

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Bedeutung des Serumalbuminwertes bei Leberteilresektionen**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Dorothea Klauer

aus Heidelberg

Datum der Promotion: 13.12.2019



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VII
1 Abstract .....	8
1.1 Abstract (Deutsch): .....	8
1.2 Abstract (English): .....	10
2 Einleitung .....	11
2.1 Hintergrund und Begründung des Vorhabens .....	11
2.2 Zielsetzung.....	13
3 Methodik .....	14
3.1 Methodik der PHYDELIO-Studie .....	14
3.1.1 Intervention sowie primäres und sekundäres Outcome.....	15
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
3.2 Methodik der vorliegenden Dissertation .....	17
3.2.1 Studienpopulation .....	17
3.2.2 Methodik der Datenerhebung .....	19
3.2.2.1 Präoperative Datenerhebung.....	20
3.2.2.2 Intraoperative Datenerhebung.....	20
3.2.2.3 Postoperative Datenerhebung .....	20
3.2.3 Statistische Auswertung .....	22
4 Ergebnisse .....	23
4.1 Allgemeine Charakteristika der Patientengruppen .....	23
4.2 Analyse der postoperativen Daten .....	26
4.2.1 Analyse der postoperativen Komplikationen.....	26
4.2.2 Analyse der Krankenhausverweildauer nach der Operation .....	31

4.2.3	Analyse der kumulativen ITS-Verweildauer nach der Operation.....	32
4.2.4	Analyse der 1-Jahresüberlebensrate .....	34
4.2.4.1	Kaplan-Meier-Kurve .....	34
4.2.4.2	Cox-Regression.....	35
4.3	Ergebnis der Effektstärkemaße.....	36
5	Diskussion.....	37
5.1	Zusammenhänge zwischen präoperativer Hypoalbuminämie und postoperativem Outcome .....	37
5.1.1	Präoperative Hypoalbuminämie und höhergradige postoperative Komplikationen....	37
5.1.2	Präoperative Hypoalbuminämie und Krankenhaus- sowie ITS-Verweildauer.....	39
5.1.3	Präoperative Hypoalbuminämie und 1-Jahresmortalität .....	40
5.2	Mögliche Erklärungsansätze für die Zusammenhänge zwischen präoperativer Hypoalbuminämie und postoperativem Outcome .....	42
5.3	Überlegungen zur Zukunft .....	44
5.4	Limitationen.....	45
6	Literaturverzeichnis .....	46
7	Eidesstattliche Versicherung .....	50
8	Lebenslauf.....	51
9	Danksagung.....	53

## Abkürzungsverzeichnis

95-%-KI	95-%-Konfidenzintervall
AE	Adverse Event („unerwünschtes Ereignis“)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMG	Arzneimittelgesetz
Anti-TNF- $\alpha$	Anti-tumor necrosis factor-alpha
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
$\beta$ -HCG	Beta-humanes Choriongonadotropin
BMI	Body Mass Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CDC	Center for Disease Control
CKI	Charlson Komorbiditätsindex
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DNA	Desoxyribonucleic Acid
ER	Endoplasmic Reticulum
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
IBM	International Business Machines Corporation
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive Care Unit
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IL-6	Interleukin 6
ISRCTN	International Standard Randomised Control Trial Number
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Komplikationsmeldung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Fallzahl
NET	Neuroendokrine Tumoren
NIDDM	Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
p	Wahrscheinlichkeitswert, Signifikanzwert
PADSS	Post Anaesthetic Discharge Scoring System
POCD	Postoperatives kognitives Defizit
POD	Postoperative Day
postop	postoperativ

präop	präoperativ
QTc-Intervall	korrigiertes QT-Intervall
RNA	Ribonucleic Acid
SAE	Serious Adverse Event („schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“)
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung (Krankenhausinformationssystem)
SE	Standardfehler
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation

## SI-Einheiten

d	Tag
g/l	Gramm pro Liter
kg	Kilogramm
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
l/l	Liter pro Liter
mg	Milligramm
min	Minuten
ms	Millisekunden

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Einschlusskriterien der PHYDELIO-Studie gemäß des Prüfplans [26].....	15
<b>Tabelle 2</b> Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie gemäß des Prüfplans [26].....	16
<b>Tabelle 3</b> Basischarakteristika der Patienten keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe .....	25
<b>Tabelle 4</b> Weitergehende Charakteristika der Patienten keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe .....	26
<b>Tabelle 5</b> Univariate Analyse der Gesamtanzahl postoperativer Komplikationen pro Patient im Vergleich keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe .....	27
<b>Tabelle 6</b> Univariate Analyse des höchsten Grades postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo pro Patient im Vergleich keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe ..	29
<b>Tabelle 7</b> Signifikante Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für die Entwicklung höhergradiger Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	30
<b>Tabelle 8</b> Ergebnisse der Vorwärts- und Rückwärtsselektion der multiplen logistischen Regression für die Entwicklung höhergradiger Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	30
<b>Tabelle 9</b> Univariate Analyse der Krankenhausverweildauer im Vergleich keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe.....	31

<b>Tabelle 10</b> Signifikante Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse zur Krankenhausverweildauer .....	31
<b>Tabelle 11</b> Ergebnisse der Rückwärtsselektion der multiplen logistischen Regression zur Krankenhausverweildauer .....	32
<b>Tabelle 12</b> Univariate Analyse der ITS-Verweildauer im Vergleich keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe.....	33
<b>Tabelle 13</b> Signifikante Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse zur ITS-Verweildauer .....	33
<b>Tabelle 14</b> Ergebnisse der Rückwärtsselektion der multiplen logistischen Regression zur ITS-Verweildauer .....	34
<b>Tabelle 15</b> Signifikante Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das 1-Jahresüberleben.....	36
<b>Tabelle 16</b> Ergebnisse der Vorwärts- und Rückwärtsselektion der multiplen Cox-Regressionsanalyse für das 1-Jahresüberleben.....	36

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1</b> Selektion des Patientenkollektivs der vorliegenden Dissertation (CONSORT-Flow-Diagramm) .....	18
<b>Abbildung 2</b> Analyserelevanter Auszug des Behandlungspfads der PHYDELIO-Studie .....	19
<b>Abbildung 3</b> Prozentuale Verteilung der insgesamt 346 Komplikationen der keine Hypoalbuminämie-Gruppe (n= 111) auf die einzelnen Organsysteme gemäß MedDRA-Klassifikation [31] .....	27
<b>Abbildung 4</b> Prozentuale Verteilung der insgesamt 135 Komplikationen der Hypoalbuminämie-Gruppe (n=30) auf die einzelnen Organsysteme gemäß MedDRA-Klassifikation [31] .....	28
<b>Abbildung 5</b> Kaplan-Meier-Kurve für n=154.....	35

## 1 Abstract

### 1.1 Abstract (Deutsch):

**Einleitung:** Eine präoperative Hypoalbuminämie wurde in vielen Fachrichtungen diagnoseabhängig und -unabhängig bereits mehrfach als unabhängiger und signifikanter prognostischer Parameter für Mortalität und postoperative Morbidität beschrieben (u.a. in der kardiovaskulären Chirurgie [1-6], Neurochirurgie [7, 8] oder Orthopädie [9, 10]). Die Auswirkung präoperativer Hypoalbuminämie auf das postoperative Outcome in der hepatobiliären Chirurgie wurde bisher noch nicht diagnoseunabhängig untersucht. In der vorliegenden Dissertation soll der Frage nachgegangen werden, ob eine präoperativ bestehende Hypoalbuminämie bei Leberteilresektion mit einem schlechteren postoperativen Outcome assoziiert ist.

**Methodik:** Dazu wurden die im Rahmen der PHYDELIO-Studie prospektiv erhobenen Daten retrospektiv analysiert. Das untersuchte Patientenkollektiv, welches die Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit erfüllte (n=154), wurde auf Grundlage des unmittelbar vor Leberteilresektion bestimmten Serumalbuminwertes in zwei Subgruppen unterteilt. Im Falle eines präoperativen Serumalbuminwertes  $<35\text{g/l}$  wurden die Studienteilnehmer der Hypoalbuminämie-Gruppe zugeteilt (n=32; 20,8%), bei einem Serumalbuminwert  $\geq 35\text{g/l}$  der keine Hypoalbuminämie-Gruppe (n=122; 79,2%). Multiple logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Einfluss mehrerer unabhängiger klinischer Parameter auf die Entwicklung höhergradiger postoperativer Komplikation (Clavien Grad III-V) [11] zu überprüfen. Durch gleiche statistische Verfahren wurde in einer Nebenfragestellung der Einfluss klinischer Parameter auf die postoperative Krankenhausverweildauer und die Verweildauer auf der Intensivstation (ITS) analysiert. Zusätzlich wurden Prädiktoren für die 1-Jahresüberlebensrate aus dem Kaplan-Meier-Verfahren und der Cox-Regressionsanalyse nachgewiesen.

**Ergebnisse:** Ein Serumalbuminwert  $<35\text{g/l}$  vor Leberteilresektion ist ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für höhergradige postoperative Komplikationen (OR 2,51; 95-%-KI 1,07-5,90;  $p=0,035$ ), eine Krankenhausverweildauer über 12 Tage (OR 4,44; 95-%-KI 1,53-12,90;  $p=0,006$ ) sowie eine Verweildauer auf der Intensivstation über 23 Tage (OR 2,82; 95-%-KI 1,16-6,81;  $p=0,022$ ). Hypoalbuminämie ist kein unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahresüberlebensrate (HR 1,66; 95-%-KI 0,69-3,99;  $p=0,262$ ). Unabhängige Prädiktoren hierfür sind der Charlson Komorbiditätsindex (CKI) sowie das Alter (CKI: HR 1,23; 95-%-KI 1,00-1,51;  $p=0,050$ ; Alter: HR 1,07; 95-%-KI 1,03-1,12;  $p=0,002$ ).

## Abstract

**Zusammenfassung:** Eine präoperativ bestehende Hypoalbuminämie war mit dem Auftreten höhergradiger postoperativer Komplikationen, einer längeren Krankenhaus- sowie ITS-Verweildauer assoziiert. Hingegen war ein Serumalbuminwert  $<35\text{g/l}$  kein prognostischer Marker für die 1-Jahresüberlebensrate. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der präoperativ bestimmte Serumalbuminwert in der hepatobiliären Chirurgie diagnoseunabhängig als unabhängiger Prädiktor für kurzfristiges postoperatives Outcome herangezogen werden kann.

## 1.2 Abstract (English):

**Introduction:** In many medical fields preoperative hypoalbuminemia has been described both dependent and independent from diagnosis to be an independent and significant prognostic parameter for mortality and postoperative morbidity (i.e. cardiovascular surgery [1-6], neurosurgery [7, 8] and orthopedics [9, 10]). However, the consequences of preoperative hypoalbuminemia on postoperative outcome in hepatobiliary surgery have yet to be investigated independently from diagnosis. The aim of this thesis is to examine, whether preoperative hypoalbuminemia before partial hepatectomy is associated with an inferior post surgical outcome.

**Methods:** Therefore, prospectively acquired PHYDELIO-study data were analyzed retrospectively. The group meeting the criterion for inclusion (n=154) was split into two subgroups based on serum albumin levels before partial hepatectomy. Patients with serum albumin <35g/l were categorized as „hypoalbuminemic“ (n=32; 20,8%), patients with serum albumin  $\geq$ 35g/l were categorized as „non-hypoalbuminemic“ (n=122; 79,2%). Multivariate logistic regression analyses were performed to assess the impact of several independent clinical parameters on the development of higher-graded postoperative complications (Clavien Grade III-V) [11]. In an auxiliary question, the impact of clinical parameters on length of hospital stay after surgery and total stay in intensive care unit (ICU) were analyzed using the same statistical analysis. Additionally, predictors for one-year survival rate were demonstrated from Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression analysis.

**Results:** Serum albumin <35g/l before partial hepatectomy is a significant, independent predictor for higher-graded postoperative complications (OR 2,51; 95%-KI 1,07-5,90; p=0,035), hospital stay for more than 12 days (OR 4,44; 95%-KI 1,53-12,90; p=0,006) and total stay in ICU over 23 days (OR 2,82; 95%-KI 1,16-6,81; p=0,022). Hypoalbuminemia is not a predictor of one-year survival rate (HR 1,66; 95%-KI 0,69-3,99; p=0,262). Predictors of one-year survival rate are Charlson Comorbidity Index and age (CKI: HR 1,23; 95%-KI 1,00-1,51; p=0,050; age: HR 1,07; 95%-KI 1,03-1,12; p=0,002).

**Conclusion:** Preoperative hypoalbuminemia is associated with higher-graded postoperative complications, a prolonged length of hospital stay and a prolonged stay in ICU. However, serum albumin <35g/l is not a prognostic marker for one-year survival rate. In conclusion, preoperative hypoalbuminemia in hepatobiliary surgery is an independent predictor for short-term postoperative outcome independently from the diagnosed condition.

## 2 Einleitung

### 2.1 Hintergrund und Begründung des Vorhabens

Das von Hepatozyten synthetisierte Albumin ist das wichtigste Bindungs- und Transportprotein des Körpers [12, 13]. Transportiert werden unter anderem Enzyme oder Abbauprodukte wie z.B. indirektes Bilirubin [13]. Mit einem Anteil von 60% an der Gesamtplasmaproteinkonzentration dient Albumin als Hauptplasmakomponente der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks und hat somit eine herausragende Funktion im Wasserhaushalt des Körpers [12, 13]. Weiterhin dient Albumin als Parameter einer chronischen Entzündung und ist als Anti-Akute-Phase-Protein im Falle einer akuten Entzündung erniedrigt [13]. Erniedrigte Serumalbuminwerte lassen sich außerdem bei schwerem Leberparenchymschaden, bei Proteinverlust z.B. im Rahmen eines nephrotischen Syndroms, Verbrennungen oder Malabsorption nachweisen [13]. Von einer echten Hypoalbuminämie gilt es die Pseudohypoalbuminämie abzugrenzen, die als Folge von Störungen des Wasserhaushaltes entsteht und mittels Hämatokritbestimmung detektiert werden kann [13].

Serumalbumin wurde bereits vielfach hinsichtlich der Tauglichkeit als potenzieller Prädiktor für postoperatives Outcome untersucht [1, 7, 14, 15]. Dabei stammen die Studien aus unterschiedlichen Fachrichtungen und beschreiben Hypoalbuminämie jeweils als einen unabhängigen und signifikanten prognostischen Parameter für Mortalität und Morbidität [1, 7, 14, 15]. Bei kardiovaskulären Eingriffen, u.a. perkutaner Aortenklappenersatz (TAVI), Bypass-Anlagen der unteren Extremität und auch Herztransplantationen, zeigte sich durchweg eine Assoziation zwischen präoperativ bestimmten Serumalbuminwerten  $<35\text{g/l}$  und postoperativer Mortalität [1-5] und/ oder Morbidität [4, 6]. In der Neurochirurgie bestätigte sich dieses Ergebnis: Kim et al. belegten bei der Entfernung von Hirntumoren eine erhöhte Inzidenz von postoperativem akuten Nierenversagen und eine niedrigere Gesamtüberlebensrate bei präoperativ bestimmtem Serumalbumin  $<38\text{g/l}$  [7]. Adogwa et al. proklamierten eine präoperative Hypoalbuminämie als Prädiktor für postoperative Komplikationen bei Spondylodesen [8]. Vergleichbare Ergebnisse gibt es auch in der orthopädischen Chirurgie: Bei Gelenkarthroplastiken wurde gezeigt, dass eine präoperative Hypoalbuminämie mit einer postoperativ erhöhten Infektionsrate sowie einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert ist [9]. Letztlich wurde auch in der Allgemeinchirurgie für einzelne Operationsverfahren, beispielsweise der ileoanal Pouchanlage, dargelegt, dass Hypoalbuminämie u.a. mit Anastomoseninsuffizienz und verlängerter Krankenhausverweildauer einhergeht [16].

