

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

DISSERTATION

**Einfluss der Periduralanästhesie auf das postoperative Outcome nach  
Leberteilresektion**

**Epidural Anesthesia in Liver Surgery—A Propensity-Score Matched  
Analysis**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cornelia Knaak

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

### **Einleitende Anmerkung**

Der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt die Veröffentlichung:

Knaak C, Spies C, Schneider A, Jara M, Vorderwülbecke G, Kuhlmann AD, von Haefen C, Lachmann G, Schulte E. Epidural Anesthesia in Liver Surgery—A Propensity-Score Matched Analysis. *Pain Medicine*. 2020.

Impact factor: 2,758

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abstrakt.....</b>	<b>6</b>
<b>Deutsch .....</b>	<b>6</b>
<b>English .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Resezierende Lebereingriffe .....</b>	<b>9</b>
1.1.1. Indikationen.....	9
1.1.2. Operationstechniken.....	9
1.1.3. Bedeutung der Blutgerinnung .....	10
1.1.4. Moderne Leberchirurgie.....	11
<b>1.2. Postoperative Schmerzproblematik.....</b>	<b>11</b>
<b>1.3. Grundlagen rückenmarksnaher Anästhesieverfahren .....</b>	<b>12</b>
1.3.1. Rückenmarksnahe Anästhesieverfahren in der modernen Anästhesie.....	12
1.3.2. Physiologische Auswirkungen einer Periduralanästhesie .....	13
1.3.3. Vorteile rückenmarksnaher Anästhesieverfahren .....	13
1.3.4. Komplikationen und Gegenanzeigen .....	14
1.3.5. Periduralanästhesie in der Leberchirurgie.....	15
<b>1.4. Zielsetzung.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Patienten und Methoden .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1. Studiendesign .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3. Studienpopulation, Randomisierung und Verblindung.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4. Studiendurchführung.....</b>	<b>17</b>
2.4.1. Präoperativer Studienablauf .....	17
2.4.2. Intraoperativer Studienablauf.....	18
2.4.3. Postoperativer Studienablauf.....	18
<b>2.5. Datenerhebung.....</b>	<b>19</b>
<b>2.6. Erfassung der Schmerzqualität.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7. Primärer Endpunkt.....</b>	<b>20</b>
<b>2.8. Sekundärer Endpunkt.....</b>	<b>20</b>
<b>2.9. Statistische Verfahren .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>

<b>3.1. Patientenkollektiv .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2. Allgemeine Gruppencharakteristika .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3. Intraoperative Charakteristika .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4. Primäre Zielgröße: Inzidenz des interventionswürdigen Schmerzes am ersten postoperativen Tag .....</b>	<b>26</b>
<b>3.5. Sekundäre Zielgrößen .....</b>	<b>28</b>
3.5.1. Postoperative Komplikationen .....	28
3.5.2. Krankenhausverweildauer .....	28
3.5.3. 1-Jahresüberleben .....	29
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Patientenkollektiv .....</b>	<b>30</b>
4.1.1. Prävalenz des PDK in der Leberchirurgie .....	30
4.1.2. Intraoperative Gruppenunterschiede .....	30
<b>4.2. Primäre Zielgröße: Inzidenz des interventionswürdigen Schmerzes am ersten postoperativen Tag .....</b>	<b>30</b>
<b>4.3. Sekundäre Zielgröße: Postoperative Komplikationen .....</b>	<b>31</b>
<b>4.4. Sekundäre Zielgröße: Krankenhausverweildauer .....</b>	<b>33</b>
<b>4.5. Sekundäre Zielgröße: 1-Jahresüberleben .....</b>	<b>33</b>
<b>4.6. Limitationen .....</b>	<b>34</b>
<b>4.7. Klinische Implikationen .....</b>	<b>35</b>
<b>4.8. Fazit und Ausblick .....</b>	<b>35</b>
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>36</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>43</b>
<b>Anteilerklärung der erfolgten Publikation .....</b>	<b>44</b>
<b>Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM) .....</b>	<b>45</b>
<b>Druckexemplar der erfolgten Publikation .....</b>	<b>46</b>
<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>58</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>60</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>64</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASA	American Society of Anaesthesiologists
CDS	Cornell Depression Scale
CKI	Charlson's Komorbiditätsindex
CRF	Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
FFP	Fresh-frozen Plasma
INR	International Normalized Ratio
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MET-Score	Metabolic Equivalent of Tasc Activity Score
MMSE	Mini Mental State Examination
Nn.	Nervi
NRS	Numerische Rating Skala
PACU	post-anesthesia care unit
PDK	Periduralkatheter
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
s	Sekunden
SOP	Standard Operating Procedure
u.a.	und andere

## Abstrakt

### Deutsch

**Einleitung:** Leberteilresektionen gehen mit starken postoperativen Schmerzen einher. Als Analgesieverfahren stehen grundsätzlich eine systemische Schmerztherapie sowie lokalregionale Verfahren zur Verfügung. Ein Periduralkatheter (PDK) bietet als rückenmarksnahes Verfahren eine suffiziente postoperative Analgesie. In der Leberchirurgie wird der PDK jedoch aufgrund der Gefahr von Gerinnungsstörungen zurückhaltend eingesetzt, sodass die verfügbaren Daten für dieses Patientenkollektiv begrenzt sind. Gegenstand der vorliegenden Dissertation war der Einfluss des PDK auf den postoperativen Verlauf nach einer Leberteilresektion.

**Methodik:** Eine Subgruppe von N = 254 Patienten der PHYDELIO-Studie (Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitiven Defizit) bildete die Grundlage der Analysen. Primärer Endpunkt war die Inzidenz interventionswürdiger Schmerzen am ersten postoperativen Tag. Sekundäre Endpunkte waren postoperative Komplikationen, die Krankenhausverweildauer sowie das 1-Jahresüberleben. Postoperative Schmerzen wurden durch die Numerische Rating Skala (NRS) erfasst. Die postoperativen Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo klassifiziert. Aufgrund von Gruppenunterschieden bei den Basischarakteristika erfolgte ein 1:1 Propensity-Score Matching. Im Anschluss daran bezogen sich weitere Untersuchungen auf N = 55 Patienten mit und N = 55 Patienten ohne PDK. Unterschiede in den Gruppen in Bezug auf die Zielgrößen wurden durch Tests für verbundene Stichproben ermittelt.

**Ergebnisse:** Die Inzidenz des interventionswürdigen postoperativen Schmerzes betrug am ersten postoperativen Tag 25 % in der PDK-Gruppe und 60 % in der Nicht-PDK-Gruppe. Unabhängig von Alter, Geschlecht, Charlson's Komorbiditätsindex, präoperativen Schmerzen und chirurgischem Zugang (offen versus laparoskopisch) hatten die Patienten mit PDK ein signifikant geringeres Risiko, Schmerzen NRS  $\geq 5$  zu erfahren [Odds ratio (95 % Konfidenzintervall (KI)): 0,06 (0,01–0,28);  $p < 0,001$ ]. Kein Unterschied zeigte sich bei der Anzahl und der Schwere postoperativer Komplikationen sowie hinsichtlich der Krankenhausverweildauer ( $p = 0,258$ ;  $p > 0,999$  beziehungsweise  $p = 0,467$ ). Patienten mit PDK hatten einen signifikanten Überlebensvorteil bis zu einem Jahr nach der OP [Hazard ratio (95 % KI): 0,32 (0,11–0,90);  $p = 0,031$ ].

**Zusammenfassung:** Durch den Einsatz des PDK konnte eine überlegene Analgesie nach Leberteilresektion erzielt werden. Ferner zeigte sich eine Reduktion der 1-Jahresletalität. Dennoch ist

der nachgewiesene Nutzen gegen das Risiko eines Epiduralhämatoms sorgfältig abzuwägen, so dass die Entscheidung für das Verfahren bei Patienten in der Leberchirurgie letztlich einer Individualentscheidung bedarf.

## English

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit „Epidural Anesthesia in Liver Surgery – A Propensity-Score Matched Analysis“ <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa130>

**Objective:** To assess the effects of EA on patients who underwent liver resection.

**Design:** Secondary analysis of a prospective randomized-controlled trial.

**Setting:** This single centre study was conducted at an academic medical centre.

**Methods:** A subset of 110 1:1 propensity score-matched patients who underwent liver resection with and without EA were analyzed. Outcome measures were pain intensity  $\geq 5$  on a numeric rating scale (NRS) at rest and at movement, on postoperative days (POD) 1–5, analyzed with logistic mixed effects models; and postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification, length of hospital stay (LOS), and 1-year survival. One-year survival in the matched cohorts was compared using a frailty model.

**Results:** EA patients were less likely to experience NRS  $\geq 5$  at rest (odds ratio [95 % confidence interval, CI]: 0.06 [0.01–0.28];  $p < 0.001$ ). These findings were independent of age, sex, Charlson Comorbidity Index, baseline NRS, and surgical approach (open versus laparoscopic). The number and severity of postoperative complications and LOS were comparable between groups ( $p = 0.258$ ,  $p > 0.999$ , and  $p = 0.467$ , respectively). Reduced mortality rates were seen in the EA group one year after surgery (9.1 % versus 30.9 %; hazard ratio [95 % CI]: 0.32 [0.11–0.90];  $p = 0.031$ ). No EA-related adverse events occurred. Earlier recovery of bowel function was seen in EA patients.

**Conclusion:** Patients with EA had better postoperative pain control and required less systemic opioids. Postoperative complications and LOS did not differ, although 1-year survival was significantly improved in patients with EA. EA applied in liver surgery was effective and safe.

## **1. Einleitung**

### **1.1. Resezierende Lebereingriffe**

#### **1.1.1. Indikationen**

Die Inzidenz von Lebertumoren in Deutschland beträgt 9100 pro Jahr [1]. Unter den primären malignen Lebertumoren sind 64 % auf das hepatozelluläre Karzinom und 25 % auf das cholangiozelluläre Karzinom zurückzuführen [1]. Häufiger als lebereigene Tumoren werden sekundäre maligne Tumoren der Leber diagnostiziert, hierunter vor allem Metastasen kolorektaler Karzinome. Erfolgt die Diagnosestellung rechtzeitig und ist eine ausreichende funktionelle Reservekapazität der Leber gegeben, stellt die chirurgische Resektion den einzigen kurativen Therapieansatz dar [2]. Benigne Tumoren wie das Leberzellhämangiom und -adenom sowie die fokal noduläre Hyperplasie können beim Auftreten von Komplikationen eine operative Resektion indizieren [3]. Seltene benigne Entitäten umfassen Abszesse, Zystenbildungen sowie eine intrahepatische Lithiasis beispielsweise auf dem Boden eines Caroli-Syndroms.

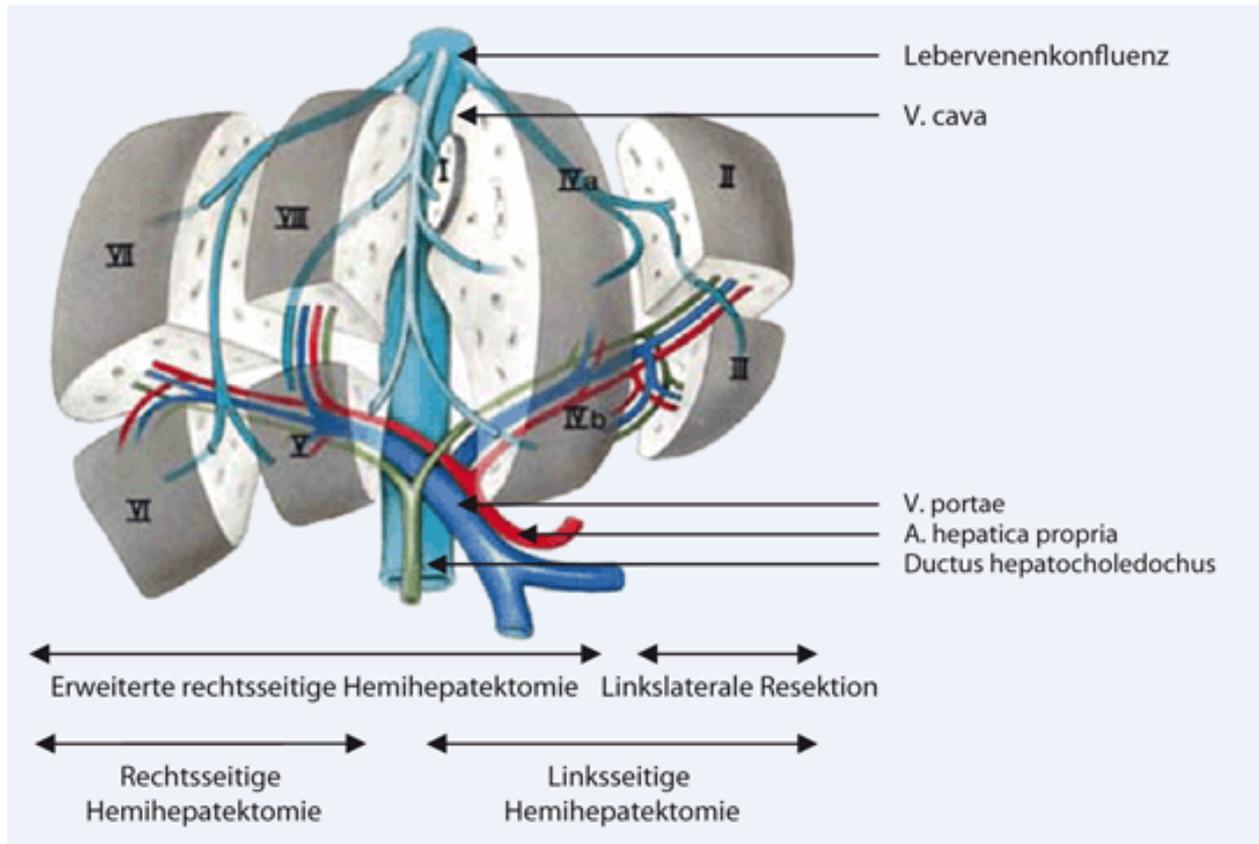
#### **1.1.2. Operationstechniken**

Man unterscheidet zwischen anatomischen Resektionen, deren Resektionsgrenzen sich an den Grenzen der Lebersegmente orientieren, und atypischen Resektionen. Letztere erlauben insbesondere bei einer eingeschränkten funktionellen Leberkapazität ein Parenchym-sparendes Vorgehen. Dennoch gilt: Das Ausmaß des Tumorbefundes bestimmt das Resektionsausmaß. Anhand der makroskopischen Unterteilung in den linken und rechten Leberlappen hat sich die folgende Einteilung etabliert [4]:

- Links-laterale Resektion: Segmente II und III
- Hemihepatektomie links: Segmente II, III, IVa, IVb sowie gegebenenfalls Segment I
- Erweiterte Hemihepatektomie links: Segmente I-V und VIII
- Hemihepatektomie rechts: Segmente V, VI, VII und VIII
- Erweiterte Hemihepatektomie rechts: IV-VIII sowie gegebenenfalls Segment I

Einen Überblick über die Leberanatomie und die sich daraus ergebenden Resektionsgrenzen gibt Abbildung 1. Ferner können Segmente einzeln reseziert werden, wobei je nach Anzahl in Mono-,

Bi- und Polysegmentresektionen unterschieden wird. Zu den nicht-anatomischen Resektionen zählen Wedge-Resektionen, die als atypische Resektion eine lokale und besonders Parenchym-sparende Resektion von Tumorgewebe erlauben [4].



**Abbildung 1** Anatomie und Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud sowie anatomische Resektionsgrenzen entnommen aus Herz et al. [4] mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

### 1.1.3. Bedeutung der Blutgerinnung

Koagulopathien sind nach leberchirurgischen Eingriffen häufig zu beobachten. Aufgrund der reduzierten Lebersynthesekapazität liegt ein Mangel der Gerinnungsfaktoren V, VII, IX und X sowie von Fibrinogen, Prothrombin, Protein C und Antithrombin vor. Eine perioperative Verbrauchskoagulopathie und freigesetzter Gewebefibrinolyse-Aktivatoren können die postoperative Gerinnungssituation kompromittieren. Ferner können Thrombozytopenien auftreten. Das Ausmaß und die Dauer der Koagulationsstörung werden maßgeblich durch das Resektionsausmaß definiert [5].

#### **1.1.4. Moderne Leberchirurgie**

In den vergangenen Jahren konnte die Indikation zur Leberteilresektion großzügiger gestellt werden [2]. Verbesserte Narkose- und Operationstechniken führten zu einer geringeren postoperativen Morbidität und Letalität [2,4,6]. Die Verbesserung des postoperativen Verlaufs im Sinne einer beschleunigten Rekonvaleszenz trat in den Fokus standardisierter Protokolle, die die Maßnahmen zur postoperativen Analgesie, Mobilisierung und gastrointestinalen Funktion definieren. Im Rahmen der sogenannten Fast-Track-Chirurgie konnten vor allem für die Kolonchirurgie kürzere Zeitintervalle bis zur Wiederaufnahme der gastrointestinalen Funktion erreicht werden [7]. Im Vergleich zu konventionellen Protokollen zeigte sich eine kürzere Krankenhausverweildauer bei einer geringeren Inzidenz postoperativer Komplikationen [8]. Auch für die Leberchirurgie konnten die genannten Vorteile in einer Metaanalyse bestätigt werden [9]. Fester Bestandteil des Fast-Track-Protokolls sollte, sofern möglich, ein rückenmarksnahes Analgesieverfahren sein [8]. Durch eine verbesserte Analgesie und die damit einhergehende frühe Mobilisierung werden relevante Aspekte des Fast-Track-Konzeptes umgesetzt.

#### **1.2. Postoperative Schmerzproblematik**

Schmerzen werden definiert als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ [10]. Die postoperative Schmerzintensität wird durch die Art und das Ausmaß des operativen Eingriffs beeinflusst [11]. Bei allgemeinchirurgischen Eingriffen ist ein mittleres bis hohes Schmerzniveau zu erwarten [12,13,11]. So gehen auch Leberteilresektionen aufgrund des ausgedehnten chirurgischen Traumas mit vergleichsweise starken postoperativen Schmerzen einher [14].

Als interventionswürdig gilt eine Schmerzqualität, die als nicht tolerabel empfunden wird [15]. Die Einschätzung und folglich die Entscheidung zur Intervention unterliegen deshalb maßgeblich der subjektiven Einschätzung des Patienten. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Definition orientiert sich an der S-3-Leitlinie ‚Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen‘ [16]. Hierin gilt eine Schmerzintensität als „hoch bei Angaben entsprechend größer oder gleich 50 %“ der „maximal vorstellbaren Schmerzen“ [16]. Ein Wert von  $\geq 5$  der numerischen Rating Skala (englisch: Numeric Rating Scale, NRS) wurde demgemäß als Schwelle zur Intervention gewählt.

Grundsätzlich stehen zur postoperativen Schmerztherapie pharmakologische und nicht-pharmakologische Verfahren zur Verfügung. Im Bereich der Pharmakotherapie unterscheidet man die

systemische von der lokalregionalen Analgesie. Unterschiede bestehen vor allem in der Applikation sowie dem Ort des Wirkungseintritts. Systemische Analgetika werden oral oder intravenös appliziert und wirken über verschiedene Mechanismen im gesamten Organismus. Damit verbunden ist ein entsprechend breites Spektrum an Nebenwirkungen. Lokal wirkende Anästhetika und Analgetika können intrathekal, peridural, perineural und seltener intramuskulär appliziert werden. Durch die lokale Anwendung beschränken sich Wirkungen und Nebenwirkungen im besten Fall auf den Ort der Schmerzentstehung. Die gezielte Anwendung ermöglicht eine Dosisreduktion verbunden mit einem geringeren Risiko der systemischen Toxizität.

In der vorliegenden Arbeit soll der Fokus den rückenmarksnahen Verfahren im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie gelten.

### **1.3. Grundlagen rückenmarksnaher Anästhesieverfahren**

#### **1.3.1. Rückenmarksnahe Anästhesieverfahren in der modernen Anästhesie**

In der perioperativen Schmerztherapie bieten rückenmarksnahe Anästhesie- und Analgesieverfahren eine etablierte Alternative beziehungsweise Ergänzung zu einer Allgemeinanästhesie und einer systemischen Analgesie [17]. Für die Wahl des Anästhesieverfahrens sind der geplante chirurgische Eingriff, das OP-Gebiet und die OP-Dauer ebenso entscheidend wie die präoperative Evaluation des Patienten. Vorerkrankungen, die aktuelle Medikation sowie Komplikationen bei einer früheren Narkose müssen bei der Wahl eines geeigneten Anästhesieverfahrens berücksichtigt werden.

Als rückenmarksnahe Anästhesieverfahren stehen grundsätzlich die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung:

- Spinalanästhesie
- Periduralanästhesie
- Periduralanästhesie in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie und einer postoperativen Fortführung als Periduralanalgesie
- Kombinierte Spinal-Peridural-Anästhesie

Wenn im Rahmen leberchirurgischer Eingriffe der Einsatz eines rückenmarksnahen Anästhesieverfahrens geplant ist, dann kommt eine Periduralanästhesie in der Regel in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie zum Einsatz. Im Folgenden werden deshalb die periduralen Verfahren fokussiert.

### **1.3.2. Physiologische Auswirkungen einer Periduralanästhesie**

Bei der Durchführung einer periduralen Anästhesie ist mit den folgenden Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem zu rechnen: Die durch Lokalanästhetika vermittelte Sympathikolyse führt zu einer Vasodilatation sowohl des arteriellen als auch des venösen Stromgebiets. Durch den abnehmenden systemischen Gefäßwiderstand kommt es zu einer Reduktion des arteriellen Blutdrucks [18]. Durch venöses Pooling ergibt sich ein verminderter venöser Rückstrom mit relativer Hypovolämie, wodurch die Vorlast reduziert wird. Monsel et al. [19] konnten dennoch einen Anstieg des Schlagvolumens unter Periduralanästhesie nachweisen. Diese Beobachtung legt nahe, dass der Effekt der reduzierten Nachlast den der verminderten Vorlast übersteigen kann [19]. Bei der thorakalen Periduralanästhesie ist weiterhin eine Blockade der *Nn. accelerantes* zu erwarten. Die Reduktion der sympathischen Innervation des Herzens führt zu einer Bradykardie mit einer konsekutiven Abnahme des Herzzeitvolumens [18]. Außerdem bedingt dieser Mechanismus einen Anstieg des Schlagvolumens: Die bei reduzierter Herzfrequenz verlängerte Diastole bewirkt eine bessere Myokardperfusion [20]. Das Sauerstoffangebot ist aufgrund der Vasodilatation erhöht. Das Zusammenspiel zwischen dem reduzierten systemischen Gefäßwiderstand bei prolongierter Koronarperfusion und dem erhöhten Sauerstoffangebot führt zu einer Zunahme des Schlagvolumens [21].

### **1.3.3. Vorteile rückenmarksnaher Anästhesieverfahren**

Vorarbeiten wiesen für den Einsatz einer Periduralanästhesie Vorteile gegenüber einer alleinigen Allgemeinanästhesie nach. Bei der Kombination mit einer Allgemeinanästhesie und als postoperativ fortgeführte Analgesie konnte der Nachweis der Sicherheit und der überlegenen analgetischen Potenz erbracht werden [17,22]. Dabei geht es etwa um eine Reduktion der intraoperativen Stressantwort und um den intravenösen Analgetikabedarf [23]. Damit verbunden ist eine geringere Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) sowie eine schnellere Wiederaufnahme der gastrointestinalen Funktion [22,24]. Außerdem werden die Risiken einer protrahierten Sedierung und der potenziell hepatotoxischen Eigenschaften parenteraler Analgetika reduziert [25].

Für die Leberchirurgie konnten Feltracco et al. [25] unter Periduralanästhesie einen geringeren Blutverlust nachweisen. Bei herzchirurgischen Eingriffen wurden eine geringere Inzidenz supraventrikulärer Arrhythmien und ein reduzierter postoperativer Dialysebedarf belegt [26,27]. Im Hinblick auf die Letalität ist die Studienlage uneinheitlich. Eine Metaanalyse von Rodgers et al. [28] konnte für die Periduralanästhesie eine Reduktion der Letalität um 30 % nachweisen.

#### 1.3.4. Komplikationen und Gegenanzeigen

Am häufigsten werden mit dem Katheter assoziierte Komplikationen beobachtet, wozu Infektionen und Abszesse des Punktionorts zählen. In seltenen Fällen führt eine unzureichende Fokuskontrolle mit einer Abszessinfiltration zum Bild eines Querschnittssyndroms [29].

Aufgrund des größeren Querschnitts der Punktionsnadel kann es bei der Anlage zur Perforation der Dura kommen, was mit dem Austritt von *Liquor cerebrospinalis* verbunden ist. Das Krankheitsbild des Liquorverlust-Syndroms geht mit Kopfschmerz einher und ist zumeist konservativ behandelbar. Zu den konservativen Maßnahmen zählen das flach Liegen, Flüssigkeitszufuhr sowie die Gabe von Analgetika und Coffein. Bei ausbleibender Besserung kann durch einen epidural gesetzten Blut-Patch das Leck komprimiert und der Subarachnoidaldruck korrigiert werden [30]. Intraoperative Komplikationen einer Periduralanästhesie ergeben sich durch die Auswirkungen der Sympathikusblockade auf das Herz-Kreislaufsystem. Hierzu zählen die Reduktion der Herzfrequenz und der arteriellen Blutdruckwerte. Hypotensiven Episoden sollte daher initial mit einer Flüssigkeitszufuhr vorgebeugt werden und bei einem kontinuierlichen Monitoring rechtzeitig eine Therapie mit Vasopressoren und Katecholaminen erfolgen [18].

Zu den gefürchteten schwerwiegenden Komplikationen sind die neuroaxialen Hämatome zu zählen. Die Angaben zur Inzidenz des Epiduralhämatoms (EDH) bewegen sich zwischen 1:5401 und 1:7200 [31-33]. Als bekannte Risikofaktoren für das Auftreten eines EDH gelten Koagulopathien, eine Therapie mit Antikoagulantien, eine traumatische oder mehrfache Punktion sowie ein hohes Patientenalter [34].

Eine PDK-Anlage ist deshalb bei einer erhöhten Blutungsneigung kontraindiziert, beispielsweise im Rahmen einer medikamentösen Antikoagulation, die nicht mit ausreichendem Zeitabstand zur Operation abgesetzt werden kann [35]. Insbesondere bei präoperativer Einnahme einer antithrombotischen Medikation ist deshalb eine Evaluation des Gerinnungsstatus‘ erforderlich [36], bei der die Thrombozytenzahl, der Quick- beziehungsweise International-normalized-ratio (INR)-Wert und die partielle Thromboplastinzeit bestimmt werden [36]. Dabei ist zu beachten, dass es hinsichtlich der empfohlenen Grenzwerte, ab denen von einem rückenmarksnahen Verfahren abzu-sehen ist, keinen wissenschaftlichen Konsens gibt. Aufgrund der geringen Inzidenz epiduraler Hämatome fehlen prospektive Studien, sodass die Datenlage hierzu entsprechend unzureichend ist [36]. Die Empfehlungen beruhen auf Expertenmeinungen und Erfahrungen an verschiedenen Zentren, woraus sich eine erhebliche Variabilität bei der Indikationsstellung für eine Periduralanästhesie ergibt.

Weitere absolute Kontraindikationen sind die Ablehnung durch den Patienten, neurologische oder

geburtsmedizinische Notfalleingriffe, eine Infektion der Punktionsstelle sowie eine bekannte Lokalanästhetika-Allergie [18]. Relative Kontraindikationen stellen Wirbelsäulenerkrankungen, Sepsis, höhergradige Aorten- und Mitralstenosen sowie Vitien mit einem Rechts-links-Shunt dar [18].

### **1.3.5. Periduralanästhesie in der Leberchirurgie**

Die Angaben zur Häufigkeit der Periduralanästhesie in der Leberchirurgie liegen zwischen 5,3 % und 76 % bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen [37,38]. Eine Erklärung für die Variabilität liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Bereitschaft von Einrichtungen, das Verfahren im Hinblick auf die postoperativ zu erwartende Koagulopathie anzuwenden. An Zentren mit einem Schwerpunkt für onkochirurgische Eingriffe hingegen stellt die Periduralanästhesie ein etabliertes Verfahren dar [38]. Aufgrund des EDH-Risikos bei der Katheter-Anlage beziehungsweise -Entfernung wird das Verfahren an Zentren mit geringerer Fallzahl allerdings oftmals zurückhaltend eingesetzt.

## **1.4. Zielsetzung**

Die potenzielle Gefahr schwerwiegender Komplikationen einerseits und die günstigen Effekte andererseits erfordern eine differenzierte Risiko-Nutzen-Abwägung der Periduralanästhesie. Untersucht werden soll deshalb, welchen Einfluss der Einsatz des PDK auf den postoperativen Verlauf nach einer Leberteilektomie hat.

Der primäre Endpunkt ist die Inzidenz interventionwürdiger Schmerzen ( $\geq$  NRS 5) am ersten postoperativen Tag (POD). Als sekundäre Endpunkte werden die Auswirkungen auf postoperative Komplikationen, die Krankenhausverweildauer und das 1-Jahresüberleben untersucht.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der PHYDELIO-Studie in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin erhoben [39]. Die PHYDELIO-Studie (Perioperative physostigmine prophylaxis for liver resection patients at risk for delirium and postoperative cognitive dysfunction) ist eine prospektive, randomisierte und doppelblinde kontrollierte Studie in Phase IV der klinischen Prüfung des Medikaments Physostigmin und unterliegt dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG; in der Fassung vom 10. Dezember 2015). Untersucht wurde der Effekt einer perioperativen Physostigmingabe zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitiven Defizit bei leberchirurgischen Patienten. Die Studie wurde beim EU Clinical Trials Register (EudraCT Number: 2008-007237-47) sowie im International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN18978802 DOI 10.1186/ISRCTN18978802) registriert [40,41]. In Übereinstimmung mit der Ethikkommission des Landesamts für Gesundheit und Soziales Berlin fand zwischen August 2009 und März 2016 die Patientenrekrutierung statt.

Die Intervention der Studie bestand in einer kontinuierlichen intravenösen (i. v.) Physostigmin-beziehungsweise Placebogabe über 24 Stunden. Der multiple primäre Endpunkt der Studie setzte sich zusammen aus der Inzidenz des postoperativen Delirs sowie der Inzidenz der postoperativen kognitiven Dysfunktion.

### **2.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

#### Einschlusskriterien:

Zur Studienteilnahme berechtigt waren Patientinnen und Patienten mit Vollendung des 18. Lebensjahrs, die für eine elektive Leberteilektomie in die Klinik für Chirurgie des Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin aufgenommen wurden und in den zurückliegenden sechs Monaten an keiner anderen klinischen Studie nach dem Arzneimittelgesetz teilgenommen hatten. Im Fall von Patientinnen im gebärfähigen Alter war der Nachweis eines negativen beta-HCG-Tests erforderlich [41].

#### Ausschlusskriterien:

Folgende Faktoren schlossen eine Studienteilnahme aus:

- fehlende Einverständniserklärung

- mangelnde Kenntnis der deutschen Sprache
- Schwerhörigkeit
- starke Einschränkung der Sehfähigkeit
- Patienten, deren Gesundheitszustand gemäß der American Society of Anesthesiologists (ASA) Classification höher als IV einzustufen ist
- erreichter Wert durch Mini Mental State Examination (MMSE)  $\leq 23$
- psychiatrische Erkrankungen
- Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)
- *Colitis ulcerosa*
- *Asthma bronchiale*
- QTc-Zeit  $\geq 456$  ms u. a. [41].

### **2.3. Studienpopulation, Randomisierung und Verblindung**

Von 1255 Patienten, die sich zwischen August 2009 und März 2016 zur elektiven Leberteileresektion in der chirurgischen Klinik vorstellten, konnten 281 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Hiervon wurden 20 Fälle nachträglich aufgrund eines Widerrufs der Patienteneinwilligung, einem nachträglichen Auftreten von Ausschlusskriterien oder einem Absetzen der geplanten Operation ausgeschlossen. Insgesamt konnte eine Population von 261 Patienten in die abschließende Analyse einbezogen werden. Studienärzte übernahmen das Screening und die Aufklärung der Patienten über die Studie und das Narkoseverfahren am Vortag der Operation. Nach dem Einholen der schriftlichen Einverständniserklärung wurde jedem Studienpatienten ein nach der Art des Eingriffs und der ASA-Klassifikation stratifiziertes Pseudonym zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte computergestützt in die Gruppen Physostigmin und Placebo in einem 1:1-Verhältnis. Die Zusendung der Prüfmedikation durch die Apotheke erfolgte in für beide Gruppen identisch aussehenden Perfusorspritzen. Für Notfälle beigelegt war ein Umschlag mit der Gruppenzuordnung. Die Patienten sowie das Studienpersonal waren bezüglich der Gruppenzuordnung verblindet.

### **2.4. Studiendurchführung**

#### **2.4.1. Präoperativer Studienablauf**

Die Indikation zur PDK-Anlage wurde in Abstimmung mit Anästhesisten und Operateuren gestellt. Grundlage hierfür waren das geplante Resektionsausmaß, die präoperative und die zu erwartende postoperative Leberfunktion. Die präoperative Leberfunktion wurde anhand des

Gerinnungsprofils, einer Serumalbumin-Messung und anhand des LiMAX-Tests [42] abgeschätzt. Die Überwachung der Vitalfunktionen umfasste bei allen Patienten zunächst eine nicht-invasive Blutdruckmessung, ein Elektrokardiogramm (EKG) sowie die pulsoxymetrische Überwachung der Sauerstoffsättigung. Die PDK-Anlage erfolgte im medianen Zugang auf der Höhe der Segmente Th8 und Th9 oder eines Segments unterhalb dieses Niveaus unter Verwendung der Loss-of-Resistance-Methode. Eine spinale Lage wurde mittels Aspiration sowie der Injektion von 2-2,5 mL Bupivacain 0,5 % ausgeschlossen. Die Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgte bei allen Patienten mit 1,5-3,0  $\mu\text{g kg}^{-1}$  Fentanyl sowie 2-3  $\text{mg kg}^{-1}$  Propofol oder 3-5  $\text{mg kg}^{-1}$  Thiopental. Vor der endotrachealen Intubation wurden 0,6-0,9  $\text{mg kg}^{-1}$  Rocuronium, 0,1-0,2  $\text{mg kg}^{-1}$  Cisatracurium oder 1,0-1,5  $\text{mg kg}^{-1}$  Succinylcholin verabreicht. Nach endotrachealer Intubation wurde das Monitoring um eine invasive arterielle Blutdruckmessung, einen zentralen Venenkatheter und eine ösophageale Dopplersonde erweitert. Zusätzlich erfolgte die Anlage eines Blasen-Dauerkatheters.

#### **2.4.2. Intraoperativer Studienablauf**

Die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie erfolgte als balancierte Anästhesie mit Desfluran in einem Sauerstoff-Luft-Gemisch sowie kontinuierlicher Remifentanyl-Infusion beginnend bei 0,2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  beziehungsweise repetitiven Bolusgaben von 1,0-2,5  $\mu\text{g kg}^{-1}$  Fentanyl. In zwei Fällen wurde eine total intravenöse Anästhesie mit kontinuierlicher Propofol-Infusion von 6  $\text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$  gewählt. Die Narkosetiefe wurde mithilfe des Bispektralindex (BIS) gesteuert, wobei ein BIS-Wert von 40-50 als Zielbereich galt. Patienten mit PDK erhielten einmalig 30 Minuten vor der chirurgischen Hautinzision eine Bolusgabe epidural von 8 mL Sufentanil 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$  kombiniert mit Ropivacain 0,2 %. Die kontinuierliche Epiduralinfusion wurde mit Sufentanil 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$  und Ropivacain 0,2 % mit einer Rate von 6-8  $\text{mL h}^{-1}$  fortgeführt. Vor dem Operationsende erhielten sowohl Patienten mit als auch ohne PDK einmalig 1-2 g Metamizol. Patienten ohne PDK erhielten zusätzlich 0,05-0,1  $\text{mg kg}^{-1}$  Piritramid.

#### **2.4.3. Postoperativer Studienablauf**

Alle Patienten wurden postoperativ auf eine Intensivstation beziehungsweise auf die Post-Anaesthesia Care Unit (PACU) übernommen und verblieben für mindestens 24 Stunden bis zum Ende der Studienmedikationsgabe unter intensivmedizinischer Überwachung. Die Verlegung auf eine Normalstation erfolgte nach den Kriterien des Post-Anaesthetic Discharge Scoring Systems (PADSS) [43]. Bei der Wiedererlangung der Vigilanz, Kreislaufstabilität, suffizienter Schmerzkontrolle und dem Ausschluss chirurgischer Nachblutungen galten die Patienten als

verlegungsfähig (PADSS  $\geq 9$ ). Die Mobilisation erfolgte schmerzadaptiert zum frühestmöglichen Zeitpunkt.

In der PDK-Gruppe wurde die postoperative Analgesie über eine kontinuierliche epidurale Gabe von Sufentanil  $1 \mu\text{g mL}^{-1}$  und Ropivacain 0,2 % fortgeführt, beginnend mit einer Rate von  $6 \text{ mL h}^{-1}$ . Zusätzlich war eine Patienten-kontrollierte Analgesie über einen 4-mL-Bolus mit einer Sperrzeit von 20 min verfügbar. Patienten mit PDK wurden zweimal täglich durch den Akutschmerzdienst visitiert. Bei der ersten Visite wurde die epidurale Infusionslösung gegen eine Opioid-freie Lösung mit Ropivacain 0,2 % ausgetauscht. Die Höhe der sensomotorischen Blockade, Anzeichen einer neurologischen Beeinträchtigung oder Infektion sowie das Schmerzniveau der Patienten wurden im Rahmen der Visite des Akutschmerzdienstes dokumentiert. Bei unzureichender Schmerzkontrolle konnte die kontinuierliche Rate auf maximal  $10 \text{ mL h}^{-1}$  erhöht werden, sofern keine sensomotorischen Beeinträchtigungen auftraten. Zusätzlich erhielten die Patienten 1 g Metamizol bis zu viermal täglich.

Patienten ohne PDK erhielten ebenfalls 1 g Metamizol viermal täglich. Durch das Stationspersonal erfolgte zusätzlich die Titration von intravenösem Piritramid  $0,1\text{-}0,2 \text{ mg kg}^{-1}$  oder Morphin  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ , bis die orale Gabe von Metamizol und einem Opioid (Oxycodon / Naloxon  $10\text{-}40 \text{ mg d}^{-1}$ ) möglich war.

## **2.5. Datenerhebung**

Die prä-, intra- und postoperative Datenerhebung wurde in drei separaten Patientendokumentationsbögen (Case Report Form = CRF) erfasst. Parallel erfolgte die elektronische Dokumentation in einer Datenbank. Es wurden ausschließlich pseudonymisierte Daten erhoben. Neben demografischen Daten wurden präoperativ Vorerkrankungen, die vorbestehende Medikation, das präoperative Schmerzniveau sowie Ergebnisse des Leberfunktionstests LiMAX-Test dokumentiert.

Darüber hinaus wurden Hinweise auf Depression anhand der Cornell Depression Scale (CDS) [44] erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EQ-5D [45] bewertet. Zudem erfolgte die Messung des funktionellen Status‘ anhand des Barthel-Index [46] und der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) [47]. Die Datenvalidierung erfolgte kontinuierlich während der Studienphase sowie abschließend nach dem Ende des Patienteneinschlusses durch Studienärzte.

## **2.6. Erfassung der Schmerzqualität**

Die Schmerzerhebung erfolgte anhand der Numerischen Rating Skala (NRS). Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Messung der Schmerzintensität [48]. Patienten geben ihr Schmerzniveau auf einer Skala von 0 bis 10 an. Zur Erklärung diente die Erläuterung, dass 0 Schmerzfreiheit und 10 dem stärksten vorstellbaren Schmerz entspricht. Die Schmerzen wurden präoperativ einmalig, vom Tag der Operation bis zum 7. POD jeweils morgens und abends und nach dem 7. POD im Abstand von drei Tagen jeweils am Abend erhoben. Erfragt wurden neben dem aktuellen Schmerzniveau auch Einschränkungen bei der Mobilisation sowie die maximalen Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung.

Grundlage dieser Arbeit sind ausschließlich die mittels NRS in Ruhe und bei Mobilisation jeweils morgens und abends erhobenen Werte. Für die NRS konnte eine Überlegenheit gegenüber anderen Methoden der Schmerzerfassung gezeigt werden [49]. Dank einer geringen Fehlerquote und einfacher Handhabung ist sie das Instrument der Wahl zur Schmerzerhebung [50].

## **2.7. Primärer Endpunkt**

Primärer Endpunkt der vorliegenden Arbeit war die Inzidenz des interventionswürdigen Schmerzes (NRS  $\geq$  5) am ersten postoperativen Tag nach der Leberteilresektion.

## **2.8. Sekundärer Endpunkt**

Als sekundäre Endpunkte wurden betrachtet:

- a) Der höchste Grad der postoperativen Komplikationen gemäß der Klassifikation nach Clavien-Dindo, wobei Komplikationen des Grades I und II als Minor-, Grad III und IV als Major-Komplikationen gewertet wurden [51],
- b) die Krankenhausverweildauer in Tagen nach der Operation sowie
- c) das 1-Jahresüberleben.

## **2.9. Statistische Verfahren**

Für die Basischarakteristika sowie für intra- und postoperative Angaben erfolgten zunächst deskriptive Analysen. Für die Verteilung metrischer Variablen wurden der Median sowie die 25. und 75. Perzentile angegeben. Verteilungen kategorialer und ordinaler Variablen wurden als relative (%) und absolute (n) Häufigkeiten angegeben. Gruppenunterschiede wurden im Fall von metrischen Variablen mittels nicht-parametrischer Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) überprüft. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests, ordinale Variablen

mithilfe des Tests auf linearen Trend untersucht. Für Basischarakteristika wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (englisch: standardized mean difference, SMD) beider Gruppen berechnet.

### *Propensity-Score Matching*

Angesichts der in den Basischarakteristika gefundenen Unterschiede erfolgte ein 1:1 Propensity-Score Matching. Anhand des Propensity Scores, abgeleitet von einem multivariablen logistischen Regressionsmodell, wurde jedem Patienten der Interventionsgruppe (~mit PDK) ein Partner (match) der Kontrollgruppe (~ohne PDK) zugeteilt. Ziel war eine bessere Gruppenvergleichbarkeit, um den Behandlungseffekt abschätzen zu können. Mit dem Propensity Score konnte die individuelle Wahrscheinlichkeit der Zuteilung zur Interventionsgruppe errechnet werden. Als Resultat wurden zwei Gruppen betrachtet, die nach ihren Ausgangseigenschaften eine vergleichbare Wahrscheinlichkeit für eine Intervention hatten. Als Matching-Kriterien wurden demografische Daten und Eigenschaften gewählt, die als klinisch relevant für den postoperativen Verlauf gelten. Außerdem wurden auch diejenigen Größen verwendet, die ungleichmäßig zwischen den beiden Gruppen verteilt waren wie die Art der Operation. Letztlich wurden die folgenden Variablen im Matching-Model berücksichtigt: Geschlecht, präoperative Einnahme von Schmerzmitteln, präoperative Anzeichen für eine Depression gemäß der CDS sowie das Resektionsausmaß. Nach dem Matching ergab sich eine Gesamtpopulation von  $n = 110$  mit jeweils 55 Patienten in der PDK- und in der Nicht-PDK-Gruppe.

### *Tests für verbundene Stichproben*

Nach dem Matching erfolgte eine nochmalige Gruppenbetrachtung hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte, wobei die Gruppen nun als verbundene Stichproben betrachtet wurden. Gruppenunterschiede im Fall von metrischen Variablen wurden anhand des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben geprüft. Unterschiede kategorialer Variablen wurden mithilfe des McNemar-Tests getestet.

### *Regressionsanalysen*

Unterschiede in der Inzidenz von postoperativen Schmerzen  $\geq 5$  von POD 1-5 zwischen den gematchten Gruppen wurden unter Verwendung logistischer Regressionsmodelle mit gemischten Effekten mit wiederholten Messungen von NRS  $\geq 5$  bei POD 1-5 ermittelt. Die Odds ratios (OR) mit 95 % -Konfidenzintervallen (KI) und den entsprechenden P-Werten wurden berech-

net. Die Modelle wurden hinsichtlich des Geschlechts, des Alters, des Charlson's Komorbiditätsindex' (CKI), des präoperativen NRS, des chirurgischen Zugangs (offen versus laparoskopisch), der Zeit und des Interaktionsterms für die Zeit \* PDK ja / nein adjustiert. Die Mittelwertsunterschiede, der Regressionskoeffizient Beta (b) und das 95 % KI der NRS-Werte zwischen den Gruppen wurden als modellbasierte Post-hoc-Schätzungen aus linearen gemischten Modellen (Random Intercept-Modelle) mit wiederholten NRS-Messungen an POD 1-5 berechnet.

### *Überlebensanalyse*

Zur Ermittlung des 1-Jahresüberlebens für abhängige Daten wurden die Gruppenunterschiede mit einem Frailty-Modell untersucht und die Hazard ratios (HR) mit den zugehörigen 95 % KI berechnet.

Da es sich um eine Post-hoc-Subgruppenanalyse handelt, sind die durchgeführten Analysen nicht konfirmatorisch. Sämtliche Tests sind rein explorativer Natur und dienen lediglich der Generierung von Hypothesen. Deshalb erfolgte keine alpha-Adjustierung für multiples Testen. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Statistische Berechnungen wurden mit IBM© SPSS© Statistics Version 25 sowie mRStudio Software (The R Project for Statistical Computing, Version 3.4.1) ausgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 1. August 2009 bis zum 03. März 2016 wurden insgesamt 1255 Patienten auf eine mögliche Studienteilnahme gescreent. Hiervon konnten 281 Patienten eingeschlossen werden. Zwanzig Fälle wurden aufgrund von nachträglich aufgetretenen Ausschlusskriterien, dem Entzug der Patienteneinwilligung oder einem verschobenen OP-Termin ausgeschlossen. Es verblieben 261 Patienten im Studienkollektiv der PHYDELIO-Studie. Sechsfundfünfzig Patienten erhielten eine thorakale Periduralanästhesie. Die übrigen 205 Patienten wurden hinsichtlich ihres präoperativen Gerinnungsprofils untersucht. Beurteilt wurde, ob eine eingeschränkte Gerinnung eine Kontraindikation für eine PDK-Anlage darstellte. Diese Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen, da für dieses Kollektiv die Intervention von vornherein ausgeschlossen war. Insgesamt wurden fünf Fälle aufgrund der präoperativ eingeschränkten Gerinnung ausgeschlossen. Als Ausschlusskriterium galten Parameter außerhalb der folgenden Grenzwerte:

1.  $\text{INR} \geq 1,25$
2.  $\text{aPTT} > 40 \text{ s}$
3.  $\text{Thrombozyten} \leq 100/\text{nL}$

Von den fünf ausgeschlossenen wurden jeweils zwei Patienten aufgrund einer verlängerten INR beziehungsweise aPTT ausgeschlossen sowie ein weiterer Fall bei präoperativer Thrombozytopenie. Weiterhin wurden zwei Patienten mit fehlenden NRS-Werten am ersten postoperativen Tag ausgeschlossen, da hier der primäre Endpunkt nicht erhoben werden konnte.

Die folgenden Analysen beruhen deshalb auf einem Patientenkollektiv von  $N = 254$  Patienten. Die Zusammensetzung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Population wird in Abbildung 1 der Publikation [52] dargestellt.

### 3.2. Allgemeine Gruppencharakteristika

Der Altersmedian in der PDK-Gruppe lag bei 58 Jahren, in der Nicht-PDK-Gruppe bei 61 Jahren. Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihrer präoperativen Vorerkrankungen, was sich im Charlson's Komorbiditätsindex ( $p = 0,028$ ) sowie in der Aufnahmediagnose zeigte, bei der in der Nicht-PDK-Gruppe ein höherer Anteil maligner Grunderkrankungen vorlag. Außerdem unterschied sich das Ausmaß der Leberteilresektion signifikant zwischen den beiden Gruppen. In Anbetracht der in den Basischarakteristika gefundenen Gruppenunterschiede erfolgte ein 1:1 Propensity-Score Matching. Das Resultat einer 1:1 Matching-Kohorte mit  $N = 110$  Patienten diente als Grundlage der Endpunktanalysen. In der Matching-Kohorte konnte eine Vergleichbarkeit bei den Größen Diagnose, Depressivität gemäß CDS sowie Resektionsausmaß der beiden Gruppen erzielt werden. Weiterhin ungleich verteilt blieb die Anzahl laparoskopischer Eingriffe bei den beiden Gruppen. Ausgewählte allgemeine sowie intraoperative Charakteristika werden in Tabelle 1 beziehungsweise Tabelle 2 sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die 1:1 Matching-Kohorte dargestellt. Für die vollständige Beschreibung von allgemeinen und intraoperativen Charakteristika wird auf die Publikation verwiesen [52].

**Tabelle 1. Basischarakteristika der Gesamtkohorte und der 1:1 Matching-Kohorte.**

	Gesamtkohorte (N = 254)				1:1 Matching-Kohorte (N = 110)			
	PDK (n = 56)	Kein PDK (n = 198)	SMD	P-Wert	PDK (n = 55)	Kein PDK (n = 55)	SMD	P-Wert
Geschlecht, männl., n (%)	34 (60,7 %)	115 (58,1 %)	0,054	0,760†	33 (60,0 %)	34 (61,8 %)	0,037	> 0,999 <sub>1</sub>
weibl., n (%)	22 (39,3 %)	83 (41,9 %)			22 (40,0 %)	21 (38,2 %)		
<i>Diagnose, n (%)</i>								
benigne	11 (19,6 %)	15 (7,6 %)			11 (20,0 %)	5 (9,1 %)		
maligne	21 (37,5 %)	107 (54,0 %)	0,425	0,029†	20 (36,4 %)	26 (47,3 %)	0,337	0,118 <sub>2</sub>
Metastasen	19 (33,9 %)	63 (31,3 %)			19 (34,5 %)	19 (34,5 %)		
andere	5 (8,9 %)	14 (7,1 %)			5 (9,1%)	5 (9,1%)		
<i>Präoperative Schmerzen</i>								
Chronischer Schmerz, n (%)	2 (3,6 %)	13 (6,6 %)	0,137	0,533†	2 (3,6 %)	3 (5,5 %)		> 0,999 <sub>1</sub>

Analgetika, n (%)	5 (8,9 %)	23 (11,6 %)	0,089	0,639†	5 (9,1 %)	3 (5,5 %)	0,140	0,727 <sub>1</sub>
NRS präoperativ	0 (0; 2)	0 (0; 1)	0,087	0,276*	0 (0; 2)	0 (0; 1)		0,678 <sub>3</sub>
Cornell Depression Scale	3 (1; 5)	1 (0; 3)	0,418	< 0,001*	1 (0; 3)	1 (0; 3)	0,012	0,660 <sub>3</sub>

**Tabelle 1.** Basischarakteristika metrischer Größen werden als Median (25.; 75. Perzentile) angegeben, Häufigkeiten als n (%). P-Werte der Gesamtkohorte wurden errechnet anhand des Mann-Whitney-U-Tests \* 2-seitig, des Chi<sup>2</sup>-Tests † 2-seitig beziehungsweise durch den Test auf linearen Trend #. P-Werte der 1:1 Matching-Kohorte wurden errechnet anhand des McNemar-Tests<sub>1</sub>, des Vorzeichentests<sub>2</sub> beziehungsweise des Wilcoxon-Tests<sub>3</sub>. Angegeben ist zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (standardized mean difference, SMD) beider Kohorten. Fehlende Werte: NRS präoperativ: 22|254 bzw. 7|110; Cornell Depression Scale: 10|254.

SMD: Standardized mean difference NRS: Numerische Rating Skala.

### 3.3. Intraoperative Charakteristika

**Tabelle 2. Intraoperative Charakteristika der Gesamtkohorte und der 1:1 Matching-Kohorte.**

	Gesamtkohorte			1:1 Matching		
	PDK (n = 56)	Kein PDK (n = 198)	P-Wert	PDK (n = 55)	Kein PDK (n = 55)	P-Wert
OP-Dauer, min	246 (196; 347)	270 (209; 353)	0,404*	248 (195; 351)	215 (160; 280)	0,220 <sub>3</sub>
<i>Art der Operation, n (%)</i>						
< 2 Segmente	27 (48,2%)	36 (18,2%)	0,001†	27 (49,1%)	28 (50,9%)	> 0,999 <sub>2</sub>
Hemihепatektomie	21 (37,5%)	80 (40,4%)		20 (36,4%)	18 (32,7%)	
Erweiterte Hemihепatektomie	8 (14,3%)	82 (41,4%)		8 (14,5%)	9 (16,4%)	
Laparoskopische Resektion	14 (25,0%)	1 (0,5%)	< 0,001†	14 (25,5%)	1 (1,8%)	0,001 <sub>1</sub>
<i>Analgetika</i>						
Fentanyl, mg‡	0,49 (0,16)	0,59 (0,22)	< 0,001*	0,49 (0,16)	0,58 (0,23)	0,018 <sub>3</sub>
Piritramid, mg‡	1,6 (2,7)	5,7 (4,8)	< 0,001*	1,6 (2,8)	4,7 (4,0)	< 0,001 <sub>3</sub>
Metamizol, g‡	1,5 (0,8)	1,73 (0,7)	0,074*	1,5 (0,8)	1,7 (0,7)	0,380 <sub>3</sub>
Remifentanyl, n (%)	37 (66,1%)	150 (75,8%)	0,146†	37 (67,3%)	42 (76,4%)	0,383 <sub>1</sub>

Remifentanyl max., µg/kg/min‡	0,112 (0,104)	0,169 (0,126)	0,004*	0,114 (0,104)	0,168 (0,123)	0,016 <sub>3</sub>
-------------------------------	---------------	---------------	--------	---------------	---------------	--------------------

**Tabelle 2.** Die metrischen Größen intraoperativer Charakteristika werden als Median (25.; 75. Perzentile) beziehungsweise als Mittelwert (Standardabweichung ‡) angegeben, Häufigkeiten als n (%). P-Werte der Gesamtkohorte wurden errechnet anhand des Mann-Whitney-U-Tests \* 2-seitig, des Chi<sup>2</sup>-Tests † 2-seitig beziehungsweise durch den Test auf linearen Trend #. P-Werte der 1:1 Matching-Kohorte wurden errechnet anhand des McNemar-Tests<sub>1</sub>, des Vorzeichentests<sub>2</sub> beziehungsweise des Wilcoxon-Tests<sub>3</sub>. Fehlende Werte: Fentanyl 1|254; Piritramid 1|254; Metamizol 1|254.

### 3.4. Primäre Zielgröße: Inzidenz des interventionswürdigen Schmerzes am ersten postoperativen Tag

Die Inzidenz des interventionswürdigen Schmerzes am ersten postoperativen Tag betrug in der PDK-Gruppe 25,5 % (n = 14) und 60,0 % (n = 33) in der Gruppe ohne PDK (p < 0,001). Hinsichtlich des postoperativen Analgetikabedarfs zeigten die Patienten mit PDK einen geringeren Bedarf systemischer Opioide an POD 1 (Tabelle 3).

**Tabelle 3. Postoperative Charakteristika.**

	PDK (n = 55)	Kein PDK (n = 55)	P-Wert
<i>Postoperative Analgetika</i>			
Nicht-Opioide	48 (87,3%)	50 (90,9%)	0,754 <sub>1</sub>
Opioide	11 (20,0%)	47 (85,5%)	< 0,001 <sub>1</sub>
<i>Gastrointestinaltrakt</i>			
Erster Tag (POD)			
Peristaltik	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,562 <sub>3</sub>
Flatus	2 (1; 2)	2 (2; 3)	0,022 <sub>3</sub>
Stuhlgang	3 (2; 4)	4 (3; 5)	0,025 <sub>3</sub>
Flüssigkeiten	1 (0; 1)	1 (0; 1)	0,117 <sub>3</sub>
Joghurt/Suppe	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,172 <sub>3</sub>
Feste Nahrung	2 (1; 4)	3 (2; 3)	0,393 <sub>3</sub>
Gesamtanzahl postoperativer			
Komplikationen	3 (2; 4)	2 (1; 4)	0,258 <sub>3</sub>

Postoperative Komplikationen			> 0,999 <sub>1</sub>
minor, n (%)	44 (80,0%)	43 (78,2%)	
major, n (%)	11 (20,0%)	12 (21,8%)	
<i>Verweildauer</i>			
ITS, h	21 (20; 44)	23 (20; 60)	0,438 <sub>3</sub>
Krankenhaus, d	9 (8; 14)	12 (7; 15)	0,467 <sub>3</sub>
1-Jahresletalität, n (%)	5 (9,1%)	17 (30,9%)	0,031 <sub>4</sub>

**Tabelle 3.** Postoperative Charakteristika metrischer Größen werden als Median (25.; 75. Perzentile) angegeben, Häufigkeiten als n (%). P-Werte der 1:1 Matching-Kohorte wurden errechnet anhand des McNemar-Tests<sub>1</sub>, des Wilcoxon-Tests<sub>3</sub> beziehungsweise mithilfe eines Frailty-Modells<sub>4</sub>. Fehlende Werte: Flatus: 2|110; Stuhlgang 2|110; Joghurt/Suppe: 5|110; feste Nahrung: 1|110.

*POD: Postoperativer Tag; ITS: Intensivstation.*

Im gemischten Modell konnte gezeigt werden, dass Patienten mit PDK ein reduziertes Risiko haben, Schmerzen der Intensität  $NRS \geq 5$  zu erfahren. Dieser Effekt war unabhängig von Alter, Geschlecht, Charlson's Komorbiditätsindex, präoperativem NRS sowie dem operativen Zugang (offen versus laparoskopisch) und konstant über die Zeit ( $p = 0,019$ ). Im linearen gemischten Modell, in dem Schmerzen als kontinuierliches Outcome betrachtet wurden, konnte dieser Effekt bestätigt werden. Die gemischten Modelle für Schmerzen  $NRS \geq 5$  in Ruhe und bei Bewegung sowie Schmerzen als kontinuierliche Größe sind in Tabelle 4 beziehungsweise Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 4. Logistische Regression mit gemischten Effekten.**

Schmerzen $NRS \geq 5$ in Ruhe	OR	95 % KI	P-Wert
PDK	0,316	0,01 – 0,28	< 0,001
<b>Schmerzen <math>NRS \geq 5</math> bei Bewegung</b>			
PDK	0,090	0,03 – 0,29	< 0,001

**Tabelle 4** Gemischtes Modell für  $NRS \geq 5$  als abhängige Variable, adjustiert für Alter, Geschlecht, Charlson's Komorbiditätsindex, präoperativem NRS, operativen Zugang (offen versus laparoskopisch), Zeit und Interaktionsterm für die Zeit \* PDK ja / nein.

NRS: Numerische Rating Skala; OR: Odds Ratio; 95 % KI: Konfidenzintervall.

**Tabelle 5. Lineare Regression mit gemischten Effekten.**

Schmerzen NRS in Ruhe	Regressionskoeffizient b	95 % KI	P-Wert
PDK	-2,09	-2,75 – -1,43	< 0,001
Schmerzen NRS bei Bewegung			
PDK	-2,21	-3,03 – -1,40	< 0,001

**Tabelle 5** Gemischtes Modell für NRS als lineare abhängige Variable, adjustiert für Alter, Geschlecht, Charlson's Komorbiditätsindex, präoperativem NRS, operativen Zugang (offen versus laparoskopisch), Zeit und Interaktionsterm für die Zeit \* PDK ja / nein.

NRS: Numerische Rating Skala; 95 % KI: Konfidenzintervall.

Die Schmerzen beider Gruppen im zeitlichen Verlauf werden in der Abbildung 2 der Publikation [52] dargestellt. Ausgewählte postoperative Charakteristika werden in Tabelle 3 aufgelistet. Für die vollständige Beschreibung des postoperativen Verlaufs beider Gruppen sei auf die Publikation verwiesen [52].

### 3.5. Sekundäre Zielgrößen

#### 3.5.1. Postoperative Komplikationen

Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Weder die Gesamtanzahl der Komplikationen noch die Anzahl an Minor- und Major-Komplikationen im Sinne einer Dichotomisierung nach maximalem Clavien-Dindo-Grad unterschieden sich (Tabelle 3).

#### 3.5.2. Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer der PDK-Gruppe war im Median drei Tage kürzer als die der Nicht-PDK-Gruppe. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Tabelle 3).

### **3.5.3. 1-Jahresüberleben**

Im ersten Jahr nach der Operation verstarben 5 (9,1 %) Patienten der PDK-Gruppe und 17 (30,9 %) Patienten der Nicht-PDK-Gruppe. Anhand des Frailty-Modells zeigte sich für die PDK-Gruppe ein reduziertes Letalitätsrisiko nach einem Jahr postoperativ [HR 0,32 (95 % KI: 0,11-0,90);  $p = 0,031$ ].

## 4. Diskussion

### 4.1. Patientenkollektiv

#### 4.1.1. Prävalenz des PDK in der Leberchirurgie

Aufgrund der postoperativ zu erwartenden Gerinnungsbeeinträchtigung wird ein Periduralkatheter in der Leberchirurgie nach wie vor zurückhaltend eingesetzt. So findet sich in der Literatur eine umfassende Datenlage vor allem zum Einsatz des PDK bei Leberlebendspenden, bei denen präoperativ von einer intakten Gerinnungsfunktion auszugehen ist. Die Angaben zur Häufigkeit des Verfahrens liegen hier zwischen 39,7 % und 66 % [53,54]. Bei leberchirurgischen Eingriffen im Allgemeinen werden Raten von 5,3 % bei erweiterter Leberteilresektion und 76 % bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen angegeben [37,38]. In der untersuchten Kohorte erhielten 56 (22,0 %) Patienten einen PDK, hierunter waren 3 (5,4 %) für eine Leberlebendspende.

#### 4.1.2. Intraoperative Gruppenunterschiede

Flüssigkeits- und Volumenbedarf:

Intraoperativ zeigten die Patienten der PDK-Gruppe einen höheren Bedarf kristalloider Flüssigkeit bei einem geringeren Volumenersatz durch Kolloide ( $p = 0,002$  beziehungsweise  $p = 0,036$ ). Bereits frühere Arbeiten beschrieben einen gesteigerten intraoperativen Flüssigkeitsbedarf bei Patienten mit PDK zur Resektion kolorektaler Lebermetastasen, wobei der Volumenersatz durch Plasmaprodukte reduziert war [38]. Ursächlich mag hier die durch die Lokalanästhetika vermittelte Sympathikolyse sein. Konsekutiv kommt es zu einem relativen Überwiegen des Parasympathikus mit einer Vasodilatation auf der Höhe der blockierten Segmente, was zur Hypotonie führen kann, die häufig von einer Bradykardie begleitet wird, da bei einem thorakalen PDK die Blockade der kardialen *Nervi accelerantes* hinzukommt. Der zumeist transienten hämodynamischen Instabilität kann durch Flüssigkeits- und gegebenenfalls Vasopressoren- und/oder Katecholamintherapie begegnet werden [23].

### 4.2. Primäre Zielgröße: Inzidenz des interventionswürdigen Schmerzes am ersten postoperativen Tag

Bei 122 (48,0 %) von 254 Patienten der PHYDELIO-Studie wurde ein Schmerz von  $NRS \geq 5$  am ersten postoperativen Tag dokumentiert. Nach dem Matching verblieben 110 Patienten in der weiteren Analyse. Die Inzidenz des interventionswürdigen Schmerzes war in der PDK-

Gruppe im Vergleich zur Nicht-PDK-Gruppe signifikant geringer (25,5 % versus 60,0 %;  $p < 0,001$ ). Vorarbeiten nannten eine Inzidenz interventionswürdiger Schmerzen von 41,9 % und 74,2 % bei körperlicher Ruhe beziehungsweise bei Bewegung nach einer Leberlebenspende [53]. Zu beachten ist, dass in der genannten Kohorte 36,5 % der Patienten einen PDK erhielten, weshalb die zu erwartende Inzidenz ohne PDK höher einzuschätzen wäre. Dass bei einem Viertel der Patienten mit PDK der vorliegenden Arbeit interventionswürdige Schmerzen an POD 1 dokumentiert wurden, ist am ehesten Ausdruck des nach ausgedehnten Oberbaucheingriffen zu erwartenden hohen Schmerzniveaus [14]. Unabhängig von der erhobenen Modalität – in Ruhe, bei Bewegung – und der Tageszeit gaben Patienten mit PDK im Vergleich zu Patienten ohne PDK ein signifikant geringeres Schmerzniveau an. Weiterhin hatten die Patienten ohne PDK einen deutlich höheren Bedarf systemischer Opioiden. Zusammenfassend bietet der PDK eine der systemischen Analgetikagabe überlegene postoperative Schmerztherapie. Dennoch ist nach einer Leberteilresektion in der frühen postoperativen Phase von starken Schmerzen auszugehen, die gegebenenfalls eine Koanalgesie trotz des vorhandenen PDK erfordern können.

#### **4.3. Sekundäre Zielgröße: Postoperative Komplikationen**

Für die Patientengruppe mit PDK konnte kein positiver Effekt im Hinblick auf postoperative Komplikationen gezeigt werden. Weder im Sinne einer Reduktion der Anzahl noch hinsichtlich der Schwere der Komplikationen war ein Gruppenunterschied erkennbar. Eine mögliche Ursache hierfür mag die Methode zur Erfassung postoperativer Komplikationen sein: Diese wurden im Rahmen der PHYDELIO-Studie nur bis zum 7. POD dokumentiert. Schwerwiegendere, den Aufenthalt verlängernde Komplikationen wie beispielsweise Sepsis und zerebrovaskuläre Komplikationen traten in der Nicht-PDK-Gruppe möglicherweise vermehrt nach POD 7 auf, wurden jedoch in dieser Arbeit nicht abgebildet [55]. Dennoch stehen diese Ergebnisse teilweise im Gegensatz zu Erkenntnissen in der Literatur: Moraca et al. [56] zeigten in ihrer umfassenden Übersichtsarbeit geringere Raten an Pneumonien, eine um 50 % geringere Inzidenz von Lungenarterienembolien sowie eine Reduktion des akuten Nierenversagens und der kardialen Morbidität um 30 % bei Patienten mit PDK. Eine geringere Inzidenz pulmonaler Komplikationen bei PDK-Einsatz in der Leber- und Pankreaschirurgie konnten auch Amini et al. [37] an über 53.000 Patienten nachweisen. Die Gesamtanzahl postoperativer Komplikationen jedoch war, übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen, vergleichbar in der PDK- und Kontrollgruppe [37].

Wenn auch die Komplikationsrate nicht geringer war, so konnten anhand der vorliegenden Daten dennoch die positiven Auswirkungen eines PDK auf die gastrointestinale Funktion beschrieben werden: So zeigte sich in der PDK-Gruppe im Vergleich zur Nicht-PDK-Gruppe eine beschleunigte Wiederaufnahme der Darmtätigkeit. In der Literatur wurde dieser günstige Effekt vor allem nach großen bauchchirurgischen Eingriffen beschrieben: Liu et al. [57] wiesen nach kolorektalchirurgischen Eingriffen eine schnellere Wiederaufnahme der Darmmotilität bei PDK-Einsatz nach. Vergleichbare Ergebnisse zeigten die Studien von Mann und Marret [58,59]: Einer kürzeren Dauer der postoperativen Darmatonie steht eine vergleichbare Inzidenz nicht-gastrointestinaler Komplikationen gegenüber beziehungsweise ein vermehrtes Auftreten von Pruritus und Harnverhalt. Dabei gilt es zu erörtern, ob diese Nebenwirkungen des PDK wie Pruritus und Harnverhalt die genannten Vorteile hinsichtlich der Analgesie sowie der pulmonalen und gastrointestinalen Funktion aufheben. Fazakas et al. [60] mahnen auch bei den häufigeren der PDK-spezifischen Nebenwirkungen wie Hypotension (18-36 %) und Harnverhalt (5-30 %) zur Vorsicht, weil sie den Patientenkomfort beeinträchtigen und zu Mehrkosten führen können.

Bei leberchirurgischen Eingriffen ist eine besonders kritische Indikationsstellung gegenüber der PDK-Anlage hinsichtlich der Gefahr eines EDH geboten. Die angegebenen Inzidenzen des EDH variieren: Volk et al. [32] berichteten für Deutschland anhand einer nationalen Registerstudie eine Inzidenz von 1:6628. In den USA wird die Häufigkeit des Auftretens eines EDH mit 1:5401 bis 1:7200 angegeben [31,33]. Aufgrund der relativen Seltenheit dieser schwerwiegenden Komplikation lässt sich das genaue Risiko schwer abschätzen. Nach der SOP der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin wurde die Entscheidung für oder gegen einen PDK individuell, gemeinsam mit dem Patienten sowie in Rücksprache mit den Operateuren getroffen. Berücksichtigt wurden hierbei das präoperative Gerinnungsprofil, wobei ein Quick-Wert  $< 50$  % beziehungsweise eine INR  $\geq 1,4$  sowie eine partielle Thromboplastinzeit  $> 50$  s und Thrombozyten  $< 50.000$  als Richtwerte eine PDK-Anlage ausschlossen. Weiterhin wurde zur Wahl des Anästhesieverfahrens der Wert des präoperativen LiMAX-Tests einbezogen. Ab einem Wert von  $> 315 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$  war von einer ausreichenden postoperativen Leberfunktionskapazität auszugehen [42]. Zudem wurde das zu erwartende Resektionsausmaß bei der Entscheidung für oder gegen eine PDK-Anlage berücksichtigt. Unter den initial 56 Patienten der vorliegenden Studie erhielten 48,2 % eine Segmentresektion, 37,5 % eine Hemihepatektomie sowie 14,3 % eine erweiterte Hemihepatektomie, sodass der PDK-Einsatz nicht ausschließlich auf Segmentresektionen begrenzt war. Bei keinem der insgesamt 56 Patienten

traten schwerwiegende PDK-assoziierte Komplikationen auf, die einer Intervention bedürft hätten. Für belastbare Aussagen zur Sicherheit des Verfahrens bei leberchirurgischen Eingriffen bedarf es jedoch insbesondere angesichts der geringen Inzidenzen des EDH einer weitaus größeren Studienpopulation.

#### **4.4. Sekundäre Zielgröße: Krankenhausverweildauer**

Die Krankenhausverweildauer in der PDK-Gruppe war im Median drei Tage kürzer als in der Nicht-PDK-Gruppe, allerdings erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. Übereinstimmend berichteten Aloia et al. [61] in einer randomisiert-kontrollierten Studie an Patienten mit Operationen an Leber, Gallenblase oder Pankreas eine vergleichbare und ebenso nicht signifikant unterschiedliche Krankenhausverweildauer und Komplikationsrate bei Patienten mit und ohne PDK. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Marret et al. [59] in ihrer Metaanalyse kolorektal-chirurgischer Eingriffe: Trotz verbesserter Analgesie und kürzerer postoperativer Darmatonie zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Krankenhausverweildauer zwischen Patienten mit PDK und ohne PDK. Amini et al. [37] zeigten sogar eine längere Verweildauer in der PDK-Gruppe bei einer vergleichbaren Inzidenz postoperativer Komplikationen. Frühere Studien konnten jedoch belegen, dass Patienten mit PDK die Entlassungskriterien früher erfüllen [57]. Malenković et al. [62] konnten anhand eines randomisiert-kontrollierten Studienprotokolls den Nachweis eines kürzeren ITS-Aufenthalts für Patienten mit PDK erbringen. Der Einfluss des PDK auf die Krankenhausverweildauer wird in der Literatur gegenwärtig kontrovers diskutiert.

#### **4.5. Sekundäre Zielgröße: 1-Jahresüberleben**

Im 1:1 Matching zeigte sich ein Überlebensvorteil für die PDK-Gruppe bis zu einem Jahr postoperativ. Möglicherweise ist dieser Unterschied weniger auf die Intervention PDK als auf andere Faktoren wie die präoperative Komorbidität und das Ausmaß der Operation zurückzuführen. Angesichts der überwiegend malignen Grunderkrankung des vorliegenden Patientenkollektivs ist der Einfluss der relativ kurzzeitigen Intervention des PDK auf den langfristigen Endpunkt 1-Jahresüberleben schwer nachvollziehbar. Auch Carli et al. [63] argumentierten, dass der Outcome-Einfluss einer einzigen Intervention auf Morbidität und Letalität schwer nachvollziehbar sei. Andere Angaben in der Literatur berichten über eine Letalitätsreduktion von bis zu einem Drittel [28]. Zimmitti et al. [38] bestätigten den PDK als unabhängigen Prädiktor für ein von einem Rezidiv freies Überleben nach fünf Jahren bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, konnten jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben nachweisen. Dem

entgegen stehen die Erkenntnisse von Amini [37] und Ganapathy [64], die unabhängig voneinander keine Reduktion der Krankenhausletalität beziehungsweise der 30-Tagesletalität durch den PDK-Einsatz zeigen konnten. Zu beachten ist, dass die Dauer des Nachverfolgungszeitraums variiert, weshalb die Angaben in der Literatur zum Einfluss des PDK auf das Überleben uneinheitlich sind. Die zum Teil beschriebenen geringeren Komplikationsinzidenzen ließen eine Letalitätsreduktion erwarten. Da manche Studien jedoch nicht zwischen chirurgischer Disziplin und OP-Indikation unterscheiden, ist eine allgemeine Aussage zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Eine differenzierte Betrachtung nach der OP-Art und dem Ausmaß des Eingriffs ist in zukünftigen Studien notwendig. Das Gesamtüberleben von Tumorpatienten ist maßgeblich von der Progression der Grunderkrankung abhängig. So bleibt für diesen Parameter hinsichtlich der Auswahl einer Anästhesie mit oder ohne PDK eine statistische Aussage von eingeschränktem Wert.

#### **4.6. Limitationen**

Zunächst wurde nur eine Subgruppe der PHYDELIO-Studie betrachtet, da Patienten mit eingeschränkter präoperativer Gerinnungsfunktion sowie Fälle mit fehlenden Daten zum primären Endpunkt ausgeschlossen wurden. Im Rahmen der randomisiert-kontrollierten PHYDELIO-Studie waren Interventions- und Kontrollgruppe *a priori* definiert. Die Gruppeneinteilung dieser Arbeit orientierte sich am Einsatz des PDK. Infolgedessen wurden zwei Gruppen unterschiedlicher Größe mit heterogenen Basischarakteristika betrachtet. Das 1:1 Matching führte zwar zu einer besseren Vergleichbarkeit der Gruppen, damit verbunden war aber auch eine erhebliche Reduktion der Studienpopulation, sodass von ursprünglich 261 nur 110 Fälle betrachtet wurden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit ist hierdurch eingeschränkt. Weiterhin lag der Anteil laparoskopischer Eingriffe auch nach dem Matching in der PDK-Gruppe höher als in der Gruppe ohne PDK. Anhand der Regressionsanalysen konnte jedoch gezeigt werden, dass der Effekt des PDK auf die Schmerzkontrolle unabhängig vom chirurgischen Zugang war. Übereinstimmend berichtete eine internationale Registerstudie ein vergleichbares Schmerzniveau nach offen-chirurgischer und laparoskopischer Kolonresektion [65]. Die Untersuchung des interventionswürdigen Schmerzes war rein explorativer Natur. Um die Ergebnisse zu bestätigen, bedarf es weiterer prospektiver Studien.

Stärken der vorliegenden Arbeit sind die hohe Konsistenz der Schmerzerfassung am ersten postoperativen Tag sowie die Homogenität des Patientenkollektives hinsichtlich des chirurgischen Traumas. Da ausschließlich Patienten nach einer Leberteilresektion untersucht wurden,

war das zu erwartende Schmerzniveau in beiden Gruppen vergleichbar. Unter diesen Voraussetzungen war eine Einschätzung des Therapieeffektes des PDK möglich. Nach aktuellem Kenntnisstand handelt es sich bei den vorliegenden Daten um die erste 1:1-Kohorte, die sowohl Segment- als auch erweiterte Resektionen umfasst. Vorherige Studien, die den Effekt des PDK in der Leberchirurgie untersucht haben, schlossen oftmals erweiterte Resektionen aus oder aber untersuchten ausschließlich Leberlebendspender. Die Ergebnisse waren folglich nur eingeschränkt auf andere Patientenkollektive übertragbar. Die hier untersuchte Kohorte umfasste lediglich vier (3,6 %) Leberlebendspender, sodass eine Überrepräsentation dieser Patientengruppe auszuschließen ist.

#### **4.7. Klinische Implikationen**

Für die klinische Routine bleibt letztlich festzuhalten, dass der Prozess der Risikoevaluation zur Entscheidung für oder gegen eine PDK-Anlage aktuell unbefriedigend ist. Entscheidend ist die interdisziplinäre Abstimmung präoperativ, die zwingend eine umfassende Gerinnungsevaluation sowie eine Einschätzung zum zu erwartenden Resektionsausmaß seitens der Operateure beinhalten sollte. Liegen keine Gegenanzeigen vor, so birgt der PDK in der Leberchirurgie vergleichbare Vorteile und Risiken wie auch bei anderen großen abdominal-chirurgischen Eingriffen. Angesichts der Tatsache, dass die INR-Werte bei mehr als der Hälfte der Patienten über 1,25 bis POD 2 in beiden Gruppen erhöht waren, bestand ein erhebliches Risiko für anhaltende Blutungen, falls der Katheter versehentlich entfernt wurde. Da der Nutzen des PDK in Bezug auf die Schmerzkontrolle ab POD 3 weniger ausgeprägt war und das Infektionsrisiko nach POD 4 zunimmt [66], sollten die Katheter bis zum 4. Tag nach der Operation entfernt werden.

#### **4.8. Fazit und Ausblick**

Die Patientenzahlen in der Leberchirurgie werden in den kommenden Jahren steigen. Umso wichtiger sind Daten zum perioperativen Management und zum postoperativen Verlauf dieser Patientengruppe. Der Einsatz des PDK bietet Vorzüge, doch fehlen belastbare Daten zur Sicherheit des Verfahrens im Bereich der Leberchirurgie. In Anbetracht der niedrigen Inzidenz schwerwiegender Komplikationen sind für die Zukunft neben multizentrischen, prospektiven und randomisierten Studien auch Metaanalysen eine Möglichkeit, um eine bessere Evidenz zu generieren.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Broschüre "Krebs in Deutschland 2013/2014" (2013/14). Robert Koch Institut
2. Dimitroulis D, Tsaparas P, Valsami S, Mantas D, Spartalis E, Markakis C, Kouraklis G (2014) Indications, limitations and maneuvers to enable extended hepatectomy: current trends. *World J Gastroenterol* 20 (24):7887-7893. doi:10.3748/wjg.v20.i24.7887
3. Heiken JP (2007) Distinguishing benign from malignant liver tumours. *Cancer Imaging* 7 Spec No A:S1-14. doi:10.1102/1470-7330.2007.9084
4. Herz S, Puhl G, Spies C, Jorres D, Neuhaus P, von Heymann C (2011) [Perioperative anesthesia management of extended partial liver resection. Pathophysiology of hepatic diseases and functional signs of hepatic failure]. *Der Anaesthesist* 60 (2):103-117. doi:10.1007/s00101-011-1852-9
5. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J (1994) Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 79 (6):1165-1177
6. Mise Y, Sakamoto Y, Ishizawa T, Kaneko J, Aoki T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N (2013) A worldwide survey of the current daily practice in liver surgery. *Liver Cancer* 2 (1):55-66. doi:10.1159/000346225
7. van Bree SH, Vlug MS, Bemelman WA, Hollmann MW, Ubbink DT, Zwinderman AH, de Jonge WJ, Snoek SA, Bolhuis K, van der Zanden E, The FO, Bennink RJ, Boeckxstaens GE (2011) Faster recovery of gastrointestinal transit after laparoscopy and fast-track care in patients undergoing colonic surgery. *Gastroenterology* 141 (3):872-880 e871-874. doi:10.1053/j.gastro.2011.05.034
8. Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N, Zurich Fast Track Study G (2009) A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology* 136 (3):842-847. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.030
9. Wu SJ, Xiong XZ, Lu J, Cheng Y, Lin YX, Zhou RX, Cheng NS (2015) Fast-Track Programs for Liver Surgery: A Meta-Analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 19 (9):1640-1652. doi:10.1007/s11605-015-2879-z
10. Bonica JJ (1979) The need of a taxonomy. *Pain* 6 (3):247-248
11. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, Gramke HF, Marcus MA (2008) The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *European journal of anaesthesiology* 25 (4):267-274. doi:10.1017/S0265021507003031

12. Couceiro TC, Valenca MM, Lima LC, de Menezes TC, Raposo MC (2009) Prevalence and influence of gender, age, and type of surgery on postoperative pain. *Rev Bras Anesthesiol* 59 (3):314-320
13. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F (2009) Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 111 (3):657-677. doi:10.1097/ALN.0b013e3181aae87a
14. Janssen KJ, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonsel GJ, Moons KG, Vergouwe Y (2008) The risk of severe postoperative pain: modification and validation of a clinical prediction rule. *Anesthesia and analgesia* 107 (4):1330-1339. doi:10.1213/ane.0b013e31818227da
15. Maroney CL, Litke A, Fischberg D, Moore C, Morrison RS (2004) Acceptability of severe pain among hospitalized adults. *Journal of palliative medicine* 7 (3):443-450. doi:10.1089/1096621041349563
16. Schmerztherapie. DIVf (2009) S-3 Leitlinie, Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen.
17. Sadurni M, Beltran de Heredia S, Dursteler C, Perez-Ramos A, Langohr K, Escolano F, Puig MM (2013) Epidural vs. intravenous fentanyl during colorectal surgery using a double-blind, double-dummy design. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 57 (9):1103-1110. doi:10.1111/aas.12118
18. Kretz F-J, Schäffer J (2006) *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
19. Monsel A, Salvat-Toussaint A, Durand P, Haas V, Baujard C, Rouleau P, El Aouadi S, Benhamou D, Asehnoune K (2007) The transesophageal Doppler and hemodynamic effects of epidural anesthesia in infants anesthetized with sevoflurane and sufentanil. *Anesth Analg* 105 (1):46-50. doi:10.1213/01.ane.0000265554.76665.92
20. Saada M, Catoire P, Bonnet F, Delaunay L, Gormezano G, Macquin-Mavier I, Brun P (1992) Effect of thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia on segmental wall motion assessed by transesophageal echocardiography. *Anesthesia and analgesia* 75 (3):329-335
21. Jahn UR, Waurick R, Van Aken H, Hinder F, Booke M, Bone HG, Schmidt C, Meyer J (2001) Thoracic, but not lumbar, epidural anesthesia improves cardiopulmonary function in ovine pulmonary embolism. *Anesthesia and analgesia* 93 (6):1460-1465, table of contents
22. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM (2008) Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive

- patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 101 (6):832-840. doi:10.1093/bja/aen300
- 23.** Goldmann A, Hoehne C, Fritz GA, Unger J, Ahlers O, Nachtigall I, Boemke W (2008) Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Med Sci Monit* 14 (9):CR445-452
- 24.** Jorgensen H, Wetterslev J, Moynihan S, Dahl JB (2000) Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* (4):CD001893. doi:10.1002/14651858.CD001893
- 25.** Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S, Serra E, Milevoj M, Ori C (2008) Epidural anesthesia and analgesia in liver resection and living donor hepatectomy. *Transplantation proceedings* 40 (4):1165-1168. doi:10.1016/j.transproceed.2008.03.108
- 26.** Jakobsen CJ (2015) High Thoracic Epidural in Cardiac Anesthesia: A Review. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 19 (1):38-48. doi:10.1177/1089253214548764
- 27.** Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP, Passier MP, Kalkman CJ, van der Heijden GJ, Bax L (2011) Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology* 114 (2):271-282. doi:10.1097/ALN.0b013e318201d300
- 28.** Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Bmj* 321 (7275):1493
- 29.** Moen V, Dahlgren N, Irestedt L (2004) Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 101 (4):950-959
- 30.** Turnbull DK, Shepherd DB (2003) Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 91 (5):718-729
- 31.** Rosero EB, Joshi GP (2016) Nationwide incidence of serious complications of epidural analgesia in the United States. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 60 (6):810-820. doi:10.1111/aas.12702
- 32.** Volk T, Wolf A, Van Aken H, Burkle H, Wiebalck A, Steinfeldt T (2012) Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia. *European journal of anaesthesiology* 29 (4):170-176. doi:10.1097/EJA.0b013e3283504fec
- 33.** Ehrenfeld JM, Agarwal AK, Henneman JP, Sandberg WS (2013) Estimating the incidence of suspected epidural hematoma and the hidden imaging cost of epidural catheterization: a

retrospective review of 43,200 cases. *Regional anesthesia and pain medicine* 38 (5):409-414.  
doi:10.1097/AAP.0b013e31829ecfa6

**34.** Kessler P (2011) Update neuraxial anesthesia and analgesia - less benefit, more risk? *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2011

**35.** Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, European Society of A (2010) Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *European journal of anaesthesiology* 27 (12):999-1015.  
doi:10.1097/EJA.0b013e32833f6f6f

**36.** Waurick K. RH, Van Aken H., Kessler P., Gogarten W., Volk T. (2014) Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und Thromboembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation. AWMF online

**37.** Amini N, Kim Y, Hyder O, Spolverato G, Wu CL, Page AJ, Pawlik TM (2015) A nationwide analysis of the use and outcomes of perioperative epidural analgesia in patients undergoing hepatic and pancreatic surgery. *American journal of surgery* 210 (3):483-491.  
doi:10.1016/j.amjsurg.2015.04.009

**38.** Zimmitti G, Soliz J, Aloia TA, Gottumukkala V, Cata JP, Tzeng CW, Vauthey JN (2016) Positive Impact of Epidural Analgesia on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology* 23 (3):1003-1011.  
doi:10.1245/s10434-015-4933-1

**39.** Spies C, Knaak C, Mertens M, Brockhaus W.R, Shadenok A, Wiebach J, Kunzmann K, Feldheiser A, Pratschke J, Mueller O, Kipping V, Fabian M, Abels W, Borchers F, Akyüz L, Ely EW, Wernecke KD, Menon DK, Piper SK (2020) Physostigmine for Prevention of Postoperative Delirium and Long-Term Cognitive Dysfunction in Liver Surgery - A double-blinded randomized controlled trial. *European journal of anaesthesiology* Under review

**40.** EU Clinical Trials Register (2008) Perioperative physostigmine prophylaxis for liver resection patients at risk for delirium and postoperative cognitive dysfunction. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007237-47/DE>. Accessed 16.01.2016

**41.** BioMed Central ISRCTN registry. <http://www.isrctn.com/ISRCTN18978802>. Accessed 16.02.2016

**42.** Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P (2010) The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery.

HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 12 (2):139-146. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00151.x

**43.** Chung F, Chan VW, Ong D (1995) A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 7 (6):500-506. doi:10.1016/0952-8180(95)00130-a

**44.** Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA (1988) Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 23 (3):271-284. doi:10.1016/0006-3223(88)90038-8

**45.** Yfantopoulos JN, Chantzaras AE (2017) Validation and comparison of the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments in Greece. *Eur J Health Econ* 18 (4):519-531. doi:10.1007/s10198-016-0807-0

**46.** Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal* 14:61-65

**47.** Bottari CL, Dassa C, Rainville CM, Dutil E (2010) The IADL profile: development, content validity, intra- and interrater agreement. *Can J Occup Ther* 77 (2):90-100. doi:10.2182/cjot.2010.77.2.5

**48.** Eriksson K, Wikstrom L, Arestedt K, Fridlund B, Brostrom A (2014) Numeric rating scale: patients' perceptions of its use in postoperative pain assessments. *Applied nursing research : ANR* 27 (1):41-46. doi:10.1016/j.apnr.2013.10.006

**49.** Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA (1978) Studies with pain rating scales. *Annals of the rheumatic diseases* 37 (4):378-381

**50.** Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B (2003) Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 98 (6):1415-1421

**51.** Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240 (2):205-213

**52.** Knaak C, Spies C, Schneider A, Jara M, Vorderwülbecke G, Kuhlmann AD, von Haefen C, Lachmann G, Schulte E (2020) Epidural Anesthesia in Liver Surgery-A Propensity Score-Matched Analysis. *Pain Med.* doi:10.1093/pm/pnaa130

**53.** Holtzman S, Clarke HA, McCluskey SA, Turcotte K, Grant D, Katz J (2014) Acute and chronic postsurgical pain after living liver donation: Incidence and predictors. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 20 (11):1336-1346. doi:10.1002/lt.23949

- 54.** Bonnet A, Lavand'homme P, France MN, Reding R, De Kock M (2012) [Postoperative pain trajectories to identify risk of chronic postsurgical pain in living donors for liver transplantation]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 31 (12):945-949. doi:10.1016/j.annfar.2012.09.011
- 55.** Thompson JS, Baxter BT, Allison JG, Johnson FE, Lee KK, Park WY (2003) Temporal patterns of postoperative complications. *Arch Surg* 138 (6):596-602; discussion 602-593. doi:10.1001/archsurg.138.6.596
- 56.** Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC (2003) The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg* 238 (5):663-673. doi:10.1097/01.sla.0000094300.36689.ad
- 57.** Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS, Feinglass NG, Metzger PP, Fulmer JT, Smith SL (1995) Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 83 (4):757-765
- 58.** Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, Domergue J, Millat B, Colson P (2000) Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 92 (2):433-441
- 59.** Marret E, Remy C, Bonnet F, Postoperative Pain Forum G (2007) Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *The British journal of surgery* 94 (6):665-673. doi:10.1002/bjs.5825
- 60.** Fazakas J, Toth S, Fule B, Smudla A, Mandli T, Radnai M, Doros A, Nemes B, Kobori L (2008) Epidural anesthesia? No of course. *Transplantation proceedings* 40 (4):1216-1217. doi:10.1016/j.transproceed.2008.03.109
- 61.** Aloia TA, Kim BJ, Segraves-Chun YS, Cata JP, Truty MJ, Shi Q, Holmes A, Soliz JM, Popat KU, Rahlfs TF, Lee JE, Wang XS, Morris JS, Gottumukkala VNR, Vauthey JN (2017) A Randomized Controlled Trial of Postoperative Thoracic Epidural Analgesia Versus Intravenous Patient-controlled Analgesia After Major Hepatopancreatobiliary Surgery. *Ann Surg* 266 (3):545-554. doi:10.1097/SLA.0000000000002386
- 62.** Malenkovic V, Zoric S, Randelovic T (2003) [Advantage of combined spinal, epidural and general anesthesia in comparison to general anesthesia in abdominal surgery]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 131 (5-6):232-237
- 63.** Carli F, Kehlet H, Baldini G, Steel A, McRae K, Slinger P, Hemmerling T, Salinas F, Neal JM (2011) Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Regional anesthesia and pain medicine* 36 (1):63-72. doi:10.1097/AAP.0b013e31820307f7

- 64.** Ganapathy S, McCartney CJ, Beattie WS, Chan VW (2003) Best evidence in anesthetic practice: prevention: epidural anesthesia and analgesia does not reduce 30-day all-cause mortality and major morbidity after abdominal surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 50 (2):143-146. doi:10.1007/BF03017846
- 65.** Allvin R, Rawal N, Johanson E, Backstrom R (2016) Open versus Laparoscopic Surgery: Does the Surgical Technique Influence Pain Outcome? Results from an International Registry. *Pain research and treatment* 2016:4087325. doi:10.1155/2016/4087325
- 66.** Bomberg H, Bayer I, Wagenpfeil S, Kessler P, Wulf H, Standl T, Gottschalk A, Doffert J, Hering W, Birnbaum J, Spies C, Kutter B, Winkelmann J, Liebl-Biereige S, Meissner W, Vicent O, Koch T, Sessler DI, Volk T, Raddatz A (2018) Prolonged Catheter Use and Infection in Regional Anesthesia: A Retrospective Registry Analysis. *Anesthesiology* 128 (4):764-773. doi:10.1097/ALN.0000000000002105

## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Cornelia Knaak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss der Periduralanästhesie auf das postoperative Outcome nach Leberteilresektion (englisch: Epidural Anesthesia in Liver Surgery – A propensity-Score matched Analysis) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und den Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

### **Anteilerklärung der erfolgten Publikation**

Cornelia Knaak hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

**Knaak C\***, Spies C, Schneider A, Jara M, Vorderwülbecke G, Kuhlmann AD, von Haefen C, Lachmann G, Schulte E. Epidural Anesthesia in Liver Surgery—A Propensity-Score Matched Analysis. Pain Medicine. 2020.

(\*Erstautorenschaft, Impact factor = 2,758)

Beitrag im Einzelnen: Konzeption der Fragestellung, Durchführung der Datenerhebung, -analyse und Interpretation der Daten, Anfertigen des Manuskriptes einschließlich Erstellen der Grafiken 1 und 2 sowie der Tabellen 1-5, Erstellen des Abstracts für die Posterpräsentation Deutscher Anästhesiecongress (DAC) 2019, Schreiben des Manuskriptes und wissenschaftliche Diskussion.

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

**Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)**

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"ANESTHESIOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 31 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANESTHESIOLOGY	28,995	6.424	0.027500
2	BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA	21,180	6.199	0.024580
3	PAIN	38,312	6.029	0.039070
4	ANAESTHESIA	10,389	5.879	0.010240
5	REGIONAL ANESTHESIA AND PAIN MEDICINE	4,948	5.113	0.005700
6	EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY	4,150	4.140	0.005240
7	JOURNAL OF CLINICAL ANESTHESIA	4,401	3.542	0.006690
8	ANESTHESIA AND ANALGESIA	26,123	3.489	0.022840
9	Canadian Journal of Anesthesia-Journal canadien d anesthesie	5,631	3.374	0.005360
10	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	7,263	3.188	0.011070
11	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,495	2.957	0.001710
12	Pain Physician	4,377	2.942	0.007300
13	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,940	2.893	0.009670
14	Minerva Anestesiologica	2,851	2.840	0.003960
15	PAIN MEDICINE	6,988	2.758	0.013020
16	Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine	509	2.734	0.001410
17	Pain Practice	2,422	2.486	0.004520
18	ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA	6,937	2.228	0.006790
19	JOURNAL OF CLINICAL MONITORING AND COMPUTING	1,810	2.179	0.002700

**Druckexemplar der erfolgten Publikation**

Knaak C, Spies C, Schneider A, Jara M, Vorderwülbecke G, Kuhlmann AD, von Haefen C, Lachmann G, Schulte E. Epidural Anesthesia in Liver Surgery—A Propensity-Score Matched Analysis. *Pain Medicine*. 2020.

<https://doi.org/10.1093/pm/pnaa130>























## **Curriculum Vitae**

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



## Publikationsliste

### Originalarbeiten

**Knaak C**, Schuster FS, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, Beutel G, Schenk T, La Rosee P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Lachmann G (2020) Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Critical care medicine* 48 (11):e1137-e1146. doi:10.1097/CCM.0000000000004581

**Impact factor: 7,414**

**Knaak C**, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, Balzer F, La Rosée P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Lachmann G (2020) Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*. 24;24(1):244. doi:10.1186/s13054-020-02941-3.

**Impact factor: 6,407**

Lachmann G\*, **Knaak C\***, Vorderwülbecke G, La Rosee P, Balzer F, Schenk T, Schuster FS, Nyvlt P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Spies C (2020) Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Critical care medicine* 48 (4):459-465. doi:10.1097/CCM.0000000000004131

**Impact factor: 7,414**

**Knaak C**, Spies C, Schneider A, Jara M, Vorderwülbecke G, Kuhlmann AD, von Haefen C, Lachmann G, Schulte E (2020) Epidural Anesthesia in Liver Surgery – A Propensity-Score Matched Analysis. *Pain Medicine*. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa130>

**Impact factor: 2,758**

**Knaak C**, Schuster FS, Spies C, Vorderwülbecke G, Nyvlt P, Schenk T, Balzer F, La Rosee P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Lachmann G (2019) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients. *Shock*. doi:10.1097/SHK.0000000000001454

**Impact factor: 2,960**

**Knaak C**, Kant IM, Lammers-Lietz F, Spies C, Witkamp TD, Winterer G, Lachmann G, de Bresser J (2021) The association between intraoperative hyperglycemia and cerebrovascular markers. *Int J Med Sci* 18 (6):1332-1338. doi:10.7150/ijms.51364

**Impact factor: 2,523**

**Knaak C**, Vorderwülbecke G, Spies C, Piper SK, Hadzidiakos D, Borchers F, Brockhaus WR, Radtke FM, Lachmann G (2019) C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 63 (10):1282-1289. doi:10.1111/aas.13441

**Impact factor: 2,050**

**Knaak C**, Wollersheim T, Morgeli R, Spies C, Vorderwülbecke G, Windmann V, Kuenz S, Kurpanik M, Lachmann G (2019) Risk Factors of Intraoperative Dysglycemia in Elderly Surgical Patients. *Int J Med Sci* 16 (5):665-674. doi:10.7150/ijms.32971

**Impact factor: 2,523**

**Knaak C\***, Brockhaus WR\*, Spies C, Borchers F, Piper SK, Radtke FM, Lachmann G (2020) Presurgical cognitive impairment is associated with postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Minerva anesthesiologica* 86 (4):394-403. doi:10.23736/S0375-9393.20.13903-8

**Impact factor: 2,498**

Spies CD, **Knaak C**, Mertens M, Brockhaus WR, Shadenok A, Wiebach J, Kunzmann K, Feldheiser A, Pratschke J, Muller O, Kipping V, Fabian M, Abels W, Borchers F, Akyuz L, Ely EW, Wernecke