

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epidemiologische Methoden in Entwicklung, Durchführung und  
Auswertung retrospektiver viszeralchirurgischer Studien

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. phil. Gerrit zur Hausen, MSc. MA

aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 06.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

Zur Dissertation eingereichte Publikationen .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Zusammenfassung der Publikationen .....	5
Deutsches Abstrakt .....	5
English Abstract .....	6
Einleitung .....	7
Methodik.....	9
Ergebnisse .....	13
Diskussion .....	16
Literaturverzeichnis .....	23
Eidesstattliche Versicherung .....	25
Anteilerklärung an den ausgewählten Publikationen .....	26
Ausgewählte Publikationen.....	30
Lebenslauf .....	56
Publikationsliste .....	59
Danksagung.....	61

## Zur Dissertation eingereichte Publikationen

Diese Publikationsdissertation basiert auf den im Folgenden aufgeführten projektbasierten Veröffentlichungen, die im weiteren Verlauf als P1-P3 zitiert werden.

### Projekt 1:

#### Beckendurchmesser als Einflussfaktor auf das Outcome nach Rektumresektion

##### Publikation 1 (P1):

Kaufmann D, Lauscher JC, Gröne J, **zur Hausen G**, Kreis ME, Hamm B, Niehues SM: *CT-based measurement of the pelvic volume*. Acta Radiol. 2017 Feb;58(2):218-223. doi: 10.1177/0284185116637248.

##### Publikation 2 (P2):

**zur Hausen G\***, Gröne J\*, Kaufmann D, Niehues SM, Aschenbrenner K, Stroux A, Hamm B, Kreis ME, Lauscher JC: *Influence of pelvic volume on surgical outcome after low anterior resection for rectal cancer*. International Journal of Colorectal Disease 2017 Aug;32(8):1125-1135. doi: 10.1007/s00384-017-2793-9. Epub 2017 Mar 18.

### Projekt 2:

#### Perioperative Thrombozytenaggregationshemmung bei elektiven Leistenbruch-Eingriffen

##### Publikation 3 (P3):

Lee LD\*, **zur Hausen G\***, Aschenbrenner K, Stroux A, Kreis ME, Lauscher JC: *Perioperative platelet inhibition in elective inguinal hernia surgery – increased rate of postoperative bleeding and hematomas?* International Surgery 2018;103:40-47 doi: 10.9738/INTSURG-D-16-00041.1.

## Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
AT	Antithrombozytäre Therapie
AI	Anastomoseninsuffizienz
BFS	Blasenfunktionsstörung
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
D.	Diameter
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
MLR	Multiple logistische Regression
NMH	Niedermolekulares Heparin
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
PKI	Perkutane Koronarintervention
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte, kontrollierte Studie)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
TAR	Tiefe anteriore Rektumresektion
TEP	Totale Extraperitoneale Hernioplastik
TME	Totale mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer

# Zusammenfassung der Publikationen

## Deutsches Abstrakt

**Hintergrund:** Die moderne Epidemiologie bietet wesentliche methodische Werkzeuge zur Durchführung klinischer Forschung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden zwei Studienprojekte und deren Ergebnisse vorgestellt, die sich aus Fragestellungen des viszeralchirurgischen Alltags entwickelten und im Rahmen retrospektiver Studiensettings unter Zuhilfenahme epidemiologischer Methoden entworfen und ausgewertet worden sind. Die epidemiologischen Methoden werden begleitend zu den Projekten vorgestellt und diskutiert. Projekt 1 befasst sich mit der Assoziation von Beckenparametern (insbesondere dem Beckenvolumen) mit dem postoperativen Outcome bei Rektumresektion; Projekt 2 mit der Problematik antithrombozytärer Therapien im perioperativen Setting einer elektiven Leistenhernienoperation.

**Methoden:** Geplant und durchgeführt wurden zwei retrospektive Studienprojekte, die unter Anwendung von v. a. analytischen epidemiologischen Methoden ausgewertet wurden. Primärer Endpunkt des 1. Projektes war neben der Identifikation eines radiologischen Verfahrens zur Bestimmung des Beckenvolumens die Qualität des Resektats nach einer totalen mesorektalen Exzision (TME) in Abhängigkeit von den verschiedenen Beckenparametern. Primärer Endpunkt des 2. Studienprojektes war die Rate postoperativer Blutungen/Hämatome unter antithrombozytärer Therapie.

**Ergebnisse:** Im Rahmen des 1. Studienprojektes konnte gezeigt werden, dass kürzere Durchmesser der Conjugata vera ( $110,8 \pm 10,2$  mm vs.  $105,0 \pm 8,6$  mm; OR 0,85; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,73-0,99;  $p = 0,038$ ) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit einer schlechteren TME-Qualität nach Mercury einhergehen und einen entsprechenden Risikofaktor repräsentieren können. Das 2. Studienprojekt zeigte unter antithrombozytärer Therapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel keine erhöhte Rate an Hämatomen und Nachblutungen nach Leistenbruchoperation. Eine genaue Überwachung betroffener Patienten bleibt jedoch unerlässlich.

**Schlussfolgerungen:** Beide Studienprojekte zeigten Limitationen auf, die mit retrospektiven Studiensettings einhergehen: Selektions-Bias und für spezifische Fragestellungen zu niedrige Fallzahlen. Die Qualität der vorhandenen Daten und statistischen Analyse erweist sich als maßgeblich für die Aussagekraft retrospektiver Studiensettings, die bei ausreichender Planung und einer großen Datenbasis sogar eine Alternative zu randomisierten Studiensettings darstellen können. Auch zur Hypothesengenerierung haben sich beide Projekte unter Diskussion der epidemiologischen Methoden als hilfreich für die

Planung von potentiellen klinisch-epidemiologischen Folgeprojekten erwiesen und somit den Nutzen auch retrospektiver klinischer Forschung gezeigt.

## English Abstract

**Background:** Modern Epidemiology offers essential methodological tools for the conduct of clinical research. This thesis presents two clinical study projects and their results, which emerged from routine problems in visceral surgery and have been evaluated in the framework of retrospective clinical study settings supported by epidemiologic methods. The presentation and discussion of these methods will accompany the summarization of the projects. Project 1 addresses the association of pelvic parameters (especially the pelvic volume) with postsurgical outcomes after rectal resection. Project 2 analyzes the problem of perioperative antithrombotic therapies in patients receiving elective inguinal hernia surgery.

**Methods:** Two retrospective clinical studies have been planned and conducted especially using analytic epidemiologic methods. Besides the identification of a radiologic procedure to measure the pelvic volume of patients, the primary endpoint of project 1 was the quality of the resected tissue after total mesorectal excision (TME) subject to the different pelvic parameters. The primary endpoint of project 2 was the rate of postoperative hematomas/bleedings during continuous platelet inhibition.

**Results:** The first project revealed that shorter obstetric conjugate diameters were associated with higher probability of worse TME quality according to Mercury ( $110.8 \pm 10.2$  mm vs.  $105.0 \pm 8.6$  mm; OR 0.85; 95% confidence interval 0.73-0.99;  $p = 0.038$ ) and thus represent a potential risk factor for adverse oncologic outcome. The second project did not prove a higher rate of hematomas or postoperative bleeding under continuous perioperative platelet inhibition in elective inguinal hernia surgery. Though, thorough monitoring of patients remains essential.

**Conclusions:** Both study projects had limitations inherent to retrospective study settings: selection bias and low sample size. Data quality and statistical analysis methods are crucial for the validity of retrospective study settings. Sufficient planning and availability of large data sets provided, retrospective studies even have the potential to serve as an alternative to randomized trials. Both projects proved that retrospective clinical research could be harnessed to develop further hypotheses using means of epidemiologic methods and to plan potential clinical, epidemiologic projects.

## Einleitung

Die Auswertung klinischer Daten ist neben der Grundlagenforschung ein wesentlicher Bestandteil medizinischer Forschung. Die Entwicklung von Fragestellungen aus dem Alltag heraus stellt Mediziner fachübergreifend immer wieder vor die Problematik, Theorien an bereits vorliegenden Daten zu testen und Studienkonzepte zu entwickeln, die den Limitationen retrospektiver Studiensettings ausreichend Rechnung tragen. Obwohl die Epidemiologie mit der Beschreibung der Verteilung von Erkrankungen grundsätzlich einen bevölkerungsbezogenen Ansatz verfolgt, haben sich ihre Methoden in vielfältiger Weise auch im klinischen Alltag durchgesetzt [1–6]. Nach Wagner lassen sich die Ansätze der Epidemiologie grob in zwei Felder differenzieren: zum einen in die deskriptive Epidemiologie, die den globalen, populationsbasierten Ansatz repräsentiert; zum anderen in die analytische Epidemiologie, die sich (zumeist aufbauend auf die deskriptive Epidemiologie) auf die Ätiologie von Krankheiten oder unerwünschter Ereignisse fokussiert [7]. Epidemiologische Studien sind im Idealfall populationsbasiert – die Teilnehmer an diesen Studien sind zumeist gesunde „Probanden“ –, während klinische Studien sich in der Regel auf den bereits erkrankten „Patienten“ fokussieren. Obschon diese terminologischen Unterschiede wichtig sind, sind die Übergänge zwischen klinischer und epidemiologischer Forschung dennoch oft fließend, eine klare Differenzierung bisweilen kaum möglich [2].

In der Klinik beschränkt sich die Forschung im Regelfall auf die analytischen Methoden der Epidemiologie und greift dabei gerne auf Studiendesigns zurück, die zum klinischen Alltag passen: dies sind häufig retrospektive Studien in Form von Fall-Kontroll-Studien oder retrospektive Datenauswertungen, die Informationen und Daten aus dem klinischen Alltag zusammentragen und einer Auswertung zuführen, der epidemiologische Methoden zugrunde liegen.

Auch auf Ebene der interventionellen und zumeist prospektiven klinischen Studien bedient man sich im Regelfall epidemiologischer Methoden – diese Studien haben jedoch bereits eine deutlich höhere Komplexität, da die teilnehmenden Patienten im Idealfall randomisiert einer Behandlung zugeordnet werden und diese Studien häufig an mehreren Kliniken gleichzeitig stattfinden, so dass hier auch andere Maßstäbe im Hinblick auf Organisation und Finanzierung solcher Forschungsprojekte wirken.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen anhand zweier Forschungsprojekte, die sich aus Fragestellungen des viszeralchirurgischen Alltags entwickelt haben, die epidemiologischen Methoden retrospektiver Studiensettings dargestellt werden, hier spezifisch der analytischen Epidemiologie. Die Projekte und ihre Zielstellungen werden im Folgenden kurz vorgestellt.