## Einleitung

Die meisten der eben genannten Arbeiten [2-6, 8, 16] betrachteten Serumalbumin in ihrer Analyse im Kontext der Mangelernährung. Die Rolle von Serumalbumin als Marker der Mangelernährung wird allerdings kontrovers diskutiert. Die erste Arbeitsgruppe, die Hypoalbuminämie mit Mangelernährung in Verbindung brachte, waren Reeds et al. [17], die 1976 einen signifikant niedrigeren Serumalbuminspiegel bei Kindern mit Hungerödem (Kwashiorkor) beobachteten. Diese Ergebnisse wurden unter anderem 2004 von Don et al. bestätigt [18]. Die Arbeitsgruppe beschrieb Hypoalbuminämie als Resultat von Entzündung und mangelhafter Proteinzufuhr [18]. Kritisch betrachtet wurden diese Ergebnisse von Fuhrman et al. [19], die einerseits den Ergebnissen von Reeds et al. zustimmten, doch andererseits klar zu verstehen gaben, dass Serumalbumin kein Indikator und diagnostischer Parameter des Ernährungsstatus für schwerkranke Patienten sei. Seaton untermauerte diese These, indem er postulierte, dass die Proteinzufuhr keinen Einfluss auf das Serumalbuminlevel hat [20]. Die Albuminsynthese und der Abbau von Albumin seien vor allem durch den osmotischen Druck reguliert [13, 20]. Dem gegenüber steht wiederum die Aussage, dass mangelhafte Proteinzufuhr in einem Verlust zellulärer Ribonukleinsäure (RNA) und einem Zerfall des Endoplasmatischen Retikulums (ER) resultiert, was letztlich eine verminderte Albuminsynthese zur Folge hat [21]. Aufgrund der andauernden kontroversen Diskussion soll Serumalbumin in der vorliegenden Dissertation abseits vom Kontext der Mangelernährung betrachtet werden.

Wie soeben beschrieben gilt Serumalbumin im Fachbereich Allgemeinchirurgie für einzelne Operationsverfahren bereits als unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres postoperatives Outcome [16]. Speziell in der Leberchirurgie ist eine mögliche Assoziation zwischen Hypoalbuminämie und postoperativem Outcome bislang nur diagnoseabhängig für das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) im Hinblick auf das Überleben nach Leberteileresektion untersucht worden [22, 23]. Dabei offenbarte sich die präoperative Hypoalbuminämie als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität [22, 23]. Dies bestätigten auch andere Studien der hepatobiliären Chirurgie, die sich ebenfalls mit der Assoziation von präoperativer Hypoalbuminämie und dem postoperativen Outcome bei Patienten mit HCC beschäftigten [24, 25]. Sie untersuchten Serumalbumin allerdings im Zusammenhang des Albumin-Bilirubin-Scores [24] bzw. im Zusammenhang mit der Albumin-Globulin-Ratio [25].

### **2.2 Zielsetzung**

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde die Rolle von Serumalbumin als prognostischer Faktor bei Leberteilresektionen nur diagnoseabhängig untersucht [15, 22-25]. Außerdem war eine Analyse von Albumin im Zusammenhang mit Bilirubin oder Globulin üblich [24, 25]. In dieser Arbeit soll Hypoalbuminämie einerseits diagnoseunabhängig und andererseits unabhängig von anderen Laborparametern untersucht werden. Insofern steht im Mittelpunkt dieser Dissertation die Frage, ob eine präoperativ bestehende Hypoalbuminämie diagnoseunabhängig einen Vorhersagewert hinsichtlich des postoperativen Outcomes bei hepatochirurgischen Eingriffen besitzt.

Das postoperative Outcome wurde in erster Linie durch die Morbidität erhoben. Als Komplikation wurde jede Abweichung vom zu erwartenden postoperativen Verlauf bis zu sieben Tage postoperativ definiert und nach der Clavien-Dindo-Klassifikation [11] eingestuft. Die Entwicklung höhergradiger postoperativer Komplikationen (Clavien Grad III-V) repräsentiert das kurzfristige postoperative Outcome. Im Sinne einer Nebenfragestellung soll das kurzfristige Outcome auch durch die Krankenhaus- und ITS-Verweildauer dargestellt werden, während mittels 1-Jahresüberlebensrate das langfristige postoperative Outcome erfasst wird.

### **3 Methodik**

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Sekundäranalyse basierend auf der Studie mit dem Titel „Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteileresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitivem Defizit“ mit der Kurzbezeichnung PHYDELIO. Das entsprechende Paper mit dem Titel „Physostigmine for Prevention of Postoperative Delirium and Long-Term Cognitive Dysfunction – a double-blinded randomized controlled trial“ befindet sich derzeit im Begutachtungsprozess bei „Intensive Care Medicine“.

Die Outcomeparameter der vorliegenden Dissertation (Komplikationen nach Clavien-Dindo, postoperative Krankenhausverweildauer, kumulative Verweildauer auf der Intensivstation, 1-Jahresüberlebensrate) wurden im Rahmen der PHYDELIO-Studie a priori definiert. Alle in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten inklusive der Serumalbuminwerte wurden prospektiv erhoben. Die im Mittelpunkt dieser Dissertation stehende Fragestellung wurde im Bezug auf die PHYDELIO-Studie posthoc entwickelt.

Sämtliche Analysen der vorliegenden Arbeit sind explorativer Natur und gelten nicht als konfirmatorischer Ansatz. Die Ergebnisse bedürfen daher keiner Alpha-Adjustierung.

Um an die Methodik der vorliegenden Dissertation heranzuführen, wird in Kapitel 3.1 die Methodik der PHYDELIO-Studie dargestellt. Dabei wird neben dem allgemeinen Studiendesign und den Ein- und Ausschlusskriterien auch das primäre und sekundäre Outcome der PHYDELIO-Studie erläutert. Darauf aufbauend wird in Kapitel 3.2 die Methodik der vorliegenden Arbeit entwickelt.

#### **3.1 Methodik der PHYDELIO-Studie**

Bei der PHYDELIO-Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, zweiarmige, klinische Prüfung der Phase IV nach dem Arzneimittelgesetz (AMG). Für die Studie liegt ein Votum der Ethik-Kommission vom 15.01.2009 mit dem Aktenzeichen ZS EK 11 618/08 vor. Des Weiteren ist die Studie mit der EudraCT-Nummer 2008-007237-47 und im International Standard Randomised Controlled Trial Network (ISRCTN Nr. 18978802) registriert [26]. Sie wurde monozentrisch am Campus Virchow-Klinikum (CVK) durch die Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin von August 2009 bis August 2017 durchgeführt. Alle Patienten, die sich während des Rekrutierungszeitraumes am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin

## Methodik

Berlin einer elektiven Leberteileresektion unterzogen und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden von den Studienärzten auf Ausschlusskriterien untersucht. Bei fehlenden Ausschlusskriterien wurden die Patienten nach erfolgter mündlicher Risikoauflärung und schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Die Stratifikation der 281 eingeschlossenen Patienten erfolgte nach Stratum I: ASA (ASA I und II sowie  $ASA \geq III$ ) und Stratum II: Art der Resektion (Hemihepatektomie sowie Trisektorektomie).

### 3.1.1 Intervention sowie primäres und sekundäres Outcome

Die Intervention der PHYDELIO-Studie bestand in einer perioperativen, kontinuierlichen, intravenösen Applikation von Physostigmin bzw. Placebo über 24 Stunden. Primäres Endziel war es, durch Physostigmininfusion die Inzidenz des postoperativen Delirs sowie die Inzidenz des postoperativen kognitiven Defizites (POCD) zu senken. Sekundäre Endpunkte der PHYDELIO-Studie umfassten u.a. postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo [11], die 1-Jahresüberlebensrate, die postoperative Krankenhausverweildauer sowie die ITS-Verweildauer [26].

### 3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie sind in Tabelle 1 bzw. Tabelle 2 dargestellt.

---

#### Einschlusskriterien der Studiengruppe

---

- Geplante elektive Leberteileresektion mit oder ohne zusätzlichen chirurgischen Eingriff in gleicher Sitzung
  - Alter  $\geq 18$  Jahre
  - Durchgeführte Patientenaufklärung
  - Schriftliche Einwilligung (laut AMG §40 (1) 3b)
  - Negativer Schwangerschaftstest im Rahmen des Screenings ( $\beta$ -HCG im Urin)
  - Keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem AMG einen Monat vor Studieneinschluss sowie während der gesamten Studienteilnahme
- 

**Tabelle 1** Einschlusskriterien der PHYDELIO-Studie gemäß des Prüfplans [26]

---

#### Ausschlusskriterien der Studiengruppe

---

- Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest ( $\beta$ -HCG im Urin) bei Frauen im Rahmen des Screenings, die nicht mindestens 2 Jahre postmenopausal oder chirurgisch steril sind, sowie Stillzeit
  - Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
-

- 
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)
  - Mitarbeiter der Charité
  - Analphabetismus
  - Fehlende Kenntnisse der deutschen Sprache
  - Relevant eingeschränktes Seh- und Hörvermögen
  - ASA-Klassifikation >IV
  - Wedgeresektion
  - MMSE  $\leq 23$
  - Manifeste psychiatrische Erkrankung
  - Regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka (einschließlich Schlafmittel und Benzodiazepine)
  - AIDS (nach der CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung Kategorie C)
  - Neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage
  - Rheumatoide Vorerkrankung unter einer Anti-TNF-alpha Therapie und/ oder hoch dosierte Kortikoid-Therapie: Prednisolon/d  $>7,5$  mg
  - Colitis Ulcerosa
  - Vagotomie
  - Kreislaufwirksame Bradykardien
  - Symptomatische Herzrhythmusstörungen
  - Bekanntes QTc-Intervall  $>456$  ms
  - Regelmäßige Einnahme von Amiodaron
  - Vagusstimulation bei Epilepsie
  - Therapie mit Cholinestern (Bethanechol)
  - Asthma bronchiale (Physostigminsalicilat enthält einen Gehalt an Natriumdisulfat)
  - Bekannte Allergien/ Überempfindlichkeiten auf eine der arzneilich wirksamen oder sonstigen Bestandteile bzw. auf eine der möglichen Produktionsrückstände des genannten Prüfpräparates oder auf einen der Inhaltsstoffe der verwendeten Elektrodenfixierungsmaterialien (nur bei Schlafstadienbestimmung)
  - Gangrän
  - Dystrophia myotonica
  - Intoxikationen durch irreversibel wirkende Cholinesterasehemmer z.B. Organophosphate
  - Geschlossene Schädelhirntraumata in Verbindung mit einer stationären Behandlung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss
  - Morbus Parkinson
  - Positive Anamnese eines Depolarisationsblocks nach Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans bzw. nach Narkoseinduktion mit einem depolarisierendem Muskelrelaxans aufgetretener Depolarisationsblock
  - Koronare Herzerkrankung nach CCS (Canadian Cardiovascular Society) Stadium IV oder Vorliegen einer Interventionsindikation bei Koronarer Herzerkrankung
  - Symptomatische Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und den ableitenden Harnwegen
- 

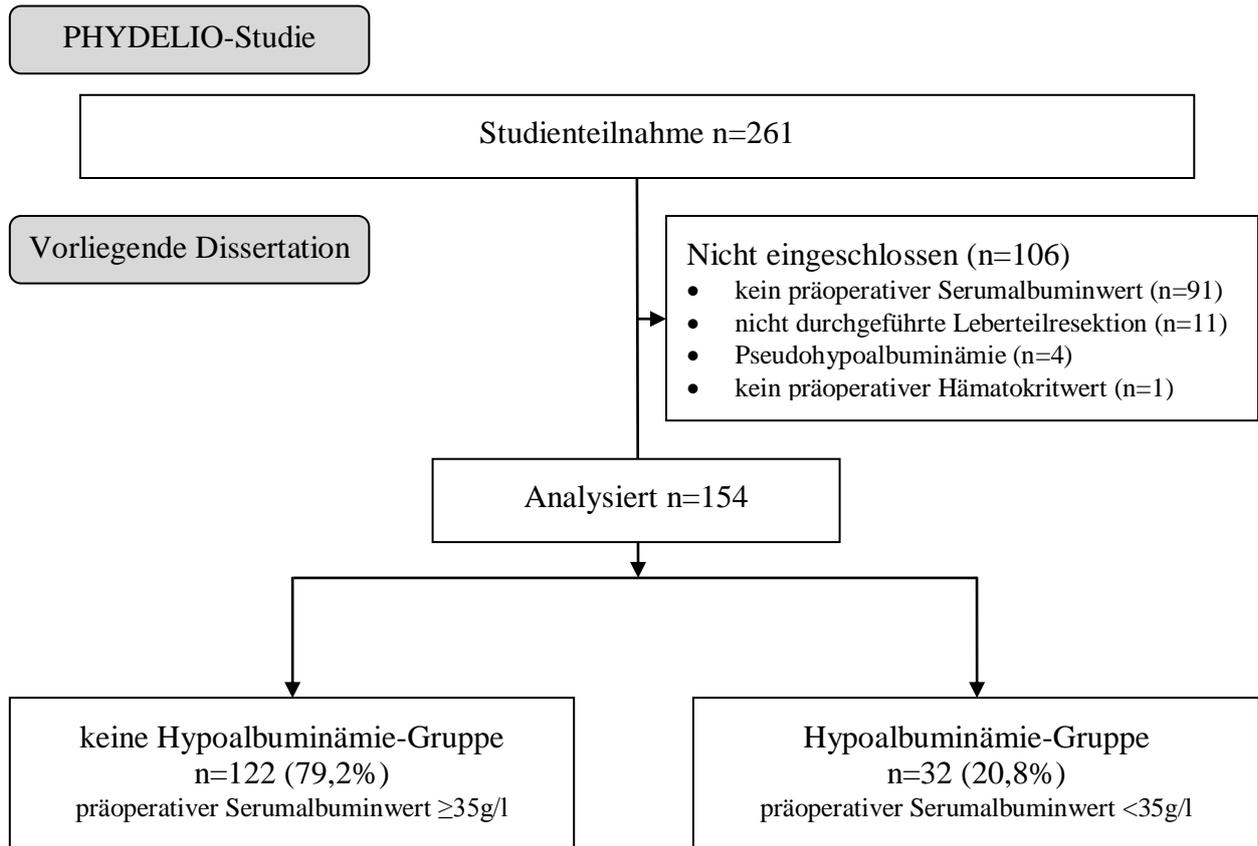
**Tabelle 2** Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie gemäß des Prüfplans [26]

## **3.2 Methodik der vorliegenden Dissertation**

### **3.2.1 Studienpopulation**

Insgesamt wurden 281 Patienten in die PHYDELIO-Studie eingeschlossen, wobei nachträglich 20 Patienten (Drop-Outs) ausgeschlossen wurden. Gründe dafür waren z.B. das Verletzen von Einschlusskriterien, eine nicht stattgefundene Operation oder der Widerruf der Einverständniserklärung. In die vorliegende Arbeit sind 154 der insgesamt 261 Patienten eingegangen (vgl. Abbildung 1). Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der vorliegenden Analyse waren das Fehlen von präoperativ bestimmten Serumalbumin- und Hämatokritwerten sowie das Vorhandensein einer Pseudohypoalbuminämie. Dabei wurde die Pseudohypoalbuminämie als eine Abweichung des präoperativen Hämatokritwertes über zehn Prozentpunkte vom unteren Referenzwert des Labor Berlins (Männer <65 Jahre alt: 40%; Frauen <65 Jahre alt: 36%; Männer ≥65 Jahre alt: 37%; Frauen ≥65 Jahre alt: 35%) definiert [27]. Dies entspricht statistisch betrachtet einem Ausschluss von Patienten mit einem Hämatokritwert unterhalb der 5. Perzentile. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen der operative Eingriff nicht in einer Reduktion des Leberparenchyms, sondern stattdessen beispielsweise in einer explorativen Laparotomie oder Cholezystektomie bestand (vgl. Abbildung 1).

Basierend auf den präoperativ bestimmten Serumalbuminwerten wurde die Studienpopulation in zwei Subgruppen eingeteilt. Die Vergleichsgruppe mit n=122 (79,2%), nachfolgend keine Hypoalbuminämie-Gruppe genannt, besteht aus Patienten, deren Serumalbuminwert sich präoperativ im Normbereich befand ( $\geq 35\text{g/l}$ ). Die zweite Gruppe mit n=32 (20,8%), nachfolgend Hypoalbuminämie-Gruppe genannt, besteht aus Patienten, deren Serumalbuminwert präoperativ  $< 35\text{g/l}$  war. Die Bestimmung des Cut-Off-Wertes von  $\geq 35\text{g/l}$  erfolgte analog zu den Referenzbereichen des Labor Berlins [28] sowie orientierend an bereits durchgeführten, mit dieser Arbeit vergleichbaren Studien [2-4, 8, 9, 16].

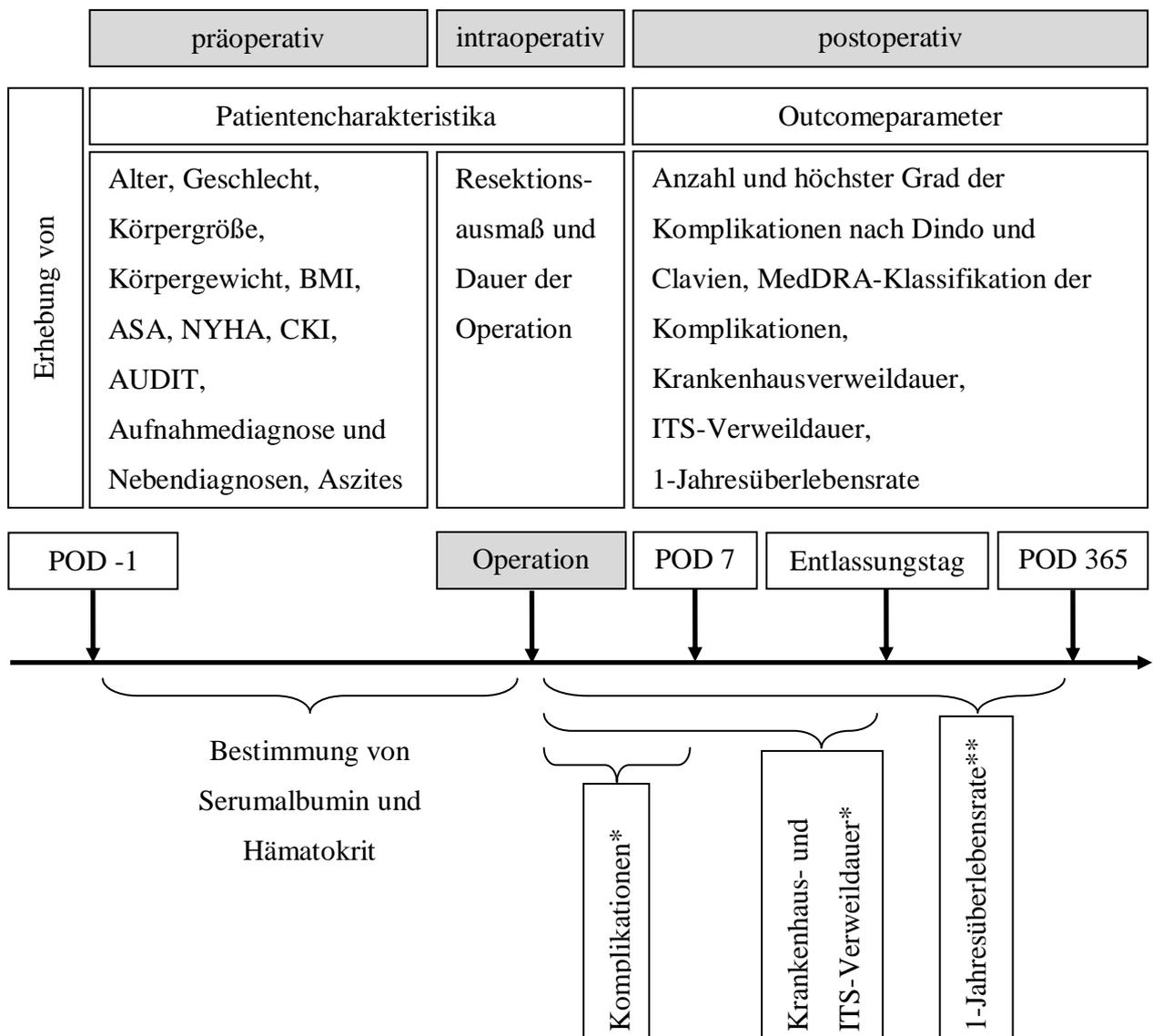


**Abbildung 1** Selektion des Patientenkollektivs der vorliegenden Dissertation (CONSORT-Flow-Diagramm)

### 3.2.2 Methodik der Datenerhebung

Aus Datenschutzgründen wurden die Daten unter jeweiligem Patientenpseudonym erfasst. Die Datenerhebung erfolgte durch geschultes Studienpersonal, bestehend aus Doktoranden und Prüfärzten. Die Dokumentation erfolgte in schriftlicher Form anhand vorgefertigter Patientendokumentationsbögen (CRF), die vor Umwandlung in SPSS-Tabellen in elektronischer Form als Microsoft Excel Datenbank erfasst wurden.

Ein Zeitverlauf der analyserelevanten Daten des Behandlungspfads der PHYDELIO-Studie ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2** Analyserelevanter Auszug des Behandlungspfads der PHYDELIO-Studie

BMI, Body Mass Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; NYHA, New York Heart Association; CKI, Charlson Komorbiditätsindex; AUDIT, The Alcohol Use Disorders Identification Test; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; POD -1, ein Tag präoperativ; POD 7, siebter postoperativer Tag; POD 365, postoperativer Tag 365

### **3.2.2.1 Präoperative Datenerhebung**

Die von den Prüfarzten durchgeführte Screeninguntersuchung erfolgte mindestens einen Tag vor der geplanten Operation. Dabei wurden die Patienten eingehend über Durchführung, Ziele und Risiken der PHYDELIO-Studie aufgeklärt. Nach mündlicher und schriftlicher Einwilligungserklärung erfolgte die Erhebung demographischer Daten mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung. Folgende für die hier vorliegende Arbeit relevanten Daten wurden dabei erhoben:

- Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI)
- Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA), Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), Charlson Komorbiditätsindex (CKI)
- Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)
- Aufnahmediagnose
- Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) und Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM))
- Aszites

Die Blutentnahme zur Bestimmung des Serumalbumin- und Hämatokritwertes erfolgte einen Tag vor oder am Morgen der Operation (vgl. Abbildung 2). Die Proben wurden umgehend nach Abnahme an das zuständige Labor versandt, um Störungen im Analyseprozess zu minimieren. Der Serumalbuminwert wurde durch das Labor Berlin Charité Vivantes GmbH am Campus Virchow-Klinikum mittels photometrischer Bestimmung analysiert [28].

### **3.2.2.2 Intraoperative Datenerhebung**

Für die vorliegende Arbeit werden folgende intraoperativ erhobene Daten zur Analyse herangezogen: Art der Operation (Operationsschlüssel nach ICD-10) bzw. Resektionsausmaß und Dauer der Operation (Schnitt bis Naht).

### **3.2.2.3 Postoperative Datenerhebung**

Ab dem Operationstag wurden die Patienten bis zum siebten postoperativen Tag täglich zwei Mal visitiert. Dabei sind die Gabe von Humanalbumin, das Vorliegen von Aszites sowie die postoperativen Komplikationen vom Studienpersonal erfasst worden.

### Erhebung von postoperativen Komplikationen

Die Einteilung der Komplikationen erfolgt gemäß der Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo [11]. Ihre Dokumentation umfasst dabei die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Schweregrad sowie Kausalität. Sie erfolgt für den Zeitraum vom Beginn der Prüfmedikationsgabe bis zum einschließlich siebten postoperativen Tag in einem für Komplikationsmeldungen vorgesehenen Dokumentationsbogen.

Bei der Klassifikation von Clavien-Dindo handelt es sich um eine therapieorientierte Klassifikation, die 1992 von Clavien et al. initiiert wurde [29]. Seit einer Reevaluation der Klassifikation anhand 6336 elektiv operierter Patienten im Jahre 2004, erfolgt eine Einteilung der chirurgischen Komplikationen in fünf Schweregrade [11]. Dabei repräsentiert Grad I Abweichungen vom postoperativen Verlauf, die keiner therapeutischen Intervention (ausgenommen u.a. Analgetika oder Antiemetika) bedürfen, während beispielsweise Grad IV lebensbedrohliche Komplikationen darstellt, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigen [11]. Die Klassifikation wurde in den folgenden Jahren von den Autoren kritisch auf Exaktheit und Reliabilität geprüft [30]. So wurde 2009 publiziert, dass es von 2004 bis 2009 bei vergleichbaren Fällen eine Übereinstimmung der Zuordnung von Komplikationsgraden in knapp 90% der Fälle gab [30].

In der vorliegenden Arbeit wird jeder Patient hinsichtlich seiner schwerwiegendsten Komplikation, also durch den höchsten Grad seiner postoperativen Komplikation, charakterisiert. Stellenweise erfolgt zusätzlich eine Organsystemzuordnung anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Klassifizierung [31].

### Erhebung von Krankenhausverweildauer, ITS-Verweildauer und 1-Jahresüberlebensrate

Neben den postoperativen Komplikationen wurden ebenso die postoperative Krankenhausverweildauer sowie die kumulative ITS-Verweildauer vermerkt. Dabei orientierte sich die Entlassung der Patienten in die Häuslichkeit am Post Anaesthetic Discharge Scoring System (PADSS-Score) [26, 32]. Eine Verlegung von Intensivstation auf Normalstation erfolgte nach erfüllten Entlassungskriterien nach Standard Operating Procedure (SOP) [33, 34].

Zusätzlich erfolgte im Rahmen der POCD Nachuntersuchungen der PHYDELIO-Studie die Erfassung der 1-Jahresüberlebensrate. Gegebenenfalls erfolgte eine gezielte Nachfrage durch das Studienpersonal telefonisch direkt beim Patienten oder durch Kontaktieren der Hausärzte.

### 3.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS Statistics der Firma IBM Corporation (Version 23). Die Effektstärkenschatzung erfolgte mit Hilfe des Programms G\*Power 3.1. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$  festgelegt.

Die Prüfung hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen beiden Subgruppen erfolgte mit statistischen Tests für unverbundene Stichproben. Aufgrund der kleinen Fallzahl von  $n=32$  in einer der beiden Subgruppen wurden exakte Tests verwendet. Dabei wurde für metrische Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewendet, während für kategoriale Merkmale der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. der Test auf linearen Trend durchgeführt wurde.

Die Parameter höchster Claviengrad der Komplikation pro Patient, Länge der Krankenhausverweildauer sowie Länge der ITS-Verweildauer wurden univariat mittels Test auf linearen Trend bzw. exaktem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Für die univariate Analyse der Überlebenszeit wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt und die Signifikanz mit dem Log-Rank-Test überprüft.

Um diese Ergebnisse bezüglich potenzieller Confounder zu adjustieren, fand eine multiple binär logistische Regressionsanalyse bzw. eine multiple Cox-Regressionsanalyse statt. Dafür wurden die abhängigen Variablen höchster Claviengrad pro Patient, Krankenhausverweildauer und ITS-Verweildauer mit dem Cut-Off-Wert des Medians dichotomisiert. Für die Selektion der potenziellen Confounder erfolgte zunächst die Prüfung sämtlicher Variablen mittels univariater binär logistischer Regressionsanalyse. Diejenigen, die sich dabei als signifikant erwiesen sowie diejenigen, die schon in der deskriptiven Statistik deutliche Unterschiede in beiden Subgruppen zeigten (präoperativer Hämatokritwert sowie Dauer der Operation), wurden als potenzielle Confounder in die multiplen Analysen eingeschlossen. Signifikante Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse sowie der Cox-Regressionsanalyse sind mittels Rückwärts- und Vorwärtsselektion verifiziert.

## 4 Ergebnisse

In die statistische Analyse wurden 154 Patienten aufgenommen. Die Einteilung in zwei Subgruppen anhand des präoperativ bestimmten Serumalbuminwertes erfolgte gemäß dem Cut-Off-Wert bei  $\geq 35$ g/l. Von 154 eingeschlossenen Patienten haben 122 Patienten (79,2%) einen Serumalbuminwert im Normbereich, während 32 Patienten (20,8%) den Wert von 35g/l unterschreiten. In beiden Subgruppen sind gleichermaßen Patienten vertreten, die im Rahmen der PHYDELIO-Studie das Studienpräparat Physostigmin bzw. Placebo erhalten hatten ( $p=0,694$ ) (vgl. Tabelle 3).

### 4.1 Allgemeine Charakteristika der Patientengruppen

Die univariate Analyse der Basischarakteristika ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen bezüglich des Alters, des Geschlechts, des BMI, der Körpergröße und des Gewichts. Der Median des Alters liegt im Gesamtkollektiv bei 60 Jahren und weicht in den Subgruppen nur minimal davon ab ( $p=0,462$ ). Insgesamt werden mehr Männer als Frauen in die Analyse einbezogen. Das Geschlechterverhältnis in den Subgruppen unterscheidet sich allerdings nicht signifikant ( $p=0,423$ ). Der Median des BMI liegt im Gesamtkollektiv mit  $25,1\text{kg/m}^2$  knapp im Übergewicht und spiegelt auch den BMI der Subgruppen wieder ( $p=0,362$ ) (vgl. Tabelle 3).

Die ASA- und NYHA-Klassifikationen sowie der CKI werden als Parameter der Morbidität herangezogen. Die meisten Patienten (im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen jeweils ca. 77%) sind mit einem ASA-Stadium von II klassifiziert ( $p=0,531$ ). Auch hinsichtlich der NYHA-Klassifikation unterscheiden sich beide Subgruppen nicht signifikant ( $p=0,853$ ). Der Anteil der Patienten mit NYHA-Stadium I oder II beträgt in beiden Subgruppen ca. 20%. Der Median des CKI liegt im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen ungefähr bei 5,5 ( $p=0,939$ ). Patienten mit Diabetes mellitus (insulinabhängig und insulinunabhängig) und arterieller Hypertonie sind in beiden Subgruppen gleichermaßen vertreten. Der Risikokonsum von Alkohol wurde mittels AUDIT Fragebogen erfasst und unterscheidet sich bei einem p-Wert von 0,304 nicht in beiden Subgruppen (als Cut-Off-Wert galt für Männer  $\geq 8$  und für Frauen  $\geq 5$ ) (vgl. Tabelle 3).

Die Aufnahmediagnose ist in den meisten Fällen eine maligne Raumforderung (Hepatozelluläres Karzinom (HCC), Cholangiozelluläres Karzinom (CCC), Klatskin-Tumor) mit 49,4% im Gesamtkollektiv, 45,9% in der keine Hypoalbuminämie-Gruppe und 62,5% in der Hypoalbuminämie-Gruppe ( $p=0,272$ ). Die zweithäufigste Aufnahmediagnose lautet

## Ergebnisse

Lebermetastasen. Seltener Diagnosen sind benigne Raumforderungen (beispielsweise Leberadenom, Fokal Noduläre Hyperplasie oder Leberhämangiom). Unter „Sonstiges“ sind unter anderem Raumforderungen unklarer Dignität, Neuroendokrine Tumore, Abszesse und Leberteilresektionen bei Leberlebenspende zusammengefasst. Die am häufigsten durchgeführte Operation ist in der Hypoalbuminämie-Gruppe mit 56,3% die erweiterte Hemihepatektomie (Trisektorektomie). In der keine Hypoalbuminämie-Gruppe stellt mit 44,3% die Hemihepatektomie (rechts oder links) den am häufigsten durchgeführten Eingriff dar ( $p=0,237$ ). Die Unterschiede hinsichtlich der Diagnose bei Aufnahme und der Operationsverfahren sind allerdings statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle 3).

Dahingegen unterscheiden sich beide Subgruppen in der Dauer der Operation: Mit einem Median von 301 Minuten ist die Operationsdauer in der Hypoalbuminämie-Gruppe länger als die der keine Hypoalbuminämie-Gruppe mit 255 Minuten ( $p=0,039$ ). Ebenso gibt es einen signifikanten Unterschied im präoperativ bestimmten Hämatokritwert ( $p=0,018$ ). Der Median liegt mit 34% in der Hypoalbuminämie-Gruppe unterhalb des Medians der keine Hypoalbuminämie-Gruppe, obwohl Patienten der Hypoalbuminämie-Gruppe mit einer Abweichung des präoperativen Hämatokritwertes unterhalb der 5. Perzentile bereits im Vorhinein aus der Analyse ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 1 und Tabelle 3). Aufgrund des signifikanten Ergebnisses in der univariaten Analyse, werden die Operationsdauer sowie der präoperativ bestimmte Hämatokritwert in die multiple Analyse als potenzielle Confounder eingeschlossen.

	n	Gesamt- kollektiv	keine Hypoalbu- minämie	Hypoalbu- minämie	p-Wert
n (%)		154 (100,0)	122 (79,2)	32 (20,8)	
<b>Behandlungsarm der PHYDELIO-Studie</b>	154				0,694**
<b>Placebo</b> n (%)		81 (52,6)	63 (51,6)	18 (56,3)	
<b>Physostigmin</b> n (%)		73 (47,4)	59 (48,4)	14 (43,8)	
<b>Alter in Jahren</b> Median (25%; 75% Perzentile)	154	60 (52; 67)	60 (52; 67)	62 (53; 69)	0,462*
<b>Geschlecht</b>	154				0,423**
<b>weiblich</b> n (%)		62 (40,3)	47 (38,5)	15 (46,9)	
<b>männlich</b> n (%)		92 (59,7)	75 (61,5)	17 (53,1)	
<b>Gewicht in kg</b> Median (25%; 75% Perzentile)	154	77,0 (66,8; 87,0)	78,0 (67,8; 87,3)	73,9 (64,5; 87,0)	0,468*
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b> Median (25%; 75% Perzentile)	154	25,1 (22,8; 29,0)	25,3 (23,1; 28,8)	24,6 (22,0; 29,5)	0,362*

Ergebnisse

	n	Gesamt- kollektiv	keine Hypoalbu- minämie	Hypoalbu- minämie	p-Wert
n (%)		154 (100,0)	122 (79,2)	32 (20,8)	
<b>ASA</b>	154				0,531***
<b>ASA physischer Status   Grad I, n (%)</b>		11 (7,1)	8 (6,6)	3 (9,4)	
<b>ASA physischer Status   Grad II, n (%)</b>		118 (76,6)	93 (76,2)	25 (78,1)	
<b>ASA physischer Status   Grad III, n (%)</b>		25 (16,2)	21 (17,2)	4 (12,5)	
<b>CKI</b>	154	5,5	5,5	5,5	0,939*
Median (25%; 75% Perzentile)		(2,0; 6,0)	(2,0; 6,0)	(2,0; 6,0)	
<b>NYHA</b>	154				0,853***
<b>keine Herzinsuffizienz n (%)</b>		118 (76,6)	93 (76,2)	25 (78,1)	
<b>NYHA I oder II n (%)</b>		31 (20,1)	25 (20,5)	6 (18,8)	
<b>NYHA III oder IV n (%)</b>		5 (3,2)	4 (3,3)	1 (3,1)	
<b>Arterielle Hypertonie</b>	154				0,688**
<b>nein n (%)</b>		89 (57,8)	72 (59,0)	17 (53,1)	
<b>ja n (%)</b>		65 (42,2)	50 (41,0)	15 (46,9)	
<b>Diabetes mellitus</b>	154				0,767**
<b>nein n (%)</b>		136 (88,3)	107 (87,7)	29 (90,6)	
<b>ja n (%)</b>		18 (11,7)	15 (12,3)	3 (9,4)	
<b>AUDIT</b>	154				0,304**
<b>kein schädlicher   Alkoholkonsum n (%)</b>		141 (91,6)	110 (90,2)	31 (96,9)	
<b>schädlicher   Alkoholkonsum n (%)</b>		13 (8,4)	12 (9,8)	1 (3,1)	
<b>Diagnose bei Aufnahme</b>	154				0,272**
<b>maligne Raumforderung n (%)</b>		76 (49,4)	56 (45,9)	20 (62,5)	
<b>Lebermetastasen n (%)</b>		53 (34,4)	45 (36,9)	8 (25,0)	
<b>benigne Raumforderung n (%)</b>		13 (8,4)	12 (9,8)	1 (3,1)	
<b>Sonstiges n (%)</b>		12 (7,8)	9 (7,4)	3 (9,4)	
<b>Resektionsausmaß</b>	154				0,237***
<b>zwei oder weniger   Segmente,   Sonstiges n (%)</b>		32 (20,8)	25 (20,5)	7 (21,9)	
<b>Hemihepatektomie n (%)</b>		61 (39,6)	54 (44,3)	7 (21,9)	
<b>erweiterte   Hemihepatektomie n (%)</b>		61 (39,6)	43 (35,2)	18 (56,3)	
<b>Dauer der Operation in min</b>	154	271	255	301	0,039*
Median (25%; 75% Perzentile)		(210; 341)	(209; 331)	(248; 378)	
<b>Hämatokrit in %</b>	154	36,0	36,0	34,0	0,018*
Median (25%; 75% Perzentile)		(34,0; 38,0)	(34,0; 39,0)	(31,3; 37,0)	

**Tabelle 3** Basischarakteristika der Patienten keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe

\* Mann-Whitney-U-Test; \*\* Chi-Quadrat-Test nach Pearson; \*\*\* Test auf linearen Trend;

n, Fallzahl; BMI, Body Mass Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; CKI, Charlson Komorbiditätsindex; NYHA, New York Heart Association; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test

## Ergebnisse

Weiterhin präsentieren sich signifikante Unterschiede hinsichtlich präoperativ und postoperativ bestehender Aszites. Insgesamt leiden präoperativ 15,6% der Patienten der Hypoalbuminämie-Gruppe und 1,6% der Patienten der keine Hypoalbuminämie-Gruppe an Aszites. Postoperativ sind 21,9% der Patienten der Hypoalbuminämie-Gruppe und 13,1% der Patienten der keine Hypoalbuminämie-Gruppe von Aszites betroffen. Indessen unterscheiden sich beide Subgruppen nicht signifikant hinsichtlich der postoperativen Gabe von Humanalbumin ( $p=0,085$ ) (vgl. Tabelle 4).

	<b>n</b>	<b>Gesamt- kollektiv</b>	<b>keine Hypoalbu- minämie</b>	<b>Hypoalbu- minämie</b>	<b>p-Wert</b>
<b>n (%)</b>		154 (100,0)	122 (79,2)	32 (20,8)	
<b>Aszites präoperativ</b>	154				0,005**
<b>nein n (%)</b>		147 (95,5)	120 (98,4)	27 (84,4)	
<b>ja n (%)</b>		7 (4,5)	2 (1,6)	5 (15,6)	
<b>Aszites postoperativ</b>	154				0,264**
<b>nein n (%)</b>		131 (85,1)	106 (86,9)	25 (78,1)	
<b>ja n (%)</b>		23 (14,9)	16 (13,1)	7 (21,9)	
<b>Humanalbumingabe postoperativ</b>	154				0,085**
<b>nein n (%)</b>		107 (69,5)	89 (73,0)	18 (56,3)	
<b>ja n (%)</b>		47 (30,5)	33 (27,0)	14 (43,8)	

**Tabelle 4** Weitergehende Charakteristika der Patienten keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe

\*\* Chi-Quadrat-Test nach Pearson; n, Fallzahl

## 4.2 Analyse der postoperativen Daten

Im folgenden Kapitel sind die Ergebnisse der Haupt- und Nebenfragestellungen dargestellt. Hauptfragestellung war, ob eine präoperativ bestehende Hypoalbuminämie diagnoseunabhängig einen Vorhersagewert hinsichtlich der Entwicklung höhergradiger postoperativer Komplikationen (Grad III-V) nach Clavien-Dindo [11] besitzt. In den Nebenfragestellungen wurde der Vorhersagewert präoperativer Hypoalbuminämie hinsichtlich Krankenhaus- und ITS-Verweildauer sowie 1-Jahresüberlebensrate untersucht.

### 4.2.1 Analyse der postoperativen Komplikationen

In der univariaten Analyse der Gesamtanzahl der Komplikationen (Range von 0 bis 9) pro Patient stellt sich heraus, dass Patienten der Hypoalbuminämie-Gruppe durchschnittlich an vier Komplikationen leiden, während Patienten der keine Hypoalbuminämie-Gruppe durchschnittlich an drei Komplikationen leiden. Dieser Unterschied ist mit  $p=0,004$  signifikant (vgl. Tabelle 5).

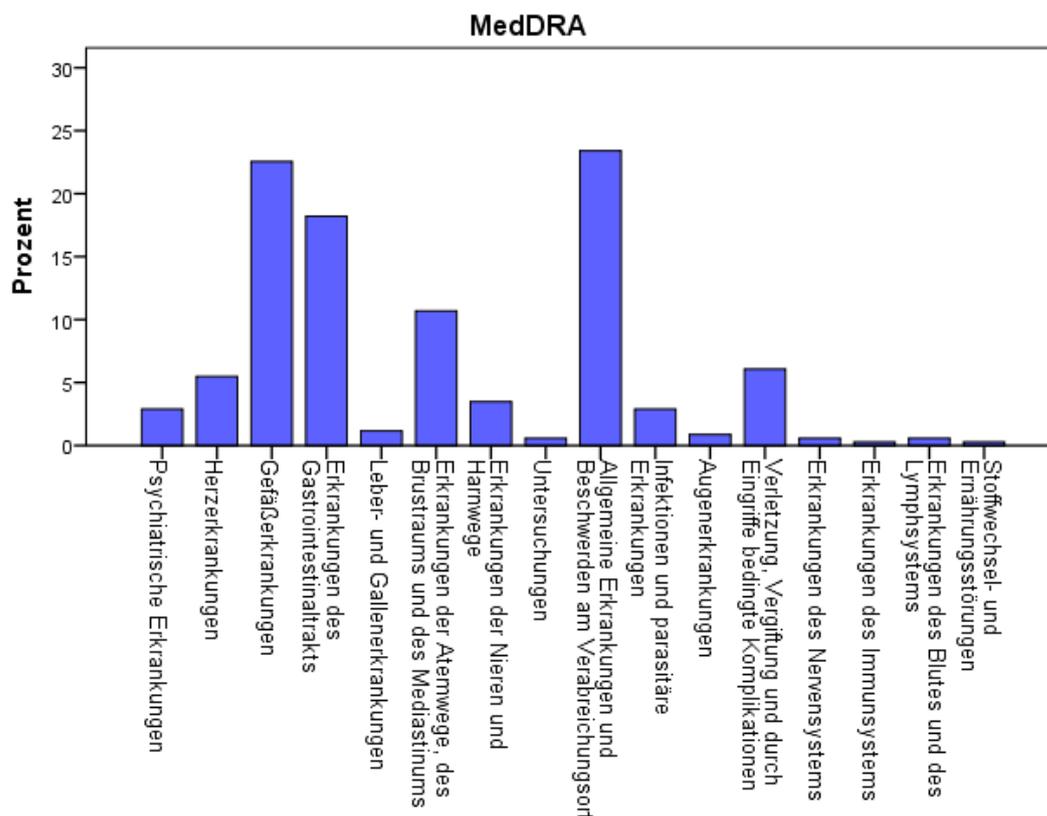
## Ergebnisse

	n	Gesamt- kollektiv	keine Hypoalbuminämie	Hypoalbuminämie	p-Wert
n (%)		154 (100,0)	122 (79,2)	32 (20,8)	
<b>Gesamtanzahl der postoperativen Komplikationen (Range von 0 bis 9) pro Patient (Median (25%; 75% Perzentile))</b>	154	3 (2; 4)	3 (1; 4)	4 (2; 7)	0,004*

**Tabelle 5** Univariate Analyse der Gesamtanzahl postoperativer Komplikationen pro Patient im Vergleich keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe

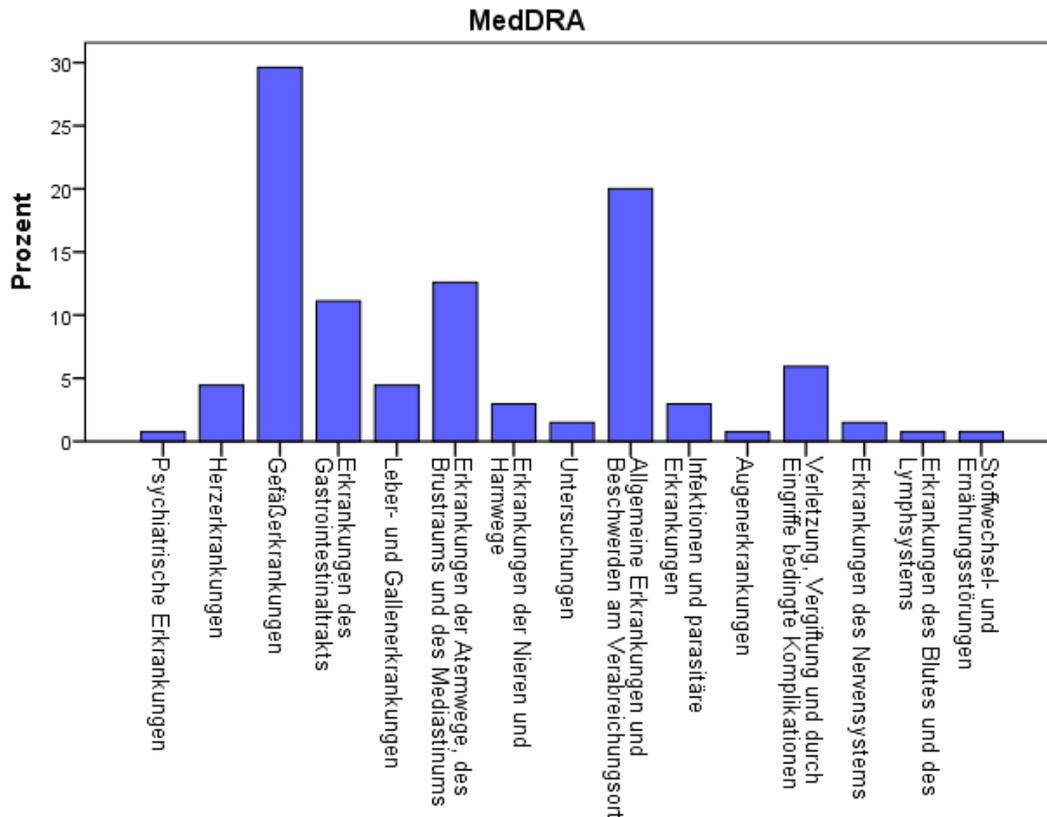
\* Mann-Whitney-U-Test; n, Fallzahl

Bei 13 von 154 Patienten (8,4%) trat keine postoperative Komplikation auf (vgl. Tabelle 6). Bei 141 von 154 Patienten (91,6%) werden insgesamt 481 postoperative Komplikationen registriert. Inwiefern sich diese 481 Komplikationen auf die einzelnen Organsysteme verteilen, wird gemäß der MedDRA-Klassifikation [31] in Abbildung 3 und 4 demonstriert. Dabei findet sich mit  $p=0,385$  (Chi-Quadrat-Test nach Pearson) kein signifikanter Unterschied zwischen der Hypoalbuminämie-Gruppe und keine Hypoalbuminämie-Gruppe. Dargestellt sind in Abbildung 3 und 4 jeweils die Patienten, bei denen mindestens eine Komplikation registriert wurde ( $n=111$  in der Hypoalbuminämie-Gruppe und  $n=30$  in der keine Hypoalbuminämie-Gruppe; vgl. Tabelle 6).



**Abbildung 3** Prozentuale Verteilung der insgesamt 346 Komplikationen der keine Hypoalbuminämie-Gruppe ( $n=111$ ) auf die einzelnen Organsysteme gemäß MedDRA-Klassifikation [31]

## Ergebnisse



**Abbildung 4** Prozentuale Verteilung der insgesamt 135 Komplikationen der Hypoalbuminämie-Gruppe (n=30) auf die einzelnen Organsysteme gemäß MedDRA-Klassifikation [31]

In Tabelle 6 ist pro Patient jeweils der höchste Grad postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo dargestellt. Unter den 154 Patienten befinden sich 37 Patienten (26,2%), die an einer höhergradigen Komplikation (Grad III-V) leiden. Zur Therapie waren somit eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention oder eine intensivmedizinische Behandlung notwendig. Bei den übrigen 104 Patienten (73,8%), trat eine niedriggradige Komplikation Grad I-II auf, die eine pharmakologische Therapie zur Folge hatte. Eine Komplikation Grad V trat nicht auf, demnach führte bei keinem der 154 Patienten eine Komplikation innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage zum Tode (vgl. Tabelle 6).

Bei der Betrachtung des höchsten Grades postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo pro Patient zeigt sich ein signifikanter Unterschied in beiden Subgruppen: Der Median des höchsten Claviengrades liegt zwar in beiden Subgruppen bei II. Vorherrschende Claviengrade der Hypoalbuminämie-Gruppe sind allerdings Grad II und III, während in der Gruppe ohne Hypoalbuminämie Grad I und II dominieren (p=0,008) (vgl. Tabelle 6).

## Ergebnisse

Zur Untersuchung von Einflussvariablen auf höhergradige Komplikationen erfolgt weiterhin eine multiple Analyse. Dafür wird eine Dichotomisierung der abhängigen Variable „höchster Grad postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo pro Patient“ in niedriggradige Komplikationen (Grad I und II) und höhergradige Komplikationen (Grad III-V) vorgenommen.

	n	Gesamt- kollektiv	keine Hypoalbu- minämie	Hypoalbu- minämie	p-Wert
n (%)		154 (100,0)	122 (79,2)	32 (20,8)	
<b>Höchster Grad der postoperativen Komplikation nach Clavien pro Patient</b> Median (25%; 75% Perzentile)	154	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (2; 3)	0,008*
<b>Verteilung der höchsten Grade der postoperativen Komplikationen nach Clavien pro Patient</b>	154				0,012***
<b>keine Komplikation</b> n (%)		13 (8,4)	11 (9,0)	2 (6,3)	
<b>Grad I</b> n (%)		49 (31,8)	44 (36,1)	5 (15,6)	
<b>Grad II</b> n (%)		55 (35,7)	43 (35,2)	12 (37,5)	
<b>Grad III</b> n (%)		31 (20,1)	20 (16,4)	11 (34,4)	
<b>Grad IV</b> n (%)		6 (3,9)	4 (3,3)	2 (6,3)	
<b>Grad V</b> n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

**Tabelle 6** Univariate Analyse des höchsten Grades postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo pro Patient im Vergleich keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe

\* Mann-Whitney-U-Test; \*\*\* Test auf linearen Trend; n, Fallzahl

Um potenzielle Störgrößen (Confounder) für die Entwicklung höhergradiger Komplikationen zu detektieren, werden zunächst sämtliche Variablen in der univariaten logistischen Regressionsanalyse untersucht. Signifikante Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Folgende Variablen unterscheiden sich hingegen nicht signifikant hinsichtlich der Entwicklung höhergradiger Komplikationen: Behandlungsarm der PHYDELIO-Studie, Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, ASA- und NYHA-Klassifikation, CKI, AUDIT, Diagnose bei Aufnahme, Resektionsausmaß und präoperativer Hämatokritwert. Sie werden daher (abgesehen vom präoperativen Hämatokritwert) nicht in die multiple logistische Regressionsanalyse eingeschlossen.

## Ergebnisse

Variable	n	OR	95-%-KI	p-Wert
<b>präoperativer Albuminwert, &lt;35g/l<sup>#</sup> vs. ≥35g/l</b>	154	2,79	1,21-6,44	0,016
<b>Dauer der Operation</b>	154	1,55	1,06-2,26	0,023

**Tabelle 7** Signifikante Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für die Entwicklung höhergradiger Komplikationen nach Clavien-Dindo

<sup>#</sup> Referenzkategorie; n, Fallzahl; OR, Odds Ratio; 95-%-KI, 95-%-Konfidenzintervall für die Odds Ratio

Für die multiple logistische Regressionsanalyse wurde die Dauer der Operation in Minuten in insgesamt sechs Gruppen zusammengefasst (≤100min (Referenzkategorie), 101-200min, 201-300min, 301-400min, 401-500min, 501-600min).

Als signifikante Einflussfaktoren konnten einerseits die Hypoalbuminämie und andererseits die Dauer der Operation identifiziert werden. Patienten mit einer längeren Operationsdauer haben eine höhere Odds Ratio (OR) in Bezug auf eine postoperative Komplikation Grad III-V (OR 1,51; 95-%-KI 1,02-2,22; p=0,038). Eine präoperative Hypoalbuminämie ist mit einer OR von 2,29 assoziiert an einer Komplikation Grad III-V zu leiden (OR 2,29; 95 % KI 0,95-5,50; p=0,064). Der präoperative Hämatokritwert kann als Confounder ausgeschlossen werden (OR 0,95; 95-%-KI 0,86-1,06; p=0,361).

Die Ergebnisse der Vorwärts- und Rückwärtsselektion sind deckungsgleich und in Tabelle 8 dargestellt. Nach dem Selektionsalgorithmus können die Dauer der Operation sowie der präoperative Serumalbuminwert als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden.

Variable	n	OR	95-%-KI	p-Wert
<b>präoperativer Albuminwert, &lt;35g/l<sup>#</sup> vs. ≥35g/l</b>	154	2,51	1,07-5,90	0,035
<b>Dauer der Operation</b>	154	1,47	1,00-2,16	0,048

**Tabelle 8** Ergebnisse der Vorwärts- und Rückwärtsselektion der multiplen logistischen Regression für die Entwicklung höhergradiger Komplikationen nach Clavien-Dindo

<sup>#</sup> Referenzkategorie; n, Fallzahl; OR, Odds Ratio; 95-%-KI, 95-%-Konfidenzintervall für die Odds Ratio

#### 4.2.2 Analyse der Krankenhausverweildauer nach der Operation

Die univariate Analyse der Krankenhausverweildauer nach stattgefundenener Operation (nachfolgend in der Arbeit „Krankenhausverweildauer“ genannt) ergab im untersuchten Patientenkollektiv einen Median von 12 Tagen (25% Perzentile 9; 75% Perzentile 23). Im Gruppenvergleich ist die mediane Krankenhausverweildauer der Hypoalbuminämie-Gruppe ca. sechs Tage länger als die Krankenhausverweildauer der keine Hypoalbuminämie-Gruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, der p-Wert betrug dabei 0,011 (vgl. Tabelle 9).

	n	Gesamt- kollektiv	keine Hypoalbu- minämie	Hypoalbu- minämie	p-Wert
n (%)		154 (100,0)	122 (79,2)	32 (20,8)	
<b>Krankenhausverweildauer nach der Operation in Tagen</b> Median (25%; 75% Perzentile)	154	12,0 (8,8; 23,0)	11,0 (8,0; 20,0)	16,5 (11,5; 29,5)	0,011*

**Tabelle 9** Univariate Analyse der Krankenhausverweildauer im Vergleich keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe

\* Mann-Whitney-U-Test; n, Fallzahl

Um potenzielle Prädiktoren zu ermitteln, wurden (analog zum höchsten Grad postoperativer Komplikationen) zunächst sämtliche Variablen mittels univariater logistischer Regressionsanalyse auf Signifikanz geprüft. Dabei zeigten der Behandlungsarm der PHYDELIO-Studie, das Geschlecht, Gewicht und BMI sowie ASA- und NYHA-Klassifikation, CKI und AUDIT sowie Diagnose bei Aufnahme keine statistische Signifikanz. Die signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Variable	n	OR	95-%-KI	p-Wert
<b>präoperativer Albuminwert, &lt;35g/l<sup>#</sup> vs. ≥35g/l</b>	154	4,47	1,86-10,76	0,001
<b>Alter</b>	154	1,04	1,01-1,07	0,017
<b>Resektionsausmaß</b>	154			<0,001
<b>zwei oder weniger Segmente,</b>	32	-	-	-
<b>Sonstiges<sup>#</sup> n (%)</b>				
<b>Hemihepatektomie n (%)</b>	61	1,96	0,69-5,55	0,205
<b>erweiterte Hemihepatektomie n (%)</b>	61	16,00	5,44-47,05	<0,001
<b>Dauer der Operation</b>	154	2,18	1,48-3,22	<0,001
<b>präoperativer Hämatokritwert</b>	154	0,90	0,83-0,98	0,014

**Tabelle 10** Signifikante Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse zur Krankenhausverweildauer

<sup>#</sup> Referenzkategorie; n, Fallzahl; OR, Odds Ratio; 95-%-KI, 95-%-Konfidenzintervall für die Odds Ratio

## Ergebnisse

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse wird das Ergebnis der univariaten Analysen weitestgehend bestätigt. Ein präoperativer Serumalbuminwert  $<35\text{g/l}$  ist mit einer OR von 4,12 damit assoziiert eine Krankenhausverweildauer oberhalb des Medians ( $>12$  Tage) zu haben (OR 4,12; 95%-KI 1,38-12,32;  $p=0,011$ ). Ein weiterer unabhängiger Prädiktor ist das Resektionsausmaß: Eine erweiterte Hemihepatektomie ist (bei einer Referenzkategorie von zwei oder weniger Segmenten) mit einer OR von 12,54 mit einer Krankenhausverweildauer oberhalb des Medians verknüpft (OR 12,54; 95%-KI 3,39-46,36;  $p<0,001$ ). Hingegen ist im Rahmen einer Hemihepatektomie gegenüber einer Resektion von zwei oder weniger Segmenten keine Krankenhausverweildauer oberhalb des Medians zu verzeichnen (OR 2,23; 95%-KI 0,68-7,29;  $p=0,184$ ). Neben der präoperativen Hypoalbuminämie und dem Resektionsausmaß ist auch der präoperative Hämatokritwert mit einer Krankenhausverweildauer oberhalb des Medians assoziiert (OR 0,88; 95%-KI 0,80-0,98;  $p=0,021$ ). Dieses Resultat wird mit dem Selektionsalgorithmus der Vorwärts- und Rückwärtsselektion bestätigt (vgl. Tabelle 11).

Variable	n	OR	95%-KI	p-Wert
<b>präoperativer Albuminwert, <math>&lt;35\text{g/l}^{\#}</math> vs. <math>\geq 35\text{g/l}</math></b>	154	4,12	1,38-12,32	0,011
<b>präoperativer Hämatokritwert</b>	154	0,88	0,80-0,98	0,021
<b>Alter</b>	154	1,04	1,00-1,08	0,060
<b>Resektionsausmaß</b>	154			$<0,001$
<b>zwei oder weniger Segmente,</b>	32	-	-	-
<b>Sonstiges<sup>#</sup> n (%)</b>				
<b>Hemihepatektomie n (%)</b>	61	2,23	0,68-7,29	0,184
<b>erweiterte Hemihepatektomie n (%)</b>	61	12,54	3,39-46,36	$<0,001$
<b>OP-Dauer</b>	154	1,54	0,94-2,53	0,087

**Tabelle 11** Ergebnisse der Rückwärtsselektion der multiplen logistischen Regression zur Krankenhausverweildauer

<sup>#</sup> Referenzkategorie; n, Fallzahl; OR, Odds Ratio; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall für die Odds Ratio

(Ergebnisse der Vorwärtsselektion: Hypoalbuminämie: OR 4,44; 95%-KI 1,53-12,90;  $p=0,006$ ; präoperativer Hämatokritwert: OR 0,90; 95%-KI 0,82-1,00;  $p=0,046$ ; erweiterte Hemihepatektomie in Bezug auf Resektion von zwei oder weniger Segmenten: OR 20,53; 95%-KI 6,14-68,66;  $p<0,001$ ).

### 4.2.3 Analyse der kumulativen ITS-Verweildauer nach der Operation

Der Vergleich der ITS-Verweildauer ergab im Gesamtkollektiv einen Median von 23 Stunden (25% Perzentile 20; 75% Perzentile 64). Die Untersuchung der beiden Subgruppen ergab mit 22 Stunden in der keine Hypoalbuminämie-Gruppe und 32 Stunden in der Hypoalbuminämie-Gruppe einen statistisch signifikanten Unterschied mit  $p=0,005$  (vgl. Tabelle 12).

## Ergebnisse

	n	Gesamt- kollektiv	keine Hypoalbu- minämie	Hypoalbu- minämie	p-Wert
n (%)		154 (100,0)	122 (79,2)	32 (20,8)	
<b>ITS-Verweildauer in Stunden</b> Median (25%; 75% Perzentile)	154	23 (20; 64)	22 (20; 44)	32 (21; 117)	0,005*

**Tabelle 12** Univariate Analyse der ITS-Verweildauer im Vergleich keine Hypoalbuminämie-Gruppe vs. Hypoalbuminämie-Gruppe

\* Mann-Whitney-U-Test; n, Fallzahl; ITS, Intensivstation

Wie schon bei der Krankenhausverweildauer wurde auch dieses Ergebnis bezüglich potenzieller Confounder mittels logistischer Regression adjustiert. In der univariaten logistischen Regressionsanalyse waren der Behandlungsarm der PHYDELIO-Studie, Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, sowie ASA- und NYHA-Klassifikation, CKI, AUDIT und der Hämatokritwert nicht signifikant. Diejenigen Variablen, die neben dem präoperativen Hämatokritwert, in die multiple Analyse einfließen, sind in Tabelle 13 dargestellt.

Variable	n	OR	95-%-KI	p-Wert
<b>präoperativer Albuminwert, &lt;35g/l<sup>#</sup> vs. ≥35g/l</b>	154	3,28	1,43-7,52	0,005
<b>Diagnose bei Aufnahme</b>	154			0,002
<b>benigne Raumforderung<sup>#</sup> n (%)</b>	13	-	-	-
<b>maligne Raumforderung n (%)</b>	76	5,40	1,37-21,23	0,016
<b>Lebermetastasen n (%)</b>	53	1,44	0,35-5,95	0,613
<b>Sonstiges n (%)</b>	12	2,38	0,42-13,39	0,325
<b>Resektionsausmaß</b>	154			<0,001
<b>zwei oder weniger Segmente,   Sonstiges<sup>#</sup> n (%)</b>	32	-	-	-
<b>Hemihepatektomie n (%)</b>	61	1,07	0,43-2,69	0,880
<b>erweiterte Hemihepatektomie n (%)</b>	61	4,51	1,80-11,31	0,001
<b>Dauer der Operation</b>	154	1,53	1,09-2,16	0,015

**Tabelle 13** Signifikante Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse zur ITS-Verweildauer

<sup>#</sup> Referenzkategorie; n, Fallzahl; OR, Odds Ratio; 95-%-KI, 95-%-Konfidenzintervall für die Odds Ratio

Zur Adjustierung bezüglich potenzieller Confounder wurden erneut multiple Regressionen berechnet. Dabei scheiden der präoperative Hämatokritwert, die Diagnose bei Aufnahme sowie die Dauer der Operation als Einflussfaktoren aus (präoperativer Hämatokritwert: OR 0,97; 95-%-KI 0,89-1,07; p=0,555; maligne Raumforderung in Bezug auf benigne Raumforderung: OR 2,66; 95-%-KI 0,62-11,44; p=0,189; Dauer der Operation: OR 1,00; 95-%-KI 0,64-1,56; p=0,992). Die Hypoalbuminämie (OR 2,51; 95-%-KI 1,01-6,25; p=0,048) und das Resektionsausmaß (erweiterte Hemihepatektomie in Bezug auf Resektion von

## Ergebnisse

zwei oder weniger Segmenten: OR 3,56; 95%-KI 1,15-11,00; p=0,028) sind zwei unabhängige Prädiktoren für eine ITS-Verweildauer oberhalb des Medians (>23 Stunden). Diese Ergebnisse werden in der Vorwärts- und Rückwärtsselektion bestätigt. Dabei sind die Ergebnisse der Rückwärtsselektion in Tabelle 14 dargestellt.

Variable	n	OR	95%-KI	p-Wert
<b>präoperativer Albuminwert, &lt;35g/l<sup>#</sup> vs. ≥35g/l</b>	154	2,63	1,07-6,43	0,034
<b>Diagnose bei Aufnahme</b>	154			0,094
<b>benigne Raumforderung<sup>#</sup> n (%)</b>	13	-	-	-
<b>maligne Raumforderung n (%)</b>	76	2,56	0,60-10,89	0,204
<b>Lebermetastasen n (%)</b>	53	0,93	0,22-4,04	0,926
<b>Sonstiges n (%)</b>	12	1,63	0,28-9,64	0,589
<b>Resektionsausmaß</b>	154			0,017
<b>zwei oder weniger Segmente, Sonstiges<sup>#</sup> n (%)</b>	32	-	-	-
<b>Hemihepatektomie n (%)</b>	61	1,36	0,51-3,62	0,544
<b>erweiterte Hemihepatektomie n (%)</b>	61	3,59	1,33-9,68	0,012

**Tabelle 14** Ergebnisse der Rückwärtsselektion der multiplen logistischen Regression zur ITS-Verweildauer

<sup>#</sup> Referenzkategorie; n, Fallzahl; OR, Odds Ratio; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall für die Odds Ratio

(Ergebnisse der Vorwärtsselektion: Hypoalbuminämie: OR 2,82; 95%-KI 1,16-6,81; p=0,022; erweiterte Hemihepatektomie in Bezug auf Resektion von zwei oder weniger Segmenten: OR 4,47; 95%-KI 1,75-11,46; p=0,002).

### 4.2.4 Analyse der 1-Jahresüberlebensrate

Zunächst sei genannt, dass die Verteilung der zensierten Patienten in den zu vergleichenden Subgruppen mit 78,1% in der Hypoalbuminämie-Gruppe und 86,1% in der keine Hypoalbuminämie-Gruppe ähnlich ist. Ein Bias in der Auswertung ist somit nicht zu erwarten. Die Loss to follow-up Rate innerhalb eines Jahres beträgt 14,9%, das entspricht 23 Patienten des Gesamtkollektivs.

#### 4.2.4.1 Kaplan-Meier-Kurve

Nach dem Kaplan-Meier-Verfahren beträgt die 1-Jahresüberlebensrate in der keine Hypoalbuminämie-Gruppe 85,2% (SE=3,3%) und in der Hypoalbuminämie-Gruppe 77,3% (SE=7,6%). Der p-Wert des Log-Rank-Tests im Vergleich beider Subgruppen beträgt 0,256.

## Ergebnisse

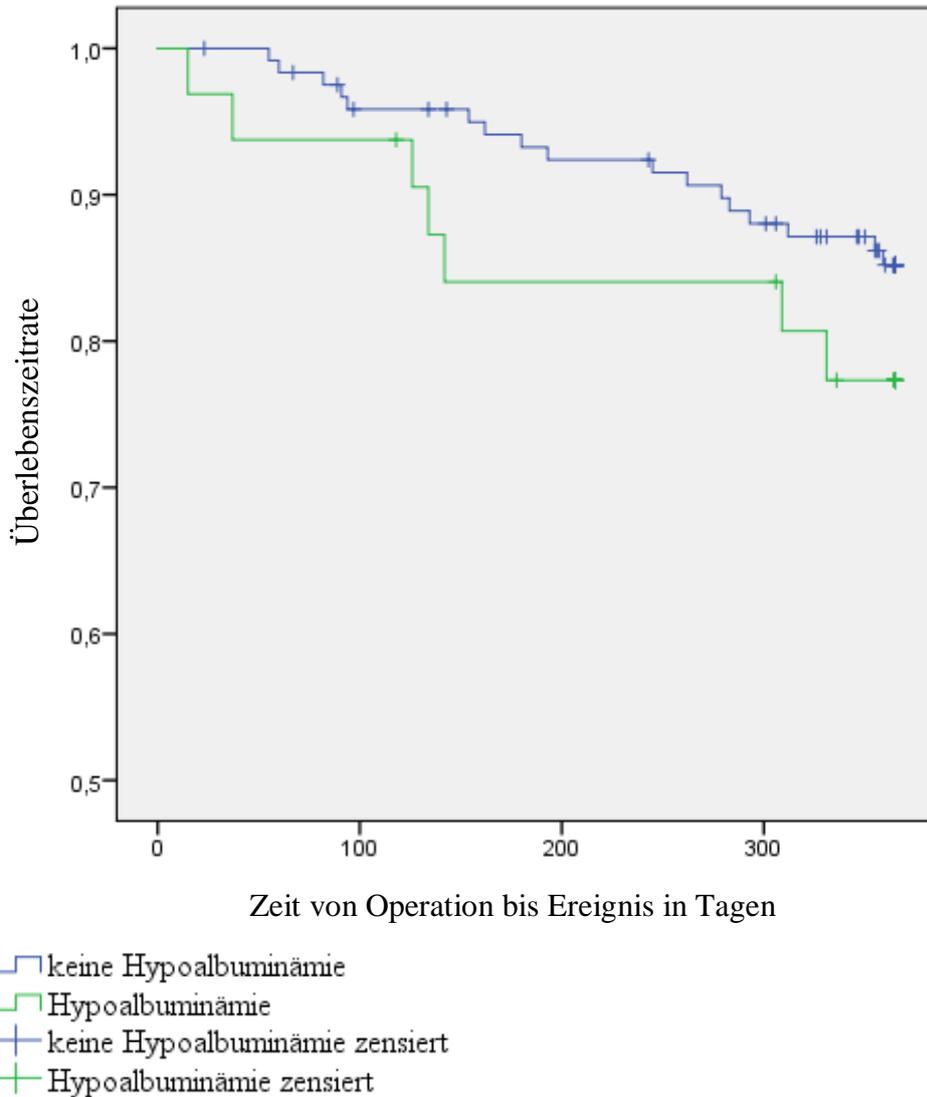


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve für n=154

### 4.2.4.2 Cox-Regression

Um die Beeinflussung der 1-Jahresüberlebensrate von anderen Größen aufzudecken, fand eine multiple Analyse mittels Cox-Regression statt. Zuvor werden mittels univariater Cox-Regressionsanalyse neben dem Behandlungsarm der PHYDELIO-Studie auch Gewicht, BMI sowie NYHA-Klassifikation, AUDIT, Resektionsausmaß, Dauer der Operation, Diagnose bei Aufnahme, präoperativer Hämatokritwert und nicht zuletzt Anzahl und höchster Grad der Komplikationen als potenzielle Prädiktoren ausgeschlossen. Signifikante Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse gehen aus Tabelle 15 hervor. Die präoperative Hypoalbuminämie beeinflusst die 1-Jahresmortalität nicht signifikant (HR 1,66; 95-%-KI 0,69-3,99;  $p=0,262$ ).

## Ergebnisse

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>HR</b>	<b>95-%-KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	154	1,07	1,03-1,12	0,001
<b>Geschlecht, männlich vs. weiblich<sup>#</sup></b>	154	2,83	1,06-7,58	0,039
<b>ASA</b>	154	2,38	1,09-5,18	0,029
<b>CKI</b>	154	1,27	1,03-1,56	0,027

**Tabelle 15** Signifikante Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das 1-Jahresüberleben

<sup>#</sup> Referenzkategorie; n, Fallzahl; HR, Hazard Ratio; 95-%-KI, 95-%-Konfidenzintervall für die Odds Ratio; ASA, American Society of Anesthesiologists; CKI, Charlson Komorbiditätsindex

Zur Identifizierung von Prädiktoren wurden neben der multiplen Cox-Regressionsanalyse, Vorwärts- und Rückwärtsselektionen gerechnet. Letztendlich konnten dabei das Alter (p=0,002) mit einer HR von 1,07 sowie der CKI (p=0,050) mit einer HR von 1,23 als unabhängige Prädiktoren für die 1-Jahresmortalität identifiziert werden (vgl. Tabelle 16).

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>HR</b>	<b>95-%-KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	154	1,07	1,03-1,12	0,002
<b>CKI</b>	154	1,23	1,00-1,51	0,050

**Tabelle 16** Ergebnisse der Vorwärts- und Rückwärtsselektion der multiplen Cox-Regressionsanalyse für das 1-Jahresüberleben

n, Fallzahl; HR, Hazard Ratio; 95-%-KI, 95-%-Konfidenzintervall für die Hazard Ratio; CKI, Charlson Komorbiditätsindex

### 4.3 Ergebnis der Effektstärkemaße

Für die Subgruppenanalyse können bei der gegebenen Gesamtfallzahl von 154 (32 vs. 122) bei einer Power von 80% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%, mittlere Effektstärken für quantitative Parameter von 0,566 sowie für qualitative Parameter eine Odds-Ratio von z.B. 3,386 (z.B. 0,3 vs. 0,592) statistisch nachgewiesen werden.

## **5 Diskussion**

Die univariate und multiple Analyse der vorliegenden Arbeit liefert Hinweise darauf, dass eine präoperative Hypoalbuminämie einerseits ein prognostischer Marker für das postoperative Auftreten von höhergradigen Komplikationen sowie andererseits ein unabhängiger Prädiktor für eine längere Krankenhaus- und ITS-Verweildauer ist. Allerdings zeigt sich im untersuchten Patientenkollektiv univariat wie multivariat keine Tendenz, dass eine präoperative Hypoalbuminämie die 1-Jahresmortalität nach Leberteilresektion erhöht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Serumalbumin auch in der hepatobiliären Chirurgie diagnoseunabhängig als prädiktiver Marker für kurzfristiges postoperatives Outcome fungiert.

### **5.1 Zusammenhänge zwischen präoperativer Hypoalbuminämie und postoperativem Outcome**

Im folgenden Diskussionsteil wird zunächst der jeweilige Bezug der Outcomeparameter (höchster Claviengrad postoperativer Komplikationen, Krankenhaus- sowie ITS-Verweildauer, 1-Jahresmortalität) zu präoperativer Hypoalbuminämie erörtert (vgl. Kapitel 5.1). Im Anschluss sollen Ursachen und mögliche Erklärungsansätze eben dieser Zusammenhänge erläutert werden (vgl. Kapitel 5.2).

#### **5.1.1 Präoperative Hypoalbuminämie und höhergradige postoperative Komplikationen**

Der Einteilung der Komplikationen liegt die aktualisierte Form des standardisierten Einteilungssystems von Clavien et al. zu Grunde, die 2004 publiziert wurde [11]. So soll die häufig subjektive Darstellung der Komplikationen in „Major-“ und „Minor-Klassifikationen“ vermieden und eine Vergleichbarkeit zu anderen Publikationen hergestellt werden.

In der Literatur findet sich bislang keine veröffentlichte Studie, die das Ergebnis der vorliegenden Arbeit in der Leberchirurgie bestätigt. Allerdings liegen Publikationen anderer Fachrichtungen vor, die im Folgenden zum Vergleich herangezogen werden. Adogwa et al. [8] zeigten 2014 in einer retrospektiven Kohortenstudie eine erhöhte Komplikationsrate bei Patienten mit präoperativer Hypoalbuminämie bei elektiver Spondylodese. Bei nicht-elektiver Spondylodese konnte jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Komplikationsrate gezeigt werden. Die Ergebnisse von Adogwa et al. sind allerdings mit der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt vergleichbar, da das Augenmerk lediglich auf Komplikationen infektiöser Genese (Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Wundinfektionen, Sepsis) lag. Eine Klassifikation der Komplikationen nach Clavien-Dindo fand in der Gruppe um Adogwa et al. nicht statt. In der

## Diskussion

2016 erschienenen Studie von Bohl et al. [9] konnte in einer retrospektiven Analyse von knapp 50.000 Patienten nach Einsatz von Totalendoprothesen an Hüfte oder Knie im Falle einer präoperativen Hypoalbuminämie ebenfalls eine erhöhte Rate an Komplikationen (Pneumonie und Wundinfektion) statistisch signifikant festgestellt werden. Allerdings ergibt sich auch hier eine eingeschränkte Vergleichbarkeit, da auch die Arbeitsgruppe um Bohl [9] keine standardisierte Einteilung der Schweregrade der Komplikationen vornahm. Beide Publikationen stammen zudem aus einem entfernten Fachgebiet, weshalb die Übereinstimmung der Ergebnisse differenziert betrachtet werden sollte.

Eine Studie aus der Leberchirurgie, die ebenfalls postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo einteilte, wurde 2016 veröffentlicht. Die Arbeitsgruppe um Wang et al. [24] verglich bei Patienten mit HCC den Albumin-Bilirubin-Score mit dem herkömmlichen Child-Pugh Score, um u.a. postoperatives Leberversagen und das Langzeitüberleben (medianes Follow-up 25 Monate) vorherzusagen. Dabei stellte sich heraus, dass der präoperativ bestimmte Albumin-Bilirubin-Score postoperatives Leberversagen und Langzeitüberleben besser vorhersagt als der Child-Pugh Score [24]. Dies lässt mutmaßen, dass auch ein niedriger Serumalbuminwert alleine auf eine erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen, abgesehen von Leberversagen, hinweisen könnte. Ein konkreter Gruppenvergleich (beispielsweise niedriger Albumin-Bilirubin-Score vs. hoher Albumin-Bilirubin-Score) hinsichtlich der Komplikationen eingeteilt nach Clavien fand bei Wang et al. jedoch nicht statt [24]. Im Hinblick auf den Vergleich zu der vorliegenden Arbeit wird die Annahme, dass ein niedriger Serumalbuminwert alleine auf eine erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen hinweisen könnte, lediglich durch die Überschneidungen im Patientenkollektiv und das gleiche operative Verfahren gestützt.

### Dauer der Operation als weiterer unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung höhergradiger Komplikationen

In der vorliegenden Dissertation zeigt sich bereits in der univariaten Analyse eine signifikant längere Operationsdauer in der Hypoalbuminämie-Gruppe.

Ein fachübergreifender Vergleich zeigt hier ein heterogenes Bild: Einige Studien bestätigen dieses Ergebnis (Lee et al. [23] in der Leberchirurgie, Adogwa et al. [8] in der Orthopädie und Kim et al. [7] in der Neurochirurgie), während andere Studien im Gegensatz dazu eine längere Operationsdauer für Patienten ohne Hypoalbuminämie postulieren (z.B. Yamamoto et al. [1] in

## Diskussion

der Herzchirurgie) oder keinen Unterschied hinsichtlich der Operationsdauer beschreiben (z.B. Kim et al. [35] in der Gynäkologie).

Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation unterscheidet sich die Operationsdauer nicht nur zwischen beiden Subgruppen, sondern ist neben präoperativer Hypoalbuminämie auch ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung höhergradiger Komplikationen nach Clavien-Dindo. Diese Ergebnisse gleichen denen von Lee et al. [23]. Ziel der 2016 veröffentlichten Studie war es, einen Score zu entwickeln, der neben der 30-Tage-Mortalität auch postoperative Komplikationen (beispielsweise postoperatives Leberversagen) nach Leberteilresektion vorhersagt. Dabei war eine Operationsdauer länger als 270 Minuten in der multiplen Analyse sogar einziger Prädiktor für postoperative Komplikationen [23]. Es bleibt allerdings zu bedenken, dass diese Erkenntnis diagnoseabhängig war (das Patientenkollektiv von Lee et al. umfasste lediglich Patienten mit HCC). Weiterhin ist nicht eindeutig beschrieben, ob der Serumalbuminwert präoperativ bestimmt wurde [23].

Abgesehen davon steht zur Diskussion, ob die Dauer der Operation nicht auch von anderen Faktoren, beispielsweise vom Ausbildungsstand und der Routine des Operateurs, abhängt. Nichtsdestotrotz suggerieren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass man in der Leberchirurgie unabhängig von der Diagnose des Patienten darauf achten sollte, die Dauer der Operation zu minimieren, um höhergradige Komplikationen zu vermeiden und auf diese Weise das kurzfristige postoperative Outcome zu verbessern.

### **5.1.2 Präoperative Hypoalbuminämie und Krankenhaus- sowie ITS-Verweildauer**

Publikationen zum Thema Hypoalbuminämie bei Leberchirurgie mit dem Outcomeparameter Krankenhaus- oder ITS-Verweildauer liegen zum derzeitigen Stand nicht vor. Daher werden fachfremde Studien zum Vergleich des Ergebnisses herangezogen.

In der Kolonchirurgie konnten Nisar et al. [16] zeigen, dass Patienten mit präoperativer Hypoalbuminämie nicht nur eine erhöhte Rate an Komplikationen, sondern auch eine verlängerte Krankenhausverweildauer haben. Dabei verglich die Arbeitsgruppe in einer retrospektiven Analyse die Krankenhausverweildauer von Patienten nach ileoanaler Pouchanlage. Dafür wurden die Patienten gemäß des präoperativen Serumalbuminwertes in drei Gruppen geteilt (<35g/l; 35-40g/l und >40g/l). Die multiple Analyse ergab hier eine signifikant längere Krankenhausverweildauer im Falle eines präoperativen Serumalbuminwertes <35g/l. Allerdings wurden die Serumalbuminwerte in der Studie von Nisar et al. bis zu 30 Tage vor der Operation

## Diskussion

abgenommen [16]. In die vorliegende Analyse wurden jedoch nur Patienten eingeschlossen, bei denen ein Tag präoperativ (1 Tag vorher oder am Tag der Operation) Serumalbumin bestimmt wurde. Somit konnte ein enger zeitlicher Bezug des Serumalbuminwertes zur Operation und dem postoperativem Outcome besser gewährleistet werden. In der Orthopädie gibt es ähnliche Ergebnisse. Die bereits erwähnte Studie von Bohl et al. [9] konnte an Patienten mit präoperativer Hypoalbuminämie nach Einsatz von Totalendoprothesen an Hüfte oder Knie ebenfalls eine verlängerte Krankenhausverweildauer statistisch signifikant nachweisen. Gleiches gilt für Pimlott et al. [10], die Patienten mit Hüftfrakturen untersuchten.

### Resektionsausmaß als weiterer unabhängiger Prädiktor für Krankenhaus- sowie ITS-Verweildauer

Bisher publizierte Studien der Leberchirurgie hatten die Krankenhaus- oder ITS-Verweildauer als Outcomeparameter nicht berücksichtigt. Außerdem wurden die Ergebnisse der im vorherigen Abschnitt erwähnten Studien [9, 10, 16] hinsichtlich intraoperativer Parameter (Ausmaß der Operation, Dauer der Operation) nicht adjustiert. Daher ist ein Vergleich zu anderen Publikationen ergebnislos.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation liefern Hinweise darauf, bei Patienten mit Hypoalbuminämie das Resektionsausmaß soweit wie möglich zu minimieren, um eine verlängerte Krankenhaus- oder ITS-Verweildauer zu vermeiden.

### **5.1.3 Präoperative Hypoalbuminämie und 1-Jahresmortalität**

Während der Zusammenhang zwischen präoperativer Hypoalbuminämie und 1-Jahresmortalität noch nicht diagnoseunabhängig in der Leberchirurgie untersucht wurde, steht dieses Ergebnis im Kontrast zu sämtlichen fachfremden und fachnahen Studien. Einen Überblick liefert der 2009 erschienene systematische Review von Gupta et al. [15]. Darin zeigt sich, dass nicht nur das HCC, sondern auch viele andere Krebserkrankungen, z.B. Lungentumore, gynäkologische Tumore und andere gastrointestinale Tumore im Falle prätherapeutisch bestehender Hypoalbuminämie mit schlechterem Überleben assoziiert sind [15]. Acht der neun im Review berücksichtigten Studien zum Thema HCC und Hypoalbuminämie präsentieren in univariater und/oder multipler Analyse ein signifikant kürzeres Überleben bei prätherapeutischer Hypoalbuminämie [22, 36-43], wobei die Therapie nur in zwei der Publikationen in einer operativen Resektion bestand (Chen et al. [22], Choi et al. [36]). Konkret zeigte die Arbeitsgruppe um Chen et al., dass Hypoalbuminämie ein unabhängiger prognostischer Faktor

## Diskussion

für die 5-Jahresüberlebensrate („Disease Free Survival“ sowie „Overall Cumulative Survival“) ist [22]. Choi et al. [36] bestimmten den Serumalbuminwert zum Zeitpunkt des Rezidivs nach Leberteileresektion, sodass ein direkter Vergleich zur vorliegenden Dissertation kritisch zu betrachten ist. Allerdings fanden auch sie heraus, dass Serumalbumin ein prognostischer Faktor für das Überleben nach Rezidiv ist [36]. Diese Ergebnisse decken sich auch mit den nicht im Review von Gupta et al. erfassten Publikationen: Lee et al. fanden in einer retrospektiven Analyse heraus, dass Hypoalbuminämie ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität ist [23]. Aus dem 2016 veröffentlichten Paper von Lee et al. geht allerdings nicht hervor, ob der Serumalbuminwert präoperativ abgenommen wurde [23]. Im gleichen Jahr evaluierten Deng et al. den prädiktiven Wert der Albumin/Globulin-Ratio für das Gesamtüberleben und das Rezidivrisiko nach Hepatektomie bei HCC [25]. In ihrer retrospektiven Analyse stellte sich heraus, dass Serumalbumin (ebenso wie die Albumin/Globulin-Ratio) ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben (5-Jahresüberlebensrate) und ein signifikanter Prädiktor für die krebsspezifische Überlebensrate ist [25].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Literatur Einigkeit darüber herrscht, dass eine präoperative Hypoalbuminämie bei Patienten mit HCC postoperativ zu einer erhöhten Mortalität führt. In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, das zu knapp 20% auch Patienten mit benignen Diagnosen enthält, bestätigt sich dieser Zusammenhang allerdings nicht. Ein möglicher Grund könnte zwar der Anteil der benignen Diagnosen sein, allerdings scheidet die Diagnose bei Aufnahme in die univariaten Cox-Regressionsanalyse aufgrund eines nicht signifikanten Ergebnisses als Prädiktor für die 1-Jahresüberlebensrate aus (vgl. Tabelle 16). Ein anderer Grund könnte sein, dass die soeben genannten Arbeiten die Überlebensrate nicht bezüglich Komorbiditäten, CKI oder analogen Scores adjustierten. Als potenzielle Confounder wurden vornehmlich die Charakteristika des Tumors, leberspezifische Komorbiditäten wie z.B. Leberzirrhose oder Hepatitis, leberspezifische Laborparameter und das Alter getestet [22, 25, 36].

In anderen Fachrichtungen wurde der oben genannte Zusammenhang ebenfalls diagnoseunabhängig bezogen auf ein bestimmtes operatives Verfahren untersucht. In der Kardiochirurgie präsentierten Kato et al. [2] in der Kaplan-Meier-Analyse eine signifikant niedrigere 1-Jahresüberlebensrate bei herztransplantierten Patienten mit präoperativer Hypoalbuminämie. Inagaki et al. [4] bestätigen dieses Ergebnis bei offener oder endovaskulärer Operation von abdominalem Aortenaneurysma. Eine Studie aus der Neurochirurgie von Kim et al. [7] detektiert eine signifikant niedrigere Gesamtüberlebensrate bei präoperativer

## Diskussion

Hypoalbuminämie bei der operativen Entfernung von Hirntumoren. Aufgrund des unterschiedlichen Fachgebietes sind die Ergebnisse mit der vorliegenden Dissertation allerdings nur bedingt vergleichbar.

### Alter und CKI als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte 1-Jahresmortalität

Die durchgeführte multiple Cox-Regressionsanalyse zeigt das Alter sowie den CKI als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte 1-Jahresmortalität.

Hingegen zeigen die soeben zum Vergleich herangezogenen Arbeiten, die im Zusammenhang einer Leberteilresektion stehen [22, 23, 25, 36], in der univariaten Cox-Regressionsanalyse, keinen Einfluss des Alters auf die Mortalität (30-Tagesmortalität [23], 5-Jahresmortalität [22, 25]) nach Leberteilresektion bei HCC. Die Arbeitsgruppe von Choi et al. beschreibt sogar ein Alter >60 Jahre als einen prognostisch günstigen Faktor für die 1-, 3-, und 5-Jahresmortalität [36]. Eine Adjustierung bezüglich Komorbiditäten analog des CKI fand bislang in keiner Publikation statt.

Auf Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation empfiehlt sich im Hinblick auf eine höhere 1-Jahresüberlebensrate eine strenge Indikationsstellung zur Leberteilresektion, insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten.

### **5.2 Mögliche Erklärungsansätze für die Zusammenhänge zwischen präoperativer Hypoalbuminämie und postoperativem Outcome**

Für eine Hypoalbuminämie gibt es im Allgemeinen viele unterschiedliche Ursachen, beispielsweise das nephrotische Syndrom, ein schwerer Leberparenchymschaden oder eine kompensatorische Hypoalbuminämie bei Immunglobulinvermehrungen (z.B. im Rahmen einer Tumorerkrankung oder einer Infektion) [13].

Die genauen Mechanismen und Hintergründe, warum oder ob überhaupt Hypoalbuminämie einen direkten Einfluss auf das kurzfristige postoperative Outcome (vermehrte Komplikationen, verlängerte Krankenhaus- und ITS-Verweildauer) hat, sind bisher noch nicht komplett erforscht und erklärt [25, 44]. Allerdings gibt es einige Erklärungsansätze. Ein Ansatz ergibt sich aus der Funktion von Albumin. Serumalbumin, als Teil des Puffersystems des Blutes, trägt zur perioperativen Stabilisierung des pH-Wertes bei [20]. Darüber hinaus leistet es einen entscheidenden Beitrag zur Pufferung anderer durch die Operation verursachten biochemischer Veränderungen [20]. Im Falle einer Hypoalbuminämie wäre diese Funktion möglicherweise

## Diskussion

nicht mehr ausreichend erfüllt. Ein anderer Ansatz stammt von Kim et al. [35]. Sie postulieren, dass die Kollagensynthese in chirurgischen Wunden in Folge einer Hypoalbuminämie beeinträchtigt sei und vermuten hier die Ursache für eine erhöhte Infektionsrate im Operationsgebiet. Ein anderer möglicher Grund für die vermehrt aufkommenden Infektionen einerseits und das damit verbundene schlechtere postoperative Outcome andererseits sei laut Kim et al. [35] die durch Hypoalbuminämie beeinträchtigte Immunantwort. Diese Aussage wird durch die Arbeiten von Reynolds et al. und Rivadeneira et al. untermauert. Die Arbeitsgruppe um Reynolds [45] zeigte, dass die Aktivierung von Makrophagen bei Mäusen im Proteinmangelzustand beeinträchtigt ist. Rivadeneira et al. [46] fanden heraus, dass Mäuse im Proteinmangelzustand eine erhöhte Apoptoserate von Makrophagen aufweisen. Wie bereits erläutert, herrscht in der Literatur Uneinigkeit darüber, ob durch einen Proteinmangelzustand auf eine Hypoalbuminämie zu schließen ist (vgl. Seite 12). Zudem ist unklar, ob sich diese Ergebnisse problemlos auf den menschlichen Organismus übertragen lassen. Daher ist das Argument von Kim et al. kritisch zu betrachten.

Viele andere Erklärungsansätze beziehen sich nicht mehr auf Hypoalbuminämie im perioperativen Setting, sondern vor allem auf den Zusammenhang zwischen dem Serumalbuminwert und einer Krebsdiagnose und der mit der Tumorerkrankung einhergehenden kürzeren Überlebenszeit. Weil die Population der vorliegenden Arbeit insgesamt auch 84,6% Patienten mit maligner Diagnose (47% HCC oder CCC und 37,6% Lebermetastasen) umfasst, sollen mögliche Erklärungen der mit der Krebsdiagnose zusammenhängenden Hypoalbuminämie hier nicht außer Acht gelassen werden.

Einer der Hauptgründe für Hypoalbuminämie bei Krebspatienten ist laut McMillan et al. [44] die chronische Entzündungsreaktion, die seine Arbeitsgruppe anhand des CRP-Wertes (C-reaktives Protein) erfasste. Ein weiterer Grund liegt laut Heinrich et al. [47] in der im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion vermehrten Produktion von Zytokinen, u.a. Interleukin 6 (IL-6), welche die Albuminsynthese in den Hepatozyten vermindere. Steel and Whitehead [48] zufolge sei die Hemmung der hepatischen Albuminbiosynthese auch Teil der negativen Akute-Phase-Reaktion. Dem widersprechen allerdings Fearon et al. [49] sowie Barber et al. [50], die den Grund für eine Hypoalbuminämie von Tumorpatienten nicht in einer verminderten Synthese sehen.

Eine andere Ursache sei die durch Zytokine, beispielsweise IL-6, erhöhte Permeabilität von Kapillargefäßen [15] bei Tumorpatienten. Eine transkapilläre Passage von Albumin in den extravasalen Raum vermindere konsekutiv den Serumalbuminspiegel [15]. Dieser Grund wird

## Diskussion

von Ballmer et al. [51] widerlegt. Die Arbeitsgruppe postuliert, dass bei akuten Entzündungsreaktionen die transkapilläre Passage von Albumin zwar erhöht sei, nicht aber bei chronischen Entzündungsreaktionen [51].

Weitere Ursachen des Zusammenhanges zwischen einer Hypoalbuminämie und einer Tumorerkrankung liefert Seaton [20], dessen Ergebnisse auf einer 18 Jahre andauernden Beobachtungsstudie beruhen. Darin postuliert er eine Stabilisierung des Zellwachstums und der DNA-Replikation durch Albumin und betont die Bedeutung von Albumin als Antioxidans. Er schlussfolgert die Entstehung von Krebszelllinien durch einen Mangel an Serumalbumin [20]. Laursen et al. [52] gehen noch einen Schritt weiter und beschreiben Serumalbumin nicht nur als Stabilisator, sondern auch als Inhibitor von Zellwachstum. Dies beobachteten sie in vitro unter Verwendung von Brustkrebszellen und bovinem Albumin und Humanalbumin [52].

Trotz Beachtung aller soeben diskutierten Gründe, warum Hypoalbuminämie im Zusammenhang mit schlechterem postoperativem Outcome stehen könnte, wäre es möglich, dass die vermehrte Anzahl der Komplikationen auch auf Ursachen abseits der Hypoalbuminämie zurückzuführen sind. Die maligne Grunderkrankung von 84,6% der Patienten und der damit einhergehende sich progredient verschlechternde Allgemein- und Ernährungszustand könnten per se ebenfalls Gründe für ein schlechtes postoperatives Outcome sein. Letztlich sind auch die Dauer der Operation sowie das Resektionsausmaß als zusätzliche unabhängige Prädiktoren nicht außer Acht zu lassen.

### **5.3 Überlegungen zur Zukunft**

Bisher unerforscht ist die Vorstellung eines präoperativen Ausgleichs einer Hypoalbuminämie, sodass die Patienten mit normalen Serumalbuminwerten in die Operation geführt werden können, um dadurch Mortalität und Komplikationsrate zu senken. Überlegungen und Ansatzpunkte sind allerdings vorhanden. So stellt beispielsweise die Gruppe um Kato et al. [3] fest, dass Patienten mit präoperativer Hypoalbuminämie und postoperativer Normalisierung solchen Patienten mit präoperativer Hypoalbuminämie und postoperativ weiterhin bestehender Hypoalbuminämie hinsichtlich der Überlebensrate überlegen sind.

### 5.4 Limitationen

Zunächst sei anzumerken, dass sich die Gruppeneinteilung auf Laborparameter stützt und diese möglicherweise Störungen und Ungenauigkeiten unterliegen. Für Albumin im Serum wird beispielsweise eine Abnahme bei liegenden Patienten oder nach mindestens 15-minütigem Sitzen empfohlen, da anderweitig mit einer Erhöhung der Albuminkonzentration um 5-10% zu rechnen ist, die der Hämokonzentration zu Grunde liegt [13]. Dieser Empfehlung wurde mit einer standardisierten Blutentnahme nach vereinheitlichter Einweisung begegnet.

Des Weiteren ist darauf zu achten, mittels Hämatokritbestimmung eine echte Hypoalbuminämie von einer Pseudohypoalbuminämie, die in Folge einer Störung des Flüssigkeitshaushaltes besteht, zu unterscheiden [28]. Daher wurde der Hämatokritwert der Hypoalbuminämie-Gruppe auf stark von der Norm abweichende Werte untersucht. Eine Abweichung von über zehn Prozentpunkte vom unteren Referenzwert des Labor Berlins führte zum Ausschluss der Patienten (vgl. Abbildung 1).

Einen weiteren Raum für Fehlerquellen bietet die Klassifikation der Komplikationen nach Clavien-Dindo. Obgleich zuletzt im Jahr 2004 an einer Kohorte von über 6000 Patienten eine Reevaluation der Klassifikation stattfand [11] und die Exaktheit und Reliabilität des Klassifikationssystems 2009 bestätigt wurde [30], so basiert die Klassifikation letztendlich doch auf einer willkürlichen Graduierung. Auch eine gewisse Subjektivität lässt sich bei der Einordnung nicht vermeiden [11].

Obwohl die primäre Fragestellung der PHYDELIO-Studie eine andere war und es sich bei der vorliegenden Dissertation um eine sekundäre Analyse handelt, zeigten sich deutliche Hinweise auf eine mögliche Eignung präoperativer Hypoalbuminämie als Prädiktor für höhergradige Komplikationen. Trotz dessen sollten die Ergebnisse in prospektiven Studien mit der Fragestellung nach dem Zusammenhang von präoperativer Hypoalbuminämie und postoperativem Outcome erneut untersucht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Yamamoto M, Shimura T, Kano S, Kagase A, Kodama A, Sago M, Tsunaki T, Koyama Y, Tada N, Yamanaka F, Naganuma T, Araki M, Shirai S, Watanabe Y, and Hayashida K, *Prognostic Value of Hypoalbuminemia After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Japanese Multicenter OCEAN-TAVI Registry)*. Am J Cardiol, 2017. **119**(5): p. 770-777.
2. Kato TS, Cheema FH, Yang J, Kawano Y, Takayama H, Naka Y, Farr M, Lederer DJ, Baldwin MR, Jin Z, Homma S, Mancini DM, and Schulze PC, *Preoperative serum albumin levels predict 1-year postoperative survival of patients undergoing heart transplantation*. Circ Heart Fail, 2013. **6**(4): p. 785-91.
3. Kato TS, Kitada S, Yang J, Wu C, Takayama H, Naka Y, Farr M, Mancini DM, and Schulze PC, *Relation of preoperative serum albumin levels to survival in patients undergoing left ventricular assist device implantation*. Am J Cardiol, 2013. **112**(9): p. 1484-8.
4. Inagaki E, Farber A, Eslami MH, Kalish J, Rybin DV, Doros G, Peacock MR, and Siracuse JJ, *Preoperative hypoalbuminemia is associated with poor clinical outcomes after open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair*. J Vasc Surg, 2017.
5. Peacock MR, Farber A, Eslami MH, Kalish JA, Rybin D, Doros G, Shah NK, and Siracuse JJ, *Hypoalbuminemia Predicts Perioperative Morbidity and Mortality after Infrainguinal Lower Extremity Bypass for Critical Limb Ischemia*. Ann Vasc Surg, 2017. **41**: p. 169-175.e4.
6. Rady MY, Ryan T, and Starr NJ, *Clinical characteristics of preoperative hypoalbuminemia predict outcome of cardiovascular surgery*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1997. **21**(2): p. 81-90.
7. Kim K, Bang JY, Kim SO, Kim S, Kim JU, and Song JG, *Association of preoperative hypoalbuminemia with postoperative acute kidney injury in patients undergoing brain tumor surgery: a retrospective study*. J Neurosurg, 2017: p. 1-8.
8. Adogwa O, Martin JR, Huang K, Verla T, Fatemi P, Thompson P, Cheng J, Kuchibhatla M, Lad SP, Bagley CA, and Gottfried ON, *Preoperative serum albumin level as a predictor of postoperative complication after spine fusion*. Spine (Phila Pa 1976), 2014. **39**(18): p. 1513-9.
9. Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, and Della Valle CJ, *Hypoalbuminemia Independently Predicts Surgical Site Infection, Pneumonia, Length of Stay, and Readmission After Total Joint Arthroplasty*. J Arthroplasty, 2016. **31**(1): p. 15-21.
10. Pimlott BJ, Jones CA, Beaupre LA, Johnston DW, and Majumdar SR, *Prognostic impact of pre-operative albumin on short-term mortality and complications in patients with hip fracture*. Arch Gerontol Geriatr, 2011. **53**(1): p. 90-4.
11. Dindo D, Demartines N, and Clavien PA, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
12. Püschel G, Kühn H, Kietzmann T, Höhne W, Christ B, Doenecke D, and Koolman J, *Biochemie*. 2011, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 803.
13. Thomas L, *Labor und Diagnose*. 2012, Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbG. 2360.

14. Daley J, Khuri SF, Henderson W, Hur K, Gibbs JO, Barbour G, Demakis J, Irvin G, Strempel JF, Grover F, McDonald G, Passaro E, Fabri PJ, Spencer J, Hammermeister K, Aust JB, and Oprian C, *Risk adjustment of the postoperative morbidity rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study*. J Am Coll Surg, 1997. **185**(4): p. 328-40.
15. Gupta D and Lis CG, *Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature*. Nutr J, 2010. **9**: p. 69.
16. Nisar PJ, Appau KA, Remzi FH, and Kiran RP, *Preoperative hypoalbuminemia is associated with adverse outcomes after ileoanal pouch surgery*. Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(6): p. 1034-41.
17. Reeds PJ and Laditan AA, *Serum albumin and transferrin protein-energy malnutrition. Their use in the assessment of marginal undernutrition and the prognosis of severe undernutrition*. Br J Nutr, 1976. **36**(2): p. 255-63.
18. Don BR and Kaysen G, *Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition*. Semin Dial, 2004. **17**(6): p. 432-7.
19. Fuhrman MP, *The albumin-nutrition connection: separating myth from fact*. Nutrition, 2002. **18**(2): p. 199-200.
20. Seaton K, *Albumin concentration controls cancer*. J Natl Med Assoc, 2001. **93**(12): p. 490-3.
21. Ruben Peralta M, FACS. *Hypoalbuminemia*. Sept 2017; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/166724-overview#showall>. Access Date: 05.03.2018
22. Chen MF, Tsai HP, Jeng LB, Lee WC, Yeh CN, Yu MC, and Hung CM, *Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers: univariate and multivariate analysis*. World J Surg, 2003. **27**(4): p. 443-7.
23. Lee CW, Tsai HI, Sung CM, Chen CW, Huang SW, Jeng WJ, Wu TH, Chan KM, Yu MC, Lee WC, and Chen MF, *Risk factors for early mortality after hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(39): p. e5028.
24. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, Huang JF, Lu SD, Xiang BD, Ma L, Qi LN, Ou BN, and Li LQ, *Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma*. Br J Surg, 2016. **103**(6): p. 725-734.
25. Deng Y, Pang Q, Miao RC, Chen W, Zhou YY, Bi JB, Liu SS, Zhang JY, Qu K, and Liu C, *Prognostic significance of pretreatment albumin/globulin ratio in patients with hepatocellular carcinoma*. Onco Targets Ther, 2016. **9**: p. 5317-28.
26. *EU Clinical Trials Register. Perioperative physostigmine prophylaxis for liver resection patients at risk for delirium and postoperative cognitive dysfunction. EudraCT number 2008-007237-47*. 2008 ; Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007237-47>. Access Date: 05.05.2018
27. *Labor Berlin Kompetenz von Charité und Vivantes: Hämatologie - Allgemeine Hämatologie - Kleines Blutbild - Hämatokrit*; Available from: <http://www.laborberlin.com/leistungsverzeichnis.html?k=3&ue1=139&u=321&index>. Access Date: 05.05.2018

28. *Labor Berlin Kompetenz von Charité und Vivantes: Klinische Chemie - Albumin.* ; Available from: <http://www.laborberlin.com/leistungsverzeichnis.html?k=1&ue1=7&u=7&index=1>. Access Date: 05.05.2018
29. Clavien PA, Sanabria JR, and Strasberg SM, *Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy.* Surgery, 1992. **111**(5): p. 518-26.
30. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, and Makuuchi M, *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
31. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Medical Dictionary for Regulatory Activities.;* Available from: <https://www.meddra.org/>. Access Date: 29.04.2019
32. Chung F, Chan VW, and Ong D, *A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery.* J Clin Anesth, 1995. **7**(6): p. 500-6.
33. Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H, and Kox W, *SOPs in der Anästhesiologie und Schmerztherapie.* 2013, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
34. Spies C, Kerner T, Kastrup M, Melzer-Gartzke C, and Zielke H, *SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2013, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
35. Kim J, Shim SH, Oh IK, Yoon SH, Lee SJ, Kim SN, and Kang SB, *Preoperative hypoalbuminemia is a risk factor for 30-day morbidity after gynecological malignancy surgery.* Obstet Gynecol Sci, 2015. **58**(5): p. 359-67.
36. Choi GH, Kim DH, Kang CM, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, and Kim BR, *Prognostic factors and optimal treatment strategy for intrahepatic nodular recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(2): p. 618-29.
37. Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Ishikawa E, Kitai S, Tatsumi C, Ueda T, Nagai T, Minami Y, and Ueshima K, *PIVKA-II is the best prognostic predictor in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy.* Oncology, 2008. **75 Suppl 1**: p. 91-8.
38. Nagaoka S, Yoshida T, Akiyoshi J, Akiba J, Torimura T, Adachi H, Kurogi J, Tajiri N, Inoue K, Niizeki T, Koga H, Imaizumi T, Kojiro M, and Sata M, *Serum C-reactive protein levels predict survival in hepatocellular carcinoma.* Liver Int, 2007. **27**(8): p. 1091-7.
39. Arimura E, Kotoh K, Nakamuta M, Morizono S, Enjoji M, and Nawata H, *Local recurrence is an important prognostic factor of hepatocellular carcinoma.* World J Gastroenterol, 2005. **11**(36): p. 5601-6.
40. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Makuuchi M, and Omata M, *Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients.* Gut, 2005. **54**(3): p. 419-25.
41. Xu HX, Lu MD, Xie XY, Yin XY, Kuang M, Chen JW, Xu ZF, and Liu GJ, *Prognostic factors for long-term outcome after percutaneous thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 137 consecutive patients.* Clin Radiol, 2005. **60**(9): p. 1018-25.

42. Koike Y, Nakagawa K, Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, Sato S, Obi S, Teratani T, Hamamura K, Yoshida H, and Omata M, *Factors affecting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma invading the portal vein--a retrospective analysis using 952 consecutive HCC patients*. Hepatogastroenterology, 2003. **50**(54): p. 2035-9.
43. Stuart KE, Anand AJ, and Jenkins RL, *Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival*. Cancer, 1996. **77**(11): p. 2217-22.
44. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, and McArdle CS, *Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss*. Nutr Cancer, 2001. **39**(2): p. 210-3.
45. Reynolds JV, Redmond HP, Ueno N, Steigman C, Ziegler MM, Daly JM, and Johnston RB, *Impairment of macrophage activation and granuloma formation by protein deprivation in mice*. Cell Immunol, 1992. **139**(2): p. 493-504.
46. Rivadeneira DE, Grobmyer SR, Naama HA, Mackrell PJ, Mestre JR, Stapleton PP, and Daly JM, *Malnutrition-induced macrophage apoptosis*. Surgery, 2001. **129**(5): p. 617-25.
47. Heinrich PC, Castell JV, and Andus T, *Interleukin-6 and the acute phase response*. Biochem J, 1990. **265**(3): p. 621-36.
48. Steel DM and Whitehead AS, *The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein*. Immunol Today, 1994. **15**(2): p. 81-8.
49. Fearon, KCH, Falconer J, Slater C, McMillan D, Ross J, and Preston T, *Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminaemiccachectic cancer patients with an ongoing acute phase protein response*. 1998, *Ann Surg***227**. p. 249–254.
50. Barber MD, Fearon KC, McMillan DC, Slater C, Ross JA, and Preston T, *Liver export protein synthetic rates are increased by oral meal feeding in weight-losing cancer patients*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. **279**(3): p. E707-14.
51. Ballmer PE, Ochsenbein AF, and Schütz-Hofmann S, *Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease*. Metabolism, 1994. **43**(6): p. 697-705.
52. Laursen I, Briand P, and Lykkesfeldt AE, *Serum albumin as a modulator on growth of the human breast cancer cell line, MCF-7*. Anticancer Res, 1990. **10**(2A): p. 343-51.

## **7 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Anna Dorothea Klauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung des Serumalbuminwertes bei Leberteileresektionen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 13. September 2019

Unterschrift

Lebenslauf

## **8 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 9 Danksagung

Zunächst geht mein Dank an meine Erstbetreuerin Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Möglichkeit diese Dissertation unter ihrer geschätzten Leitung im Rahmen der PHYDELIO-Studie an der Klinik für Anästhesiologie Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, ausführen zu dürfen. Ich danke Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies weiterhin für ihre stetige Hilfsbereitschaft und die konstruktiven inhaltlichen Diskussionen.

Herzlicher Dank gilt auch meiner Zweitbetreuerin Dr. med. Mandy Mertens, Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, für die freundliche Unterstützung bei der Themenfindung meiner Dissertation. Ihr geduldiges Zuhören bei Fragestellungen sowie ihr persönlicher Einsatz haben entscheidend zur Fertigstellung der Dissertation beigetragen.

Zudem danke ich Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux, Mitarbeiterin des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie – Charité (Institutsleitung: Prof. Dr. Geraldine Rauch) für die Beratung und kompetente Hilfestellung in statistischen Analysen.

Weiterhin danke ich Frau Dipl. oec. troph. Kathrin Scholtz, Klinische Monitorin, für die hochengagierte organisatorische Betreuung der PHYDELIO-Studie und ihre inhaltlich wertvollen Anregungen.

Mein persönlicher Dank gilt weiterhin meinen lieben Eltern, Dipl.-Biol. Anna-Katharina Klauer und Prof. Dr. Bernd Klauer, die in jeder Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben und diesen stetig begleiten. Dabei fördern sie meine freie Entwicklung und sind für mich doch immer ein sicherer Fels in der Brandung. Besonderer Dank gilt ebenso meiner Schwester Johanna, meinem Bruder Raphael und Stefan, die mich stets motivierend mit verständnisvollen und geduldigen Worten während der Fertigstellung meiner Arbeit unterstützt haben. Außerdem danke ich all meinen Freunden und Familienmitgliedern für das hochengagierte, zeitintensive Korrekturlesen meiner Dissertation, die Möglichkeit der kritischen Diskussion sowie ihre aufmunternden Worte und den freundschaftlichen Rat bei etwaigen Problemen.

Ebenso danke ich meinen ehemaligen Mitdoktoranden sowie Prüfärzten der PHYDELIO-Studie für die enge Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung bei Problemen jeglicher Hinsicht. Ich danke außerdem den Ärzten und dem Pflegepersonal der chirurgischen und anästhesiologischen Universitätskliniken der Charité, Campus Virchow-Klinikum, für das kooperative und kollegiale gemeinsame Arbeiten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen aufopferungsvollen Teilnehmern der PHYDELIO-Studie, ohne die diese Arbeit nicht hätte zustande kommen können.