto Y, Mita N, Wakamatsu N, Kato M, Go R, Kohyama A (2011) Transient paraplegia due to epidural hematoma after catheter withdrawal. *Masui*. 60 (9): 1094-6.

Nash DM, Mustafa RA, McArthur E, Wijesundera DN, Paterson JM, Sharan S, Vinden C, Wald R, Welk B, Sessler DI, Devereaux PJ, Walsh M, Garg AX (2015) Combined general and neuraxial anesthesia versus general anesthesia: a population-based cohort study. *Can J Anaesth*. 62 (4): 56-68.

Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF (2006) Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg*. 93 (9): 1069-76.

Noh C, Kshirsagar A, Mohler JL (2003) *Outcomes* after radical retrobubic prostatectomy. *Urology*. 61 (2): 412-6.

Pert CB, Snyder SH (1973) Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 70 (8): 1011-4.

Pestana D, Espinosa E, Eden A, Najera D, Collar L, Aldecoa C, Hiquera E, Escribano S, Bystritski D, Pascual J, Fernandez-Garijo P, de Prada B, Muriel A, Pizov R (2014) Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: a prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed therapy in Major Abdominal Surgery). *Anesth Analg*. 119 (3): 579-87.

Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM (2008) Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*. 101 (6): 832-40.

Przybyla A (2012) Vergleich von monopolarer und bipolarer Präparationstechnik bei der radikal retropubischen Prostatektomie hinsichtlich Komplikationsrate und perioperativer Morbidität. *Med. Dissertation*. Klinikum der Georg-August-Universität zu Göttingen.

Raeder J (2014) Opioids in the treatment of postoperative pain: old drugs with new options? *Expert Opin Pharmacother*. 15 (4): 449-52.

Redan JA, Wells T, Reeder S, McCarus SD (2016) Reducing Opioid Adverse Events: A Safe Way to Improve Outcomes. *Surg Technol Int*. [Online im Internet] URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27042786> [Stand 24.04.16, 15:14]

Rehm M, Haller M, Orth VH, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H, Mayer S, Brechtelsbauer H, Finsterer U (2001) Changes in blood volume hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology*. 95 (4): 849-56.

Rehm M, Orth VH, Weninger E, Jacob M, Mayer S, Brechtelsbauer H, Finsterer U (2001) Ist Haemaccer® ein geeignetes Kolloid zur Durchführung einer präoperativen akuten normovolämen Hämodilution (ANH) und zur Therapie größerer intraoperativer Blutverluste? *Anaesthesist*. 50 (8): 580-4.

Rehm M (2013) Anwendungsbeschränkung für Hydroxyethylstärke: Hintergründe und alternative Konzepte. *Anaesthesist*. 62 (8): 644-55.

Rhode V, Katalinic A, Wasem J, Aidelsburger P (2007) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Prostataerkrankungen, Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt, 36, 7-10.

Rübben H, Bex A, Otto T (2001) Systemic treatment of hormone refractory prostate cancer. *World J Urol*. 19 (2): 99-110.

Salonia A, Crescenti A, Suardi N, Memmo A, Naspro R, Bocciardi AM, Colombo R, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F (2004) General versus spinal anesthesia in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: results of a prospective, randomized study. *Urology*. 64 (1): 95-100.

Salonia A, Suardi N, Crescenti A, Colombo R, Rigatti P, Montorsi F (2006) General versus spinal anesthesia with different forms of sedation in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: Results of a prospective, randomized study. *Int J Urol*. 13 (9): 1185-80.

Salzwedel C, Puiq J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, Hussain A, Belda J, Kirov MY, Sakka SG, Reuter DA (2013) Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. Crit Care. 17 (5): R191

Shir Y, Frank SM, Brandler CB, Raja SN (1994) Postoperative Morbidity is similar in Patients anesthetized with epidural and general Anesthesia for radical Prostatectomy. Urology. 44(2): 232-6.

Shir Y, Raja SN, Frank SM, Brendler CB (1995): Intraoperative blood loss during Radical Retropubic Prostatectomy: Epidural versus general anesthesia. Urology. 45 (6): 993-9.

Silver DJ, Dunsmore RH, Dickson CM (1976) Spinal anesthesia for lumbar disc surgery: review of 576 operations. Anesth Analg. 81 (4): 694-6.

Sinatra RS, Torres J, Bustos AM (2002) Pain management after major orthopaedic surgery: current strategies and new concepts. J Am Acad Orthop Surg. 10 (2): 117-29.