## **Projekt 1:**

### **Beckendurchmesser als Einflussfaktor auf das Outcome nach Rektumresektion**

Im chirurgischen Alltag wird ein „enges Becken“ als Erschwernis für eine erfolgreiche Rektumresektion diskutiert. Bislang liegen nur wenige Arbeiten vor, die quantifizierbare Daten liefern, um dieses Thema wissenschaftlich zu beleuchten. Die bislang vorliegenden Arbeiten untersuchten den Beckendurchmesser als Einflussfaktor für postoperative Komplikationen und/oder das onkologische Outcome einer konventionellen oder laparoskopischen Rektumresektion [8–12]. Die Ergebnisse waren teilweise widersprüchlich oder konnten nicht verifiziert werden [13].

In der für die vorliegende Arbeit durchgeführten Untersuchung wurden neben verschiedenen Beckendurchmessern auch die Beckeneinlassfläche und das Beckenvolumen als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen und die Qualität des Resektats untersucht. Dazu wurden retrospektiv anhand präoperativer CT-Aufnahmen Beckendiameter, Einlassflächen und Beckenvolumen bestimmt (Ergebnisse in P1 publiziert) und mit klinischen Parametern korreliert (Ergebnisse in P2 publiziert). In P2 wurde das Beckenvolumen erstmals mit postoperativen Komplikationen und Qualität des Resektats assoziiert. Die Hypothese von P1 war, dass es durch die Kombination bestimmter Beckendiameter ermöglicht wird, das Beckenvolumen eines Patienten präzise vorherzusagen. Die Hypothese von P2 war, dass kleinere Beckendiameter, Beckeneinlassflächen bzw. Beckenvolumina mit mehr postoperativen Komplikationen und einem schlechteren funktionellen und onkologischen Outcome assoziiert sind. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin am 10.07.2014 unter dem Aktenzeichen EA4/044/14 genehmigt.

## **Projekt 2:**

### **Perioperative antithrombozytäre Therapie bei elektiven Leistenbruch-Eingriffen**

Um Thrombosen und/oder kardiovaskuläre Events zu vermeiden, erhalten Patienten in Folge einer perkutanen Koronarintervention (PKI) in der Regel für mindestens 1 Jahr eine antithrombozytäre Therapie (AT) mit Aspirin und einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor, in der Regel Clopidogrel [14]. Hernach sind diese Patienten häufig lebenslang zumindest auf eine Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer angewiesen. Selbstverständlich können auch diese Patienten im weiteren Verlauf eine interventionsbedürftige Erkrankung entwickeln, wie z. B. einen Leistenbruch. Grundsätzlich ist das Risiko einer Unterbrechung dieser Therapie gegen das Risiko postoperativer Blutungen abzuwägen. Diese Abwägung ist insbesondere problematisch, da es keine evidenzbasierten Empfehlungen für diese Situation gibt. Im klinischen Alltag zeigt sich, dass bei zahlreichen Patienten die medikamentöse Therapie fortgesetzt wird, wenn sie sich einer Leistenbruchoperation unterziehen, ohne dass im präoperativen Setting ein besonderes Risiko-

Assessment für postoperative Blutungen durchgeführt wurde. Um diese Situation mit einer Datengrundlage zu untermauern, wurde eine retrospektive Untersuchung durchgeführt, welche die Rate postoperativer Hämatome und Blutungen nach elektiven Leistenbruch-Eingriffen unter einer AT in Kombination mit einer subkutan verabreichten Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) versus alleiniger Thromboseprophylaxe mit NMH untersuchte. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in P3 publiziert. Zum Zeitpunkt der Publikation war dies die erste Studie, die das Risiko postoperativer Blutungen und Hämatome unter fortgesetzter AT bei Leistenbruchoperationen untersuchte.

## **Methodik**

Die Epidemiologie stellt methodisch im Wesentlichen zwei Ansätze zur Verfügung, um Verteilung und Auswirkungen von Erkrankungen darzustellen und diese näherungsweise zu quantifizieren: die deskriptive Epidemiologie, die sich vornehmlich mit der populationsbasierten Beschreibung der Verteilung von Erkrankungen befasst (z. B.: Inzidenz/Prävalenz) sowie die analytische Epidemiologie, die sich im Kern auf die Eingrenzung von Kausalität und Ätiologie von Krankheiten oder unerwünschter Ereignisse fokussiert [7]. Einen dritten Ansatz stellt die experimentelle Epidemiologie dar, deren Arbeitsfeld im Bereich der Präventionsforschung liegt [7, 15].

Klinische Studien lassen sich in experimentelle (interventionelle) und beobachtende Studien gliedern [2]. Interventionelle klinische Studien sind in der Regel prospektiv ausgerichtete, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) von hoher Komplexität, für deren nähere Beschreibung auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen wird [1, 4–6]. Typische Modelle für beobachtende Studien in der klinischen Praxis sind z. B. Fall-Kontroll-Studien und Therapiestudien, die sich ohne Intervention auf die Beobachtung des Verlaufs und/oder des Ergebnisses einer Behandlung fokussieren [2]. Eine Übersicht der wichtigsten Studienarten sowie ihrer wesentlichen Vor- und Nachteile findet sich in Tabelle 1. Klinische Studien sind im Grundsatz prospektiver oder retrospektiver Natur, obschon es auch gewisse „Mischformen“ gibt (z. B. kann die Auswertung von systematisch prospektiv erhobenen Daten eine retrospektive Komponente enthalten, wenn z. B. Patienten zu früher aufgetretenen Symptomen befragt werden, insbesondere wenn diese die zu messende Exposition potentiell beeinflussen) [13]. Zur Klassifikation klinischer Studien wurden seit Ende der 1970er Jahre Evidenzlevel entwickelt, die zunächst in drei Stufen eine Einordnung von hoher bis niedriger Evidenz ermöglichten [16]. Seit Ende der 1980er Jahre wurden diese auf fünf Level erweitert von Level I (sehr hohe Evidenz, in der Regel aus großen randomisierten, kontrollierten Studien mit eindeutigen Ergebnissen), Level II (hohe Evidenz; kleinere randomisierte Studien), Level III (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien), Level IV (historische Kohorten oder Fall-Kontroll-Studien) und Level V (Fallserien, Studien

ohne Kontrollen) [17]. Retrospektive Studien finden sich in dieser Einordnung nicht expressis verbis [16], sind definitionsgemäß aber dem Level III und dem Level IV zuzuordnen. Somit sind retrospektive Studien auf Grund des niedrigeren Evidenzlevels zwar nicht gleichwertig zu prospektiv-randomisierten Studien, dennoch können auch sie relevante und qualitativ hochwertige Ergebnisse hervorbringen [16,18].

**Tabelle 1: Häufige Studientypen mit jeweiligen Vor- und Nachteilen\***

<b>STUDIENART (FOKUS)</b>	<b>VORTEILE</b>	<b>NACHTEILE</b>
<b>Anwendungsbeobachtung (beobachtend)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus dem klinischen Alltag</li> <li>- Zumeist hohe Patientenzahlen</li> <li>- Begrenzter regulatorischer Aufwand</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kann keine Kausalität nachweisen</li> <li>- Anfällig für Recall- und Interviewer-Bias</li> </ul>
<b>Fall-Kontroll-Studien (analytisch, deskriptiv)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kosteneffizient und zumeist schnell</li> <li>- Für seltene Erkrankungen geeignet</li> <li>- Mehrere ätiologische Faktoren untersuchbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedrige interne Validität</li> <li>- Anfällig für Selektions- und Recall-Bias</li> <li>- Keine Aussagen zu Inzidenz/Prävalenz</li> <li>- Nur ein Outcome untersuchbar</li> </ul>
<b>Fallserien (deskriptiv)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beschreibung seltener Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rein deskriptiv</li> <li>- niedrigstes Evidenzlevel</li> <li>- anfällig für Mutmaßungen zu Kausalität</li> </ul>
<b>Kohortenstudien (beobachtend, analytisch)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung von Inzidenz/Prävalenz</li> <li>- Nutzbar für häufige Erkrankungen</li> <li>- Analyse seltener Expositionen</li> <li>- Expositionen können mit mehreren Outcome-Variablen assoziiert werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kosten- und zeitintensiv</li> <li>- nicht für seltene Erkrankungen geeignet</li> <li>- Anfällig für Confounding</li> <li>- Anfällig für Bias (Untersucher-, Information-, Recall- und Auswerter-Bias)</li> </ul>
<b>Randomisierte Klinische Studien (experimentell)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geeignet, um Kausalität nachzuweisen</li> <li>- Geringe Confounding-Anfälligkeit</li> <li>- Mehrere Outcomes untersuchbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kosten- und zeitintensiv</li> <li>- hoher regulatorischer Aufwand</li> <li>- erhöhte Risiken für Teilnehmer</li> <li>- selektierte Patientenpopulationen</li> </ul>
<b>Retrospektive Studien (analytisch, deskriptiv)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schnell verfügbare Daten</li> <li>- Kosteneffizient</li> <li>- Hypothesengenerierend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Datenvollständigkeit</li> <li>- Individuelles Risiko für Outcome unter Umständen sehr variabel</li> <li>- Anfällig für Confounding</li> <li>- Bias-Anfälligkeit (Selektions- und Informationsbias, spezifisch Chronology- und Recall-Bias)</li> </ul>
<b>Systematisches Review (analytisch, deskriptiv)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellungen können mit großen Datensätzen bearbeitet werden</li> <li>- Übersichtliche Darstellungsoptionen</li> <li>- Verschiedene Behandlungsstrategien können verglichen werden</li> <li>- Hypothesengenerierend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualität des Reviews ist abhängig von zugrundeliegender Daten- und Studienqualität</li> <li>- Anfällig für Bias (Information-, Publication- und Auswerter-Bias)</li> </ul>

\* basierend auf Pannucci et al. und Manja et al. [19,20]

Entscheidend für das Untersuchungsmodell ist die vorherige Festlegung der Faktoren Outcome und Risikofaktor. Diese ergeben sich zumeist bereits aus der Hypothese bzw.

Forschungsfrage. Zusätzlich ist es jedoch unerlässlich, weitere Einflussvariablen frühzeitig zu identifizieren, um das insbesondere bei retrospektiven Studiensettings erhöhte Risiko von systematischen Fehlern (Bias) und Störgrößen (Confounding) einzugrenzen. Bias führt zu systematischen Abweichungen der Ergebnisse von den wahren Werten [19,21]. Confounding ergibt sich, wenn zur gesuchten Ursache einer Erkrankung in der Studienpopulation eine weitere Exposition vorliegt, die sowohl mit der Erkrankung als auch mit der Studienpopulation in Zusammenhang steht [21]. Ein häufiges Beispiel hierfür sind Alter und Gesellschaftsschicht [21]. Während Confounding nur schwer kontrollierbar ist, kann Bias bei der Studienplanung berücksichtigt werden. Im Rahmen von retrospektiven Studiensettings treten insbesondere Selektions- und Informationsbias häufig auf. Selektionsbias ergibt sich aus dem Grundproblem der nicht-zufälligen Zuordnung der Patienten zu einer Behandlung [3]. Informationsbias entsteht insbesondere durch fehlende oder fehlerhafte Daten, hierzu gehören auch der Chronology- und der Recall-Bias, die durch lückenhafte oder unvollständige Erinnerungen der Patienten im Rahmen von Befragungen entstehen. Trotz der Anfälligkeit für Bias können retrospektive Studien einen Beitrag zur klinischen Forschung leisten: sie sind kostengünstig in der Durchführung und können bei zeitkritischen Fragestellungen schnelle Antworten aus Daten der klinischen Routine liefern [16]. Zuverlässige Daten und adäquate statistische Methoden sind entscheidend, um die Fragestellung ausreichend adressieren zu können – ist dies der Fall, kann eine retrospektive Studie in Sachen Qualität sogar mit RCT's mithalten, wie Abbott et al. betonen [16].

Für die vorliegenden Projekte wurde ein retrospektiver Studienansatz gewählt und in der Auswertung auf Methoden der deskriptiven, vor allem aber der analytischen Epidemiologie zurückgegriffen. Grundlegendes Ziel analytischer Epidemiologie ist die Untersuchung von Ursache-Wirkungsbeziehungen – im Idealfall die quantitative Darstellung „des Einflusses eines Risikofaktors auf eine definierte Krankheit“ [3]. Hierfür bedient sie sich der statistisch-analytischen Auswertung von Daten. Bestandteil epidemiologischer Methodik ist zudem eine Validierung und Kontextualisierung errechneter Maßzahlen (z. B. Inzidenzen) mit Ergebnissen anderer Studien. Im Folgenden werden die Studiensettings methodisch kurz umrissen, deren Daten in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin erhoben wurden.

### **Projekt 1**

Ziel des retrospektiven Studienprojekts war die Korrelation pelvimetrischer Parameter mit postoperativen Outcomes nach tiefer anteriorer Rektumresektion (TAR) bei Patienten mit einem Adenokarzinom des Rektums. Die Primärhypothese lautete, dass niedrige Beckendurchmesser, kleine Beckeneinlassflächen und geringe Beckenvolumina mit einer mesorektalen Exzision Mercury  $\geq 2$  korrelieren. Sekundär wurde angenommen, dass

niedrige pelvimetrische Faktoren auch mit einer erhöhten Rate an Anastomoseninsuffizienzen (AI) (gem. [22]) und Blasenfunktionsstörungen (BFS) einhergehen. Patienten wurden in der Studie ausgewertet, sofern sie einer laparoskopischen oder offenen TAR mit totaler mesorektaler Exzision (TME) und zentraler Ligation der Arteria mesenterica inferior unterzogen wurden. Ein prä- oder postoperatives CT des Beckens mit i.v. Kontrastmittelgabe musste vorliegen.

Zunächst wurden anhand der CT-Aufnahmen die Beckendurchmesser bestimmt und eine Methodik entwickelt, das Beckenvolumen in einem zweidimensionalen (2D) Verfahren näherungsweise zu ermitteln (P1). Daraufhin wurden die pelvimetrischen Parameter mit den primären und sekundären Outcomes korreliert und statistisch ausgewertet (P2). Die Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 23<sup>®</sup> (IBM, Armonk, New York, USA). Deskriptive Analysen umfassten absolute und relative Häufigkeiten für kategoriale Variablen sowie Mittelwert oder Median und Standardabweichung für quantitative Messungen. Die Kovariablen Alter, BMI, UICC-Stadium, Operationsart, Bluttransfusion und pelvimetrische Parameter wurden univariat ausgewertet. Wo medizinisch sinnvoll, wurden Begleiterkrankungen als Kovariablen berücksichtigt.

Die univariate Analyse erfolgte mittels Chi<sup>2</sup>-Test bzw. – sofern erforderlich – mittels Fisher's Exakt-Test für Gruppenvergleiche bzgl. kategorialer Variablen. Bei numerischen Variablen wurden Gruppenunterschiede über den Mann-Whitney U-Test ermittelt. Zweiseitige p-Werte  $\leq 0.05$  wurden im Rahmen multivariater Analysen als signifikant bewertet. Eine multiple logistische Regressionsanalyse (MLR) wurde für den primären Endpunkt „Mercury“ durchgeführt, um die Risikofaktoren für Mercury  $\geq 2$  zu bestimmen. Als Kovariablen wurden alle pelvimetrischen Parameter schrittweise in die Analyse einbezogen. Für den sekundären Endpunkt AI wurde eine ordinale Regression für das Outcome AI Grad A/B/C vs. keine AI durchgeführt. Aufgrund der starken Interkorrelationen der Beckenparameter, wurde die ordinale Regression für jeden Beckenparameter einzeln durchgeführt, um Modellstabilität zu gewährleisten. Für den sekundären Endpunkt BFS wurde eine MLR durchgeführt und alle Kovariablen eingeschlossen, die in der univariaten Analyse einen zweiseitigen p-Wert von  $\leq 0.2$  aufwiesen. Aufgrund des überwiegend explorativen Studiensettings und der starken Interkorrelationen der Beckenparameter wurde auf eine Adjustierung nach Bonferroni verzichtet.

## **Projekt 2**

Ziel der retrospektiven Studie war die Bestimmung der Rate postoperativer Hämatome/Blutungen nach elektiver Leistenhernienreparation. Für Blutungen wurde eine Klassifikation gemäß Clavien-Dindo angewendet [23]. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 2006-2013 eine elektive totale extraperitoneale Hernioplastie (TEP) oder eine Hernienreparation nach Lichtenstein erhielten. Ausgeschlossen waren alle anderen Arten

der Hernienbehandlung, eine perioperative Gabe von niedrig- oder hochmolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung sowie eskalierte AT-Schemata. Die ggf. bestehende AT bestand aus 100 mg Aspirin oder 75 mg Clopidogrel pro Tag. Die subkutan verabreichte Thromboseprophylaxe erfolgte mit 5.000 I.U. Dalteparin täglich. Alle Patienten wurden bzgl. Hämatomen und postoperativer Blutungen monitoriert und erhielten vor Entlassung eine körperliche Untersuchung durch den behandelnden Chirurgen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 21® (IBM, Armonk, New York, USA). Deskriptive Analysen umfassten absolute und relative Häufigkeiten für kategoriale Variablen sowie Mittelwert oder Median und Standardabweichung für quantitative Messungen. Die Kovariablen Geschlecht, Ausbildungsstand des Chirurgen, Art der Intervention, Art des Leistenbruchs und Art der AT wurden univariat auf ihren Einfluss auf den primären Endpunkt untersucht. Die univariate Analyse aller Endpunkte erfolgte mittels Chi<sup>2</sup>-Test bzw. – sofern erforderlich – mittels Fisher's Exakt-Test für Gruppenvergleiche bzgl. kategorialer Variablen. Bei numerischen Variablen wurden Gruppenunterschiede über den Mann-Whitney U-Test ermittelt. Zweiseitige p-Werte  $\leq 0.05$  wurden als signifikant bewertet. Aufgrund des explorativen Studiensettings wurde keine Adjustierung nach Bonferroni durchgeführt. Eine MLR wurde durchgeführt für das binäre Outcome „Komplikationen“, das mit 0/1 kodiert wurde. Die Kovariablen Alter ( $\leq 50$  vs.  $> 50$  Jahre), AT und rekurrende Hernien wurden schrittweise in das Modell aufgenommen („forward stepwise“).

## **Ergebnisse**

### **Projekt 1 – P1**

Für die pelvimetrischen Messungen wurden 142 Patienten (91 Männer, 51 Frauen) in die Studie aufgenommen (vgl. P1). Die Ergebnisse sind Tabelle 2 zu entnehmen. Beckenvolumen und alle weiteren Beckenparameter zeigten einen erwarteten geschlechtsspezifischen Effekt ( $\text{Werte}_{\text{Männer}} < \text{Werte}_{\text{Frauen}}$ ). Hingegen zeigten sich bei den Männern signifikant höhere Werte für die Beckenhöhe und für die Beckentiefe.

Beckendiameter, Beckeneinlassfläche und Beckenvolumen wiesen aufgrund der anatomischen Unterschiede bei Männern einen niedrigeren Median auf als bei Frauen (interne Validität). Dies traf für alle Parameter zu. Epidemiologisch sorgte ein Vergleich der Messungen mit Durchschnittswerten aus der Literatur für externe Datenvalidität [24]. Um das Beckenvolumen im 2D-Verfahren zu schätzen, wurden zwei bis vier Parameter summiert und mit dem im 3D-Verfahren ermittelten Wert des Beckenvolumens korreliert.

**Tabelle 2: Patientenkollektiv und Beckenparameter zu P1**

	Gesamt	Männer	Frauen	p (♂ vs. ♀)
N	142	91	51	,001
Alter [Median; SD]	64,8 ± 10,6	65,0 ± 9,6	66,0 ± 12,1	,01
Beckenvolumen <sup>1</sup>	1.031,13 ± 180,06	996,57 ± 172,43	1.093,34 ± 178,39	<,005
D. transversa Beckeneingang <sup>2</sup>	130,03 ± 8,80	128,21 ± 7,99	133,27 ± 9,32	<,005
D. transversa Beckenge <sup>2</sup>	97,48 ± 11,92	91,19 ± 7,64	108,71 ± 9,75	<,001
D. transversa Beckenausgang <sup>2</sup>	106,85 ± 14,99	99,26 ± 10,29	120,39 ± 12,29	<,001
Conjugata vera <sup>2</sup>	109,99 ± 10,2	107,22 ± 9,22	114,92 ± 10,08	<,001
Distantia sacropubica <sup>2</sup>	110,54 ± 8,51	108,93 ± 8,06	113,39 ± 8,61	,007
D. sagittalis <sup>2</sup>	121,5 ± 8,63	119,70 ± 8,00	124,69 ± 8,88	,003
Beckenhöhe <sup>2</sup>	156,21 ± 10,5	158,12 ± 10,62	152,8 ± 9,58	,004
Beckentiefe <sup>2</sup>	95,20 ± 9,1	99,32 ± 7,21	87,84 ± 7,14	<,001

<sup>1</sup> Mittelwert in cm<sup>3</sup> ± SD <sup>2</sup> Mittelwert in mm ± SD

Die Volumina der Männer ließen sich so am besten durch eine Kombination des D. transversa des Beckeneingangs und der Beckenhöhe bestimmen ( $r = 0,799$ ,  $p < 0,001$ ), bei Frauen aus einer Kombination der D. transversae des Beckeneingangs und der Beckenge, der Conjugata vera und der Beckentiefe ( $r = 0,855$ ,  $p < 0,001$ ).

### Projekt 1 – P2

Von 74 Patienten des o.g. Kollektivs (46 Männer, 28 Frauen) wurden die Beckenparameter mit den primären und sekundären Outcomes korreliert und ausgewertet. Die Verkleinerung der Patientenbasis erfolgte, um nur Patienten einzuschließen, die eine primäre Anastomose erhielten und deren Follow-up-Daten zu mind. 80% vorlagen.

Häufigste Begleiterkrankungen waren Diabetes (16,2%), KHK (12,2%) und Niereninsuffizienz (9,5%). 24 Patienten (32,4%) hatten zum Zeitpunkt der Hospitalisierung eine Anämie. Die UICC-Stadien I-IV verteilten sich wie folgt: 25,7%, 21,6%, 27,0% und 9,5%. Die Mehrheit der Patienten wurde offen operiert (85,1%), bei 90,5% der Patienten wurde das Mesorektum intakt entfernt („Mercury 1“), bei sieben Patienten (9,5%) resultierte die Resektion in einem Mercury Grad 2 oder 3. 25 Patienten (33,8%) erlitten postoperativ eine AI (40,0% der Männer und 28,6% der Frauen).

Für die Beckenparameter zeigten sich nur geringe Abweichungen gegenüber den Ergebnissen aus P1. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede blieben statistisch signifikant (Tabelle 3). BMI, Geschlecht, UICC-Stadium, OP (offen vs. laparoskopisch) sowie AI ließen sich im Rahmen der univariaten Analysen nicht mit der TME-Qualität assoziieren.

Für das primäre Outcome zeigte sich in der multivariaten Analyse (vgl. Tabelle 4), dass kürzere Durchmesser der Conjugata vera mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit einer TME-Qualität  $\geq 2$  einhergehen ( $110,8 \pm 10,2$  vs.  $105,0 \pm 8,6$  mm; OR 0,85; 95%-KI 0,73–0,99;  $p = 0,038$ ).

**Tabelle 3: Patientenkollektiv und Beckenparameter zu P2**

	Gesamt	Männer	Frauen	p (♂ vs. ♀)
N	74	46	28	,04
Alter [Median; SD]	65 ± 9,9	65 ± 9,9	66,5 ± 10,0	,49
Beckenvolumen <sup>1</sup>	975,3 ± 185,6	930,8 ± 179,7	1.098,4 ± 162,7	,002
D. transversa Beckeneingang <sup>2</sup>	129,5 ± 8,9	127,0 ± 8,8	132,5 ± 7,6	,004
D. transversa Beckenenge <sup>2</sup>	97,0 ± 11,5	90,0 ± 7,1	110,0 ± 8,1	,0001
D. transversa Beckenausgang <sup>2</sup>	105,0 ± 14,6	97,0 ± 9,5	117,5 ± 11,2	,0001
Conjugata vera <sup>2</sup>	108,5 ± 10,1	106,0 ± 8,2	114,0 ± 10,9	,001
Distantia sacropubica <sup>2</sup>	111,5 ± 7,8	107,5 ± 7,2	115,5 ± 7,5	,002
D. sagittalis <sup>2</sup>	121,0 ± 8,2	119,0 ± 7,4	126,0 ± 8,2	,002

<sup>1</sup> Mittelwert in cm<sup>3</sup> ± SD <sup>2</sup> Mittelwert in mm ± SD

Ein Trend zu einem erhöhten Risiko für eine TME-Qualität  $\geq 2$  zeigte sich auch bei kürzeren D. transversae der Beckenenge (OR 0,88; 95%-KI 0,76–1,0; p = 0,06). Hingegen zeigte sich in der Analyse auch, dass Patienten mit schlechterer TME einen größeren D. sagittalis aufwiesen (127,4 ± 9,1 vs. 121,2 ± 8,0 mm; p = 0,008; OR 1,28; 95%-KI 1,07–1,54).

**Tabelle 4: Multivariate Analyse – Einfluss Beckenparameter auf TME-Qualität (P2)**

	Mercury Grad 1	Mercury Grad 2+3	p Multivariat	OR (95% KI)
Beckenvolumen <sup>1</sup>	991,0 ± 188,4	1.042,3 ± 159,7	,13	/
D. transversa Beckeneingang <sup>2</sup>	129,3 ± 8,8	128,4 ± 9,8	,63	/
D. transversa Beckenenge <sup>2</sup>	98,5 ± 11,5	92,6 ± 11,2	,06	0,88 (0,76-1,0)
D. transversa Beckenausgang <sup>2</sup>	107,0 ± 14,5	99,3 ± 14,5	,97	/
Conjugata vera <sup>2</sup>	110,8 ± 10,2	105,0 ± 8,6	,038	0,85 (0,73-0,99)
Distantia sacropubica <sup>2</sup>	110,0 ± 7,9	114,4 ± 5,2	,52	
D. sagittalis <sup>2</sup>	121,2 ± 8,0	127,4 ± 9,1	,008	1,28 (1,08-1,54)

<sup>1</sup> Mittelwert in cm<sup>3</sup> ± SD <sup>2</sup> Mittelwert in mm ± SD

Bezüglich des Auftretens einer AI verblieb nach einer ordinalen Regression einzig die Anämie als Einflussfaktor.

Perioperativ erhielten diejenigen Patienten häufiger eine Bluttransfusion, die postoperativ eine BFS erlitten (OR 17,67; 95%-KI 2,44–127,7; p = 0,004). Eine BFS trat bei 8 Patienten (10,8%) auf. Eine Korrelation zwischen den Beckendurchmessern oder dem Beckenvolumen und AI oder BFS konnte hingegen nicht nachgewiesen werden.

## Projekt 2 – P3

Für diese Untersuchung wurden die Daten von 561 Patienten mit Leistenbruchoperation zwischen 2006-2013 ausgewertet – 518 Männer (92,3%) und 43 Frauen (7,7%). 29

Patienten erhielten perioperativ eine AT mit 100 mg Aspirin oder 75 mg Clopidogrel, kombiniert mit einer prophylaktischen NMH-Gabe von 5000 I.U. Dalteparin; 532 Patienten erhielten nur die NMH-Prophylaxe (Kontroll-Gruppe). Patienten der AT-Gruppe waren älter (68 Jahre vs. 60 Jahre;  $p < 0,001$ ) und erhielten häufiger eine Hernioplastie nach Lichtenstein (86,2% vs. 49,2%;  $p = 0,0001$ ).

Postoperative Hämatome/Blutungen traten bei 7,7% der Patienten auf. Fünf Patienten der AT-Gruppe (17,2%) und 38 Patienten der Kontroll-Gruppe (7,1%) hatten postoperativ ein Hämatom oder eine Blutung ( $p = 0,062$ ). Drei der betroffenen AT-Patienten (10,3%) und 32 der betroffenen Kontroll-Patienten (6,0%) benötigten keine weitere Intervention ( $p = 0,129$ ); zwei Kontroll-Patienten (0,4%) erhielten eine Bedside-Intervention (Clavien-Dindo Grad I;  $p = 0,007$ ). Keiner der betroffenen AT-Patienten musste einer chirurgischen Revision in Vollnarkose unterzogen werden. Zu einem Kontroll-Patienten fehlten Angaben zur therapeutischen Intervention und drei weitere Kontroll-Patienten mussten chirurgisch revidiert werden (Clavien-Dindo Grad IIIb;  $p = 1,0$ ). Kein Patient erhielt eine Bluttransfusion. Der Anteil der Patienten mit perioperativer AT stieg im Studienverlauf hochsignifikant an: von 4 Patienten (1,3%) im Zeitraum 01/2006-12/2009 auf 25 Patienten (10,0%) im Zeitraum 01/2010-12/2013 ( $p < 0,0001$ ).

Die univariaten Analysen zeigten keinen Einfluss von Geschlecht, Art der Intervention, Erfahrung des Operateurs, Hernientyp oder AT auf die Inzidenz postoperativer Hämatome oder Blutungen. Diese wurden häufiger bei älteren Patienten ( $\geq 55$  Jahre) beobachtet (9,6% vs. 4,6%;  $p = 0,03$ ) und häufiger in Patienten mit rekurrenter Leistenhernie ggü. Erstoperierten (15,3% vs. 6,3%;  $p = 0,007$ ). Da sich in der univariaten Analyse ein Trend der AT-Gruppe zu häufigerer Hämatombildung zeigte ( $p = 0,062$ ), wurde dieser in der multivariaten Analyse untersucht. Dort konnte nur eine Assoziation von postoperativen Hämatomen mit rekurrenten Hernien gefunden werden ( $p = 0,005$ ), eine Assoziation mit AT oder mit dem Alter zeigte sich in der multivariaten Analyse nicht.

## **Diskussion**

Im Folgenden wird zunächst eine allgemeine Methodenkritik durchgeführt, an die sich eine Diskussion der jeweiligen Projekte anschließt. In der Regel richtet eine retrospektive Studie den Blick auf eine Exposition in Relation zu einem zuvor definierten Outcome. Da bei solchen Studien die Fallzahlen zumeist relativ klein sind, ist diese Form der Studie nicht geeignet, seltene Erkrankungen oder Ereignisse wirksam zu untersuchen. Das resultierende Odds Ratio (OR) ist als Effektschätzer in einer retrospektiven Studie nur als Näherungsmaß des Relativen Risikos (RR) zu verstehen, das sich dem RR jedoch immer weiter annähert, je kleiner das Risiko in der untersuchten Population wird. Aus diesem

Grund sind Studien dieser Art eher dazu geeignet, hypothesengenerierend zu wirken als Hypothesen grundlegend zu bestätigen.

Zwar hat die Erfassung der Daten für beide Projekte eine durchaus systematisch-prospektive Methodik, bei denen der Untersuchungsgegenstand (Beckendurchmesser) nicht rückwirkend durch die Erkrankung beeinflusst werden konnte. Dennoch liegt bei beiden Projekten ein retrospektives Setting vor, nicht zuletzt da beide Fragestellungen sich post-hoc entwickelten, also weil bekannt war, dass die entsprechenden Daten zumindest vorliegen (wenn auch Datenqualität und -vollständigkeit zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt waren). Die Klassifikation als retrospektive Studie ist kongruent zu den Definitionen der Übersichtsarbeit von Manja et al. [20].

Größter Vorteil dieses Studiensettings ist die relativ einfache Umsetzbarkeit und Kosteneffizienz, insbesondere im Vergleich zu prospektiven Kohortenstudien. Zudem beinhalten die hier präsentierten Studienprojekte keinen Recall- oder Chronology-Bias, da keine retrospektiv gerichtete Patientenbefragung erfolgte, wodurch die zu messende Exposition rückwirkend durch die Erkrankung beeinflusst werden könnte [4,16]. So praktisch das gewählte Setting im Hinblick auf Datenverfügbarkeit und Praktikabilität bzgl. der untersuchten Entitäten ist, haben sich in beiden Projekten dennoch ähnliche Limitationen gezeigt, die genuin mit retrospektiven Studiensettings einhergehen und oft nur schwer kontrolliert werden können. Hierbei handelt es sich in erster Linie um die Faktoren Fallzahl, Selektions-Bias und Datenqualität, letztere im Sinne von Vollständigkeit und Relevanz. Hinsichtlich Datenqualität spricht man auch von einem Risiko bzgl. „Mangel an Confounderinformation auf Individualniveau“ [3]. Dies wird insbesondere dann relevant, wenn Alltagsverhalten wie z. B. Rauchen nur unzulänglich oder überhaupt nicht in den Daten erfasst ist und in der Konsequenz als Confounder nicht ausgeschlossen werden kann. Fallzahlen – insbesondere bei monozentrisch durchgeführten Projekten dieser Art – sind naturgemäß von den Patientenzahlen der Klinik abhängig und können je nach Spezialisierungsgrad der Einrichtung über die Jahre fluktuieren oder zunehmen. Sie kumulieren lediglich über die Zeit, was wiederum besondere Anforderungen an die konsequente wie konsistente Datenerfassung stellt.

Ein häufiges Problem dieses Studiensettings zeigt sich im Selektions-Bias, der vor allem im ersten der hier vorgestellten Projekte nicht außer Acht gelassen werden darf. Selektions-Bias wird im Rahmen retrospektiv ausgerichteter Studienprojekte in erster Linie durch die Eingrenzung der Studienpopulation verursacht [19]. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn eine Anzahl Patienten vom Einbezug in eine Studie ausgeschlossen wird, weil Daten mit verschiedenen oder nur mit bestimmten Technologien erhoben wurden, bei denen sich ein Informationsunterschied auf Datenebene oder ein Informationsverlust durch letztlich nicht vorliegende Patientendaten nicht sicher ausschließen lässt. Problematisch ist, dass die Zeitpunkte von individueller Exposition und Outcome bereits

vergangen sind und dem Untersucher zumindest bekannt sein und somit die Entscheidung über Ein- oder Ausschluss aus der Studie beeinflussen können [19].

Bereits im Rahmen der Planung des ersten Projektes wurde auch die Zuverlässigkeit der radiologischen Ausmessungen thematisiert. Inter- wie auch Intraobserver-Reliabilität sind immer wieder Gegenstand von Publikationen [25–27]. Für das vorliegende Projekt wurde sichergestellt, dass für die Ausmessungen ein standardisierter Reading-Room genutzt wurde und alle Messungen von demselben Radiologen durchgeführt wurden. Im Vorlauf der Studie wurden Test-Ausmessungen mit mehrfachen Wiederholungen durchgeführt, die eine hohe Intraobserver-Reliabilität zeigten, zudem wurde die Validität der Ergebnisse intern (physiologische Unterschiede Männer < Frauen) und extern (epidemiologisch) mit Ergebnissen vergleichbarer Arbeiten überprüft.

Bei interner und externer Validität handelt es sich um probate Konzepte zur Bewertung von Datenqualität und Ergebnissen. Im Idealfall zeigen Daten intern und extern eine hohe Validität. Eine hohe Generalisierbarkeit ist jedoch nur durch RCT's mit begrenzten Ausschlusskriterien erreichbar, die zudem mit hohen Fallzahlen einhergehen [19].

Ein Problem, das insbesondere chirurgische Studien betrifft, ist der sogenannte Performance Bias. Operative Eingriffe können nur in begrenztem Ausmaß nach standardisierten Verfahren ablaufen. Die individuellen physiologischen Unterschiede können technische Handgriffe wie Aufwand eines Routine-Eingriffs erheblich beeinflussen – nicht nur bei verschiedenen Operateuren, sondern schon bei einem Operateur allein [19]. Die Art der Operation, insbesondere aber auch die Erfahrung des Operateurs können einen erheblichen Einfluss ausüben. Vermieden werden kann das in der Regel nur durch gruppenweise Zuordnung und Auswertung der Patienten nach Operateur (sog. Cluster-Stratifikation) [19]. Durch statistische Testung lassen sich zwischen den Gruppen Unterschiede zwischen Operateuren und/oder Art der Operation detektieren. Zumindest bei seltenen oder hochkomplexen Eingriffen kann dies aber auch Nachteile mit sich bringen: Operateure bevorzugen unter Umständen bestimmte Eingriffe und Techniken, so dass zwar eine hohe Qualität gemessen werden kann, die aber ggf. nicht mehr auf die Versorgung im Alltag übertragbar ist [19]. In diesem Fall liegt zwar eine hohe interne Validität vor, letztlich jedoch eine niedrige externe. In den nachfolgend diskutierten Projekten wurde die chirurgische Performance so weit wie möglich einbezogen hinsichtlich einer Adjustierung für die Art der vorgenommenen Eingriffe (z. B. offen vs. laparoskopisch) oder der Erfahrung des durchführenden Operateurs. Eine strenge Cluster-Stratifikation war aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht möglich.

Die Diskussion der Studienprojekte wird auf wesentliche Punkte der Studiendurchführung und die wichtigsten Ergebnisse beschränkt. Für eine nähere Diskussion der Ergebnisse wird auf die Diskussions-Kapitel der jeweiligen Publikationen verwiesen.

## Projekt 1

Im Rahmen des Studienprojektes konnte zunächst ein valides Verfahren implementiert werden, mit dem eine optimale Näherung des Beckenvolumens auf Basis von zweidimensionalen Parametern erzielt werden konnte. Die durchgeführte Studie war die erste, die ein solches Verfahren erprobte und wissenschaftlich vorgestellt hat.

Ziel der zweiten Studie war die Kontextualisierung des Beckenvolumens mit postoperativen Komplikationen. Frühere Studien hatten bereits bei verschiedenen 2D-Parametern Korrelationen mit der OP-Zeit, intraoperativem Blutverlust und Rückfallraten ergeben [8,10,11,28]. Der Umstand, dass diese sich in anderen Studien nicht verifizieren ließen, öffnete im Rahmen des vorliegenden Projektes das Feld für die Untersuchung des Beckenvolumens, da eine weitere Arbeit [12] Korrelationen mit postoperativen Komplikationen, spezifisch der AI unter Kombination verschiedener 2D-Parameter ermittelt hatte.

Die epidemiologische Betrachtung der AI ist aufgrund vielfältiger Definitionsansätze schwierig. Trotz Bestrebungen, eine Standardisierung der Definitionen zu erzielen, ist die Schwankungsbreite der Inzidenzen in der Literatur sehr groß und hängt von mehreren Faktoren ab (Art und Lokalisation der Anastomose, Studienpopulation, Studienzentrum). Die Inzidenz schwankt zwischen 5% - 19% [29]. Die AI stellt zwar ein erhebliches postoperatives Risiko dar, ist aber hinsichtlich Risiko-Nutzen-Abwägung für den Patienten weniger relevant als das onkologische postoperative Outcome an sich. Daher wurde für die weitere Analyse die Qualität des Resektats als primäres Outcome gewählt, während AI mit weiteren Faktoren als sekundärer Parameter mit untersucht wurde.

Im Sinne der Hypothese und gestützt durch andere Studien [8,9] zeigte sich ein kürzerer D. transversa der Beckenenge im Trend assoziiert mit einer schlechteren TME-Qualität. Allerdings war die Fallzahl im Patientenkollektiv vermutlich zu niedrig, um statistische Signifikanz zeigen zu können. Als kürzester Beckendiameter mit den größten Unterschieden zwischen Männern und Frauen, erscheint ein höheres Risiko für Mercury  $\geq 2$  unter Berücksichtigung des engen Operationsfeldes nachvollziehbar.

Auch eine verkürzte Conjugata vera zeigte sich mit einer schlechteren TME-Qualität assoziiert und statistisch signifikant. Dieses Ergebnis korrespondiert mit vorliegender Literatur [8]. Die Primärhypothese, dass ein niedriges Beckenvolumen mit postoperativen Komplikationen einhergeht, wurde nicht bestätigt. Handwerklich stellt die Präparation des unteren Beckenbereichs für den Chirurgen die größte Herausforderung dar. Die meisten intraoperativen Verletzungen ereignen sich mutmaßlich auf der mesorektalen Ebene. Basierend auf dem D. transversa des Beckeneingangs (mithin dem größten Durchmesser) spiegelt das Beckenvolumen in der hier gewählten Dimension jedoch das Gesamtvolumen des Beckens wider, so dass hier vermutlich eine Verzerrung vorliegt.

Die AI-Inzidenzrate war mit 33,8% hoch. Diese Rate liegt deutlich über den Ergebnissen vergleichbarer Studien [30,31]. Der hohe Wert ist hauptsächlich auf Selektions-Bias

zurückzuführen: aufgrund der für die Analysen erforderlichen Detailschärfe, wurden nur Patienten analysiert, bei denen eine dünn-schichtige CT-Aufnahme des Beckens mit i.v. Kontrastmittelgabe erfolgte. Dieses Verfahren kommt insbesondere bei Patienten mit Verdacht auf AI zur Anwendung. Zudem werden am Studienzentrum routinemäßig postoperative Rektoskopien durchgeführt, so dass zudem die Rate detektierter asymptomatischer Insuffizienzen höher liegt als in anderen vergleichbaren Studien. Die hohe Inzidenzrate relativiert sich ferner, als nur 8% aller Patienten tatsächlich eine interventionspflichtige AI aufwiesen. Die restlichen Fälle verliefen asymptomatisch.

Trotz Limitationen durch Selektions-Bias, hat das vorliegende Studienprojekt in einem hohen Maß von den am Studienzentrum etablierten diagnostischen und operativen Standards profitiert. Zum Zeitpunkt der Publikationen handelte es sich um das erste Studienprojekt, welches das Beckenvolumen als eigenständigen Einflussparameter für das chirurgisch-onkologische Outcome (TME) untersuchte. Es zeigte sich, dass die Qualität der TME durch die Becken-Anatomie beeinflusst werden könnte. Entsprechend zeigt sich als Folge dieser Studie ein Bedarf für eine fallzahlbasierte, prospektive klinische Studie, in deren Rahmen alle Patienten eine standardisierte Baseline-Untersuchung erhalten und über einen längeren Zeitraum postoperativ dokumentiert werden. Diese Studie sollte die gängigen chirurgischen Eingriffsarten (offen, laparoskopisch, robotergestützt) abdecken, um für verschiedene Beckendimensionen auch die ggf. optimale Operationstechnik zu identifizieren. Grundsätzlich hat das Forschungsprojekt gezeigt, dass präoperative pelvi-metrische Daten in Zukunft für chirurgische Entscheidungen von größerer Relevanz sein könnten.

Das retrospektive Studiensetting hat sich für das vorliegende Projekt trotz der Bias-Anfälligkeit als hilfreich erwiesen: es konnten Daten aus dem klinischen Alltag epidemiologisch analysiert und bestehende Hypothesen gestärkt bzw. neue Modelle für weiterführende klinische Studien entworfen werden. Ein häufiges Argument für prospektive Studiensettings ist die bessere Datenqualität (weniger Missing Data). In Analogie zu Abbott et al. zeigte sich das Problem des Informationsverlusts zwar auch für das vorliegende Projekt, jedoch wurde ebenso deutlich, dass die Qualität der klinischen Standards plus Validierung und Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand maßgeblich zur Qualität eines retrospektiven Studienprojekts beitragen und es so zu einem wertvollen Instrument klinischer Forschung machen.

## **Projekt 2**

Koronare Herzerkrankungen (KHK), die eine interventionelle Revaskularisierung mittels PKI und sehr häufig (ca. 90% der Fälle) einen Stent erforderlich machen, führen gemäß Leitlinienempfehlungen zu einer praktisch lebenslangen medikamentösen Begleittherapie – zunächst für 12 Monate in Form von Aspirin und einem P2Y<sub>12</sub> Inhibitor, danach in

der Regel fortgesetzt mit einer Aspirin-Monotherapie [14]. Chirurgisch stellen diese Patienten eine Herausforderung dar, gilt es doch, das Risiko einer postoperativen Blutung oder Hämatombildung gegen das einer Unterbrechung der Begleittherapie abzuwägen. Die Rate von Patienten mit Leistenbruchoperation unter begleitender AT stieg signifikant von 1,3% im Zeitraum 01/2006-12/2009 auf 10% im Zeitraum 01/2010-12/2013 an. Dies korrespondiert mit der zunehmenden Etablierung der AT, andererseits lässt sich mit dem zunehmenden Alter der Bevölkerung und der steigenden Inzidenz von KHK's [32] auch eine zunehmende Bedeutung dieses Themas im perioperativen Setting ablesen. Ferner wird Aspirin perioperativ inzwischen deutlich seltener abgesetzt als früher: Studien haben bereits belegt, dass das Risiko für koronare Ereignisse deutlich ansteigt, wenn die AT präoperativ abgesetzt wird [33,34]. Epidemiologisch zeigt sich also eine hohe Relevanz des Themas für die Chirurgie – zumal die Zahl der Leistenhernien-Eingriffe in Deutschland (ca. 200.000 in 2011) hoch ist [35].

Die Inzidenzrate postoperativer Hämatome betrug 7,7%. Epidemiologisch ist dieser Wert kaum einzuordnen, da bisherige Studien zu Inzidenzen in der Regel nicht zwischen Patienten mit und ohne AT unterschieden [36,37]. Das Fehlen genauer Definitionen – auch zu Hämatomen und Blutungen selbst – erschwert die epidemiologische Einordnung der Ergebnisse. Die in dieser Untersuchung gesetzte Definition für ein Hämatom als subkutane Blutansammlung mit einem Durchmesser von mindestens 3 cm war sehr eng gefasst und erklärt so die gemessene hohe Inzidenzrate.

Die univariaten Analysen zeigten keinen Einfluss von Operationsart, Ausbildungsstand des Operateurs, Hernienart und insbesondere der AT auf postoperative Hämatome. Insgesamt war die Inzidenzrate postoperativer Hämatome in der AT-Gruppe mit 17,2% relativ hoch. Allerdings bedurfte kein Patient einer Re-Operation oder Bluttransfusion, die Behandlung erfolgte konservativ bzw. durch bettseitige Revision.

Die rekurrente Leistenhernie war in der multivariaten Analyse als einziger Faktor mit einem postoperativen Hämatom assoziiert;  $p=0,005$ . Die erneute Operation von bereits vernarbten Gewebeschichten stellt eine besondere Herausforderung für den Operateur dar und macht das Auftreten von Komplikationen wahrscheinlicher.

Zusammenfassend zeigte sich ein Trend zu höheren Inzidenzraten postoperativer Hämatome bei älteren Patienten unter AT. Das retrospektive Studiensetting zeigte in diesem Fall Limitationen, insbesondere durch die niedrige Fallzahl von Patienten unter AT. Daher muss auch diese Studie weiterhin empfehlen, bzgl. einer Absetzung der AT eine genaue Risiko-Nutzen-Abwägung durchzuführen. Insbesondere bei Patienten mit Reparatur einer Rezidiv-Leistenhernie sollte kritisch geprüft werden, ob die perioperative Fortführung der AT notwendig ist. Angesichts der Tatsache, dass kein Patient unter AT wegen eines Hämatoms oder einer Nachblutung in Vollnarkose revidiert werden musste, besteht keine Veranlassung, eine aus kardiologischer Sicht indizierte AT perioperativ zu pausieren.

Nachsorglich bleibt bei Risikopatienten ein engmaschiges Monitoring des unerlässlich. Auch für dieses Projekt lässt sich jedoch resümieren, dass das retrospektive Setting an sich nicht den limitierenden Aspekt in der epidemiologischen Auswertung darstellt. Die Limitationen ergeben sich insbesondere aus der Fallzahl: das Pooling größerer Datenmengen – auch aus anderen Kliniken –, würde die Aussagekraft auch einer retrospektiven Studie in dieser Fragestellung positiv beeinflussen.

## **Conclusio**

Klinisch-epidemiologische Methoden sind für viszeralchirurgische Studienprojekte von maßgebender Bedeutung. Letztlich zeigten beide Projekte die typischen Schwierigkeiten, die mit retrospektiven Studiensettings einhergehen: Selektions-Bias und Limitationen durch niedrige Fallzahlen und (in Details) suboptimale Datenlage. Ein wichtiges Kriterium zur Begrenzung limitierender Faktoren im Rahmen retrospektiver Studiensettings sind klinische und diagnostische Standards sowie deren solide Dokumentation innerhalb eines Studienzentrums. Je besser die Qualität der vorhandenen Daten und statistischen Analyse und je besser die Qualität der Behandlung, desto aussagekräftiger können auch retrospektive Studiensettings als Einstieg in ein Forschungsvorhaben dienen bis hin zur Gleichwertigkeit mit randomisierten Studiensettings. Von entscheidender Bedeutung ist die vorherige Auseinandersetzung mit potentiellen Einfluss- und Störfaktoren und deren Berücksichtigung in der Auswertung und Diskussion bzw. Einordnung der Studienergebnisse.

Zum Zweck einer Hypothesengenerierung haben sich beide Projekte als hilfreich für die Planung potentieller klinisch-epidemiologischer Folgeprojekte erwiesen und somit die Zweckdienlichkeit auch retrospektiver klinischer Forschung gezeigt. Beide Studienprojekte liefern wichtige, klinisch relevante Ergebnisse zu Fragestellungen aus dem täglichen chirurgischen Alltag. Alten tradierten chirurgischen Vorstellungen wie „Patienten mit engem Becken sind schwieriger zu operieren und haben mehr Komplikationen“ und „Aspirin sollte abgesetzt werden vor einer elektiven Operation, weil die Blutungskomplikationen steigen“ werden Daten entgegengesetzt, die bislang kaum generiert wurden.

## Literaturverzeichnis

- [1] R.H. Fletcher, S.W. Fletcher, J. Haerting, *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung*, Huber, Bern, 2011.
- [2] B. Röhrig, J.-B. du Prel, D. Wachtlin, M. Blettner, Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications, *Dtsch. Arzteblatt Int.* 106 (2009) 262–268. doi:10.3238/arztebl.2009.0262.
- [3] L. Kreienbrock, I. Pigeot, W. Ahrens, *Epidemiologische Methoden*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2012.
- [4] K.J. Rothman, S. Greenland, T.L. Lash, *Modern Epidemiology.*, Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2015.
- [5] L. Gordis, *Epidemiology.*, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
- [6] P.K. Whelton, L. Gordis, *Epidemiology of clinical medicine*, *Epidemiol. Rev.* 22 (2000) 140–144.
- [7] G. Wagner, *Deskriptive Epidemiologie*, in: H.-J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger (Eds.), *Kompend. Internist. Onkol. Teil 1 Grundlagen · Richtlinien · Antineoplastische Subst. · Toxizitäten · Prophyl. Support. Ther. · Adress.*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1996: pp. 87–100. doi:10.1007/978-3-642-79214-4\_3.
- [8] S.H. Baik, N.K. Kim, K.Y. Lee, S.K. Sohn, C.H. Cho, M.J. Kim, H. Kim, R.K. Shinn, Factors Influencing Pathologic Results after Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Analysis of Consecutive 100 Cases, *Ann. Surg. Oncol.* 15 (2008) 721. doi:10.1245/s10434-007-9706-z.
- [9] K.M. Boyle, D. Petty, A.G. Chalmers, P. Quirke, A. Cairns, P.J. Finan, P.M. Sagar, D. Burke, MRI assessment of the bony pelvis may help predict resectability of rectal cancer, *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* 7 (2005) 232–240. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00819.x.
- [10] E.M. Targarona, C. Balague, J.C. Pernas, C. Martinez, R. Berindoague, I. Gich, M. Trias, Can we predict immediate outcome after laparoscopic rectal surgery? Multivariate analysis of clinical, anatomic, and pathologic features after 3-dimensional reconstruction of the pelvic anatomy, *Ann. Surg.* 247 (2008) 642–649. doi:10.1097/SLA.0b013e3181612c6a.
- [11] C. Wang, Y. Xiao, H. Qiu, J. Yao, W. Pan, Factors affecting operating time in laparoscopic anterior resection of rectal cancer, *World J. Surg. Oncol.* 12 (2014) 44. doi:10.1186/1477-7819-12-44.
- [12] E. Bertani, A. Chiappa, P. Della Vigna, D. Radice, D. Papis, L. Cossu, R. Biffi, P.P. Bianchi, F. Luca, B. Andreoni, The Impact of pelvimetry on anastomotic leakage in a consecutive series of open, laparoscopic and robotic low anterior resections with total mesorectal excision for rectal cancer., *Hepatogastroenterology.* 61 (2014) 1574–1581.
- [13] A.R.L. Stevenson, M.J. Solomon, J.W. Lumley, P. Hewett, A.D. Clouston, V.J. Gebiski, L. Davies, K. Wilson, W. Hague, J. Simes, Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial, *JAMA.* 314 (2015) 1356–1363. doi:10.1001/jama.2015.12009.
- [14] E.S. Brilakis, V.G. Patel, S. Banerjee, Medical management after coronary stent implantation: a review, *JAMA.* 310 (2013) 189–198. doi:10.1001/jama.2013.7086.
- [15] T. Kohlmann, *Grundlagen der Epidemiologie*, in: J.G. Gostomzyk (Ed.), *Angew. Sozialmedizin Handb. Für Weiterbildung Prax.*, ecomed, Landsberg/Lech, 2000.
- [16] K.V. Abbott, F.B. Barton, L. Terhorst, A. Shembel, Retrospective Studies: A Fresh Look, *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 25 (2016) 157–163. doi:10.1044/2016\_AJSLP-16-0025.
- [17] P.B. Burns, R.J. Rohrich, K.C. Chung, The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine., *Plast. Reconstr. Surg.* 128 (2011) 305–310. doi:10.1097/PRS.0b013e318219c171.
- [18] J.T. Powell, M.J. Sweeting, Retrospective Studies, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 50 (2015) 675. doi:10.1016/j.ejvs.2015.07.005.
- [19] C.J. Pannucci, E.G. Wilkins, Identifying and avoiding bias in research, *Plast. Reconstr. Surg.* 126 (2010) 619–625. doi:10.1097/PRS.0b013e3181de24bc.
- [20] V. Manja, S. Lakshminrusimha, *Epidemiology and Clinical Research Design, Part 1: Study Types*, *NeoReviews.* 15 (2014) e558–e569. doi:10.1542/neo.15-12-e558.
- [21] R. Bonita, R. Beaglehole, T. Kjellström, K. Beifuss, eds., *Einführung in die Epidemiologie*, 2., vollst. überarb. Aufl., Huber, Bern, 2008.

- [22] N.N. Rahbari, J. Weitz, W. Hohenberger, R.J. Heald, B. Moran, A. Ulrich, T. Holm, W.D. Wong, E. Tiret, Y. Moriya, S. Laurberg, M. den Dulk, C. van de Velde, M.W. Büchler, Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer, *Surgery*. 147 (2010) 339–351. doi:10.1016/j.surg.2009.10.012.
- [23] D. Dindo, N. Demartines, P.-A. Clavien, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey, *Ann. Surg.* 240 (2004) 205–213.
- [24] R.G. Tague, Variation in pelvic size between males and females, *Am. J. Phys. Anthropol.* 80 (1989) 59–71. doi:10.1002/ajpa.1330800108.
- [25] T.M. Keller, A. Rake, S.C.A. Michel, B. Seifert, G. Efe, K. Treiber, R. Huch, B. Marincek, R.A. Kubik-Huch, Obstetric MR pelvimetry: reference values and evaluation of inter- and intraobserver error and intraindividual variability, *Radiology*. 227 (2003) 37–43. doi:10.1148/radiol.2271011658.
- [26] U. Korhonen, R. Solja, J. Laitinen, S. Heinonen, P. Taipale, MR pelvimetry measurements, analysis of inter- and intra-observer variation, *Eur. J. Radiol.* 75 (2010) e56–61. doi:10.1016/j.ejrad.2009.11.018.
- [27] N. Anderson, N. Humphries, J. Wells, Measurement error in computed tomography pelvimetry, *Australas. Radiol.* 49 (2005) 104–107. doi:10.1111/j.1440-1673.2005.01417.x.
- [28] T. Akiyoshi, H. Kuroyanagi, M. Oya, T. Konishi, M. Fukuda, Y. Fujimoto, M. Ueno, S. Miyata, T. Yamaguchi, Factors affecting the difficulty of laparoscopic total mesorectal excision with double stapling technique anastomosis for low rectal cancer, *Surgery*. 146 (2009) 483–489. doi:10.1016/j.surg.2009.03.030.
- [29] A. Vallance, S. Wexner, M. Berho, R. Cahill, M. Coleman, N. Haboubi, R.J. Heald, R.H. Kennedy, B. Moran, N. Mortensen, R.W. Motson, R. Novell, P.R. O'Connell, F. Ris, T. Rockall, A. Senapati, A. Windsor, D.G. Jayne, A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery, *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* 19 (2017) O1–O12. doi:10.1111/codi.13534.
- [30] C.W. Kim, S.J. Baek, H. Hur, B.S. Min, S.H. Baik, N.K. Kim, Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection for Rectal Cancer Is Different Between Minimally Invasive Surgery and Open Surgery, *Ann. Surg.* 263 (2016) 130–137. doi:10.1097/SLA.0000000000001157.
- [31] A. Nesbakken, K. Nygaard, O.C. Lunde, J. Blücher, Ø. Gjertsen, R. Dullerud, Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges, *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* 7 (2005) 576–581. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00870.x.
- [32] G.J. Dehmer, D. Weaver, M.T. Roe, S. Milford-Beland, S. Fitzgerald, A. Hermann, J. Messenger, I. Moussa, K. Garratt, J. Rumsfeld, R.G. Brindis, A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011, *J. Am. Coll. Cardiol.* 60 (2012) 2017–2031. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.966.
- [33] J.P. Collet, F. Himbet, P.G. Steg, Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients, *Int. J. Cardiol.* 76 (2000) 257–258.
- [34] W. Burger, J.-M. Chemnitiu, G.D. Kneissl, G. Rücker, Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis, *J. Intern. Med.* 257 (2005) 399–414. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x.
- [35] B. Geissler, M. Anthuber, [Inguinal and femoral hernia repair], *Chir. Z. Alle Geb. Oper. Medizen.* 82 (2011) 451–464; quiz 465. doi:10.1007/s00104-010-2050-z.
- [36] Y. El-Dhuwaib, D. Corless, C. Emmett, M. Deakin, J. Slavin, Laparoscopic versus open repair of inguinal hernia: a longitudinal cohort study, *Surg. Endosc.* 27 (2013) 936–945. doi:10.1007/s00464-012-2538-3.
- [37] C.G. Schmedt, S. Sauerland, R. Bittner, Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Surg. Endosc.* 19 (2005) 188–199. doi:10.1007/s00464-004-9126-0.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gerrit zur Hausen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Epidemiologische Methoden in Entwicklung, Durchführung und Auswertung retrospektiver viszeralchirurgischer Studien.“

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 den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, 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.“

Datum

---

Unterschrift

## **Anteilserklärung an den ausgewählten Publikationen**

Herr Gerrit zur Hausen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Projekt 1:**

#### **Beckendurchmesser als Einflussfaktor auf das Outcome nach Rektumresektion**

#### **Publikation 1 (P1):**

Kaufmann D, Lauscher JC, Gröne J, **zur Hausen G**, Kreis ME, Hamm B, Niehues SM: *CT-based measurement of the pelvic volume*. Acta Radiol. 2017 Feb;58(2):218-223. doi: 10.1177/0284185116637248. **Impact factor 2016: 2.011**

Studienkonzept und -design:

Lauscher JC, zur Hausen G, Gröne J, Kaufmann D, Niehues SM, Kreis ME

- Anteil zur Hausen G: Der Entwurf des Studienkonzepts und Studiendesigns beinhaltete neben der Entwicklung der Fragestellung die Konzeption eines statistischen Analyseplans auch die Beantragung des Forschungsprojektes bei der zuständigen Ethik-Kommission bei der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Aktenzeichen: EA4/044/14); darüber hinaus: komplexe Literaturrecherche zum aktuellen Forschungsstand.

Datenerhebung:

Gröne J, Kaufmann D, zur Hausen G

- Anteil zur Hausen G: Begrenzung von Missing data durch Datenabgleich und ggf. fallbezogene Recherche im SAP-System; Pseudonymisierung der Daten und Sicherung des unverblindeten Datensatzes bei der Studienleitung PD Dr. Johannes C. Lauscher an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin – Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Datenanalyse und Interpretation:

Kaufmann D, zur Hausen G, Lauscher JC, Gröne J, Niehues SM

- Anteil zur Hausen G: Erstellung der Korrelationsanalysen im Verlauf des Projekts; Auswertung des finalen Datensatzes gem. statistischem Analyseplan; Erstellung

der Übersichtstabellen zu den Ergebnissen und Erarbeitung Interpretationsvorschläge.

Erstellung des Manuskripts:

Kaufmann D, Gröne J, zur Hausen G, Lauscher JC, Niehues SM

- Anteil zur Hausen: Kontextualisierung zu aktuellen und/oder korrespondierenden Forschungsarbeiten anderer Gruppen. Abstimmung und Revision der Manuskriptversionen mit der Studienleitung.

Kritische Revision des Manuskripts:

Kaufmann D, Gröne J, zur Hausen G, Lauscher JC, Kreis ME, Hamm B, Niehues SM

- Korrekturvorschläge und Anpassungen im Revisionsprozess und Abstimmung mit der Studienleitung.

### **Publikation 2 (P2):**

**zur Hausen G\***, Gröne J\*, Kaufmann D, Niehues SM, Aschenbrenner K, Stroux A, Hamm B, Kreis ME, Lauscher JC: *Influence of pelvic volume on surgical outcome after low anterior resection for rectal cancer*. International Journal of Colorectal Disease 2017 Aug;32(8):1125-1135. doi: 10.1007/s00384-017-2793-9. Epub 2017 Mar 18. **Impact factor 2016: 2.426**

Studienkonzept und -design:

Lauscher JC, zur Hausen G, Groene J, Kaufmann D, Niehues SM, Kreis ME

- Anteil zur Hausen G: siehe Publikation 1

Datenerhebung:

Groene J, Aschenbrenner K, zur Hausen G

- Anteil zur Hausen G: siehe Publikation 1

Datenanalyse und Interpretation:

zur Hausen G, Lauscher JC, Groene J, Stroux A

- Anteil zur Hausen G: Auswertung des finalen Datensatzes gem. statistischem Analyseplan; Erstellung der Übersichtstabellen zu den Ergebnissen und Interpretationsvorschläge.

Erstellung des Manuskripts:

zur Hausen G, Lauscher JC, Groene J, Kaufmann D

- Anteil zur Hausen: Erstellung des Manuskripts inkl. Kontextualisierung zu aktuellen und/oder korrespondierenden Forschungsarbeiten anderer Gruppen. Abstimmung und Revision der Manuskriptversionen mit der Studienleitung.

Kritische Revision des Manuskripts:

Lauscher JC, Groene J, Stroux A, zur Hausen G, Aschenbrenner K, Niehues SM, Hamm B, Kreis ME

- Anpassung und Korrekturen gem. Vorschlägen und Anregungen der Studienleitung.

## **Projekt 2:**

### **Perioperative Thrombozytenaggregationshemmung bei elektiven Leistenbruch-Eingriffen**

#### **Publikation 3 (P3):**

Lee LD\*, **zur Hausen G\***, Aschenbrenner K, Stroux A, Kreis ME, Lauscher JC: *Perioperative platelet inhibition in elective inguinal hernia surgery – increased rate of postoperative bleeding and hematomas?* International Surgery 2018;103:40-47. doi:

10.9738/INTSURG-D-16-00041.1. **Impact factor 2016: 0.560**

Studienkonzept und -design:

Lauscher JC

- Anteil zur Hausen G: N/A

Datenerhebung:

Lauscher JC, Aschenbrenner K, zur Hausen G

- Anteil zur Hausen G: Begrenzung von Missing data durch Datenabgleich und ggf. fallbezogene Recherche im SAP-System; Pseudonymisierung der Daten und Sicherung des unverblindeten Datensatzes bei der Studienleitung PD Dr. Johannes C. Lauscher an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin – Charité – Universitätsmedizin Berlin.

#### Datenanalyse und Interpretation:

Lauscher JC, Lee LD, zur Hausen G, Stroux A

- Anteil zur Hausen G: Auswertung des finalen Datensatzes gem. statistischem Analyseplan in Abstimmung und Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin; Erstellung der Übersichtstabellen zu den Ergebnissen und Interpretationsvorschläge.

#### Erstellung des Manuskripts:

Lauscher JC, Lee LD, zur Hausen G

- Anteil zur Hausen: Erstellung des Manuskripts inkl. Kontextualisierung zu aktuellen und/oder korrespondierenden Forschungsarbeiten. Abstimmung und Revision der Manuskriptversionen mit der Studienleitung.

#### Kritische Revision des Manuskripts:

Lauscher JC, Lee LD, Stroux A, zur Hausen G, Aschenbrenner K, Kreis ME

- Anteil zur Hausen: Anpassung und Korrekturen gem. Vorschlägen und Anregungen der Studienleitung.

## **Ausgewählte Publikationen**

Die für die vorliegende Arbeit ausgewählten Publikationen werden auf den folgenden Seiten verlinkt.

**P1:**

*CT-based measurement of the pelvic volume.*

Kaufmann D, Lauscher JC, Gröne J, **zur Hausen G**, Kreis ME, Hamm B, Niehues SM.  
Acta Radiol. 2017 Feb;58(2):218-223. doi: 10.1177/0284185116637248.

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185116637248>

**P2:**

*Influence of pelvic volume on surgical outcome after low anterior resection for rectal cancer.*

**zur Hausen G\***, Gröne J\*, Kaufmann D, Niehues SM, Aschenbrenner K, Stroux A, Hamm B, Kreis ME, Lauscher JC. International Journal of Colorectal Disease 2017 Aug;32(8):1125-1135. doi: 10.1007/s00384-017-2793-9. Epub 2017 Mar 18

<http://dx.doi.org/10.1007/s00384-017-2793-9>

**P3:**

*Perioperative platelet inhibition in elective inguinal hernia surgery – increased rate of postoperative bleeding and hematomas?*

Lee LD\*, **zur Hausen G\***, Aschenbrenner K, Stroux A, Kreis ME, Lauscher JC. International Surgery 2018;103:40-47. doi: 10.9738/INTSURG-D-16-00041.1

<http://dx.doi.org/10.9738/INTSURG-D-16-00041.1>

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

Jahr	Autoren / Titel / Publikation	Impact
2017	<b>zur Hausen G*</b> , Gröne J*, Kaufmann D, Niehues SM, Aschenbrenner K, Stroux A, Hamm B, Kreis ME, Lauscher JC: <i>Influence of pelvic volume on surgical outcome after low anterior resection for rectal cancer</i> . International Journal of Colorectal Disease 2017 Aug;32(8):1125-1135. doi: 10.1007/s00384-017-2793-9. Epub 2017 Mar 18.	2.426
2016	Lee LD*, <b>zur Hausen G*</b> , Aschenbrenner K, Stroux A, Kreis ME, Lauscher JC: Perioperative platelet inhibition in elective inguinal hernia surgery – increased rate of postoperative bleeding and hematomas? <i>Int Surg</i> 2018;103:40-47. doi: 10.9738/INTSURG-D-16-00041.1	0.560
	<b>zur Hausen G</b> , Waidmann O Woerns MA, Hoeffkes HG, Doerfel S, Zahn MO, Aldaoud A, Stauch, N, Springfield C, Haertel N, Reichart A, Götze TO, Schwarz S, Pauligk C, Römmler-Zehrer J, Hofheinz RD, Al-Batran SE: Nab-paclitaxel/Gemcitabine First Line Therapy in Patients with Metastatic Pancreatic Carcinoma and High Bilirubin values – Data from the German QoliXane pancreatic cancer registry. <i>ESMO</i> 2016 Oct 8. doi: 10.13140/RG.2.2.30644.24968	N/A
	Kaufmann D, Lauscher JC, Gröne J, <b>zur Hausen G</b> , Kreis ME, Hamm B, Niehues SM: CT-based measurement of the pelvic volume. <i>Acta Radiol</i> . 2017 Feb;58(2):218-223. doi: 10.1177/0284185116637248.	2.011
2015	Lauscher JC, Leonhardt M, Martus P, <b>zur Hausen G</b> , Aschenbrenner K, Thielemann H, Kohlert T, Mihaljevic A, Simon T, Buhr HJ, Ritz JP, Kreis ME: Ist die systematische Beobachtung eine Alternative zur Operation bei oligo-symptomatischen Narbenhernien? - Aktueller Stand der AWARE-Studie. <i>Chirurg</i> . 2015 May 14	0.630
	Al-Batran SE, Hozaeel, W, Tauchert FK, Hofheinz RD, Hinke A, Windemuth-Kieselbach C, Hübner A, Burmester M, Koenigsmann M, Wiegand J, <b>zur Hausen G</b> , Linsse B, Kuhl R, Pauligk C: The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). <i>Ann Oncol</i> (2015) doi: 10.1093/annonc/mdv129	9.269
2013	Lauscher JC, <b>zur Hausen G</b> : Narbenbruch neben dem Stoma: die parastomale Hernie. Ursachen, Symptome, Therapie. <i>ILCO-Praxis</i> 3/2013 (22-26).	N/A

- Lauscher JC, **zur Hausen G**: Der Narbenbruch als häufige Komplikation. *Bauchredner* 4/2013. *Journal der Deutsche Morbus Crohn / Colitis Ulcerosa Vereinigung DCCV e.V.* (56-58). N/A
- Lauscher JC, **zur Hausen G**, Martus P, Buhr HJ, Ritz JP, Kreis ME: Ist „watchful waiting“ eine Alternative zur Operation bei oligosymptomatischen Narbenhernien? – Aktueller Stand des AWARE-Trials. *Z Gastroenterol* 2013; 51 - K353. doi: 10.1055/s-0033-1353003 N/A
- 2004 **zur Hausen G**, Wellegehausen C: „einzig: überleben“. Lyrik, Essay, Prosa. Zum literarischen Umgang mit Krisensituationen. Münster: Monsenstein & Vannerdat, 2004. N/A
- 2003 **zur Hausen G**: 11. September 2001. Eine literarische Retrospektive. Zur literarischen Rezeption des 11. September 2001 bei deutschsprachigen Autoren. Münster: Monsenstein & Vannerdat, 2003 & 2005. N/A

## Danksagung

Mein Dank gilt zunächst all jenen, die die besondere Belastung, welche die Erstellung dieser Arbeit in zeitlicher Hinsicht bisweilen darstellte, mitgetragen haben und mich immer wieder in der Fortführung dieses Projekts bestärkten! Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, PD Dr. Johannes C. Lauscher, der mir inhaltlich durch unsere regelmäßigen Gespräche viele wertvolle Hinweise geben konnte. Mein Dank gilt auch den weiteren Mitarbeitern und Kollegen an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, namentlich insbesondere meinem Zweitbetreuer PD Dr. Jörn Gröne und Frau Katja Aschenbrenner für die großartige Unterstützung bei der Datenerfassung und Recherche zu vermeintlich fehlenden Daten. Frau Andrea Stroux danke ich für die kompetente Beratung in statistischen Fragen. Besonderer Dank gilt nicht zuletzt Prof. Dr. Martin E. Kreis, dem ärztlichen Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie für die Unterstützung und Bereitstellung der erforderlichen Ressourcen.

Die vorliegende Forschungsarbeit wäre ohne die intensive und hervorragende Zusammenarbeit mit der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie am Charité-Campus Benjamin Franklin nicht möglich gewesen. Besonderer Dank gilt hier neben dem Leiter der Einrichtung, Prof. Dr. Bernd Hamm insbesondere PD Dr. Stefan Niehues und Dr. David Kaufmann für die Auswertung der CT-Aufnahmen sowie für die Bereitstellung der graphischen Materialien für die abschließende Publikation.

Danken möchte ich auch meinem langjährigen Chef, Prof. Dr. S.-E. Al-Batran, der mich im Rahmen meiner diese Arbeit begleitenden Tätigkeit als Epidemiologe und Clinical Trial Manager am Institut für Klinisch-Onkologische Forschung am Krankenhaus Nordwest in Frankfurt am Main umfassend unterstützt hat. Persönlich möchte ich auch Dr. Martina Pötschke-Langer vom WHO Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle am DKFZ in Heidelberg danken, die mir im richtigen Moment den Anstoß zu diesem Vorhaben zu geben vermochte.

Auch wenn meine Familie hier an letzter Stelle erwähnt wird, hat sie bei mir doch stets den ersten Platz inne – und so danke ich insbesondere Dr. M. Y. Adili sowie meinen Schwiegereltern für die intensive und durch nichts zu ersetzende Unterstützung in zahllosen Bereichen. Ebenso meinen Eltern, Frau Elke zur Hausen und Prof. em. Dr. Harald zur Hausen. Ihnen allen und nicht zuletzt meinen Kindern Janis, Noah und Amelie sei diese Arbeit gewidmet.