Singeisen H, Hodel D, Schindler C, Frey K, Eichenberger U, Hausmann ON (2013) Signifikant kürzere Anästhesiezeit bei lumbaler Wirbelsäulen Chirurgie. Prozessanalytischer Vergleich von Spinalanästhesie und Intubationsnarkose. Anaesthesist. 62 (8): 632-8.

Strunden M, Heckel K, Goetz A, Reuter D (2011) Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. Ann Intensive Care. 1 (1): 1-2.

Strunden M, Bornscheuer S, Schuster A, Kiefmann A, Goetz A, Reuter D, Heckel K (2012) Glycocalyx degradation causes microvascular perfusion failure in the ex vivo perfused mouse lung: Hydroxyethyl starch 130/0,4 pretreatment attenuates this response. *Shock*. 38 (5): 559-66.

Tessler MJ, Kardash K, Kleiman S, Rossignol M (1995) A retrospective comparison of spinal and general anesthesia for vaginal hysterectomy: a time analysis. *Anesth Analg*. 81 (4): 694-6.

Tetzlaff JE, Dilger JA, Wu C, Smith MP, Bell G (1998) Influence of lumbar spine pathology on the incidence of paresthesia during spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 23 (6): 560-3.

Tikuišis R, Miliauskas P, Samalavičius NE, Žurauskas A, Sruogis A (2009) Epidural and general anesthesia versus general anesthesia in radical prostatectomy. *Medicina (Kaunas)*. 45(10): 772-7.

Treqqiari MM, Romand JA, Burgener D, Suter PM, Aneman A (2002) Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Crit Care Med*. 30 (6): 1334-9.

Vercauteren M, Waets P, Pitkänen M, Förster J (2011) Neuraxial techniques in patients with preexisting back impairment or prior spine interventions: a topical review with special reference to obstetrics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 55 (8): 910-7.

Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, Fleming SC (2005) Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anesth*. 95 (5): 634-42.

Weninger B, Czerner S, Steude U, Weninger E (2004) Comparison between TCI-TIVA, manual TIVA and balanced anaesthesia for stereotactic biopsy of the brain. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 39 (4): 212-9.

Wong RP, Carter HB, Wolfson A, Faustin C, Cohen SR, Wu CL (2007): Use of spinal anesthesia does not reduce intraoperative blood loss. *Urology.* 70 (3): 523-6.

Wu CL, Francisco DR, Benesch CG (2000) Perioperative stroke associated with postoperative epidural analgesia. *J Clin Anesth.* 12 (1): 61-3.

Wuethrich PY, Schmitz SF, Kessler TM, Thalmann GN, Studer UE, Stueber F, Burkhard FC (2010) Potential Influence of the Anesthetic Technique Used during Open Radical Prostatectomy on Prostate Cancer-related Outcome: A Retrospective Study. *Anesthesiology.* 113 (3): 570-6.

Wuethrich PY, Thalmann GN, Studer UE, Burkhard FC (2013) Epidural analgesia during open radical prostatectomy does not improve long term cancer related outcome: a retrospective study in patients with advanced prostate cancer. *PloS One.* 8 (8): e72873.

Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, Stueber F, Studer UE (2015): The impact of pelvic venous pressure on blood loss during open radical cystectomy and urinary diversion: Results from a secondary analysis of a randomized clinical trial. *J Urol.* 194 (1): 146-52.

Zeidler EM, Goetz AE, Zöllner C (2013) Pharmacogenetics. Clinical relevance in anesthesiology. *Anaesthesist.* 62 (11): 874-86.

Zöllner C, Schäfer M (2008) Opioid in der Anästhesie. *Anaesthesist.* 57 (7): 729-42.

Zöllner C (2010) Induzieren Opioide Hyperalgesien? Anaesthesist. 59 (11): 983-93.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz und Prof. Dr. med. Christian Zöllner bedanke ich mich für die Vergabe des interessanten Themas und das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Meinen Betreuern Dr. med. Kai Heckel und Dr. med. Uta Maria Krämer danke ich im Besonderen, da deren Engagement und Motivation wesentliche Bestandteile des Gelingens waren.

Weiterhin möchte ich Herrn Clemens Lunau, Frau Sarah Siebler, Frau Birgitt Storbeck und Eik Vettorazzi für die kritischen Anmerkungen und Hilfestellungen danken.

Ein großes Dankeschön gilt meiner kleinen und großen Familie. Ohne den Rückhalt und die Unterstützung, die sie mir haben zuteilwerden lassen, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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:.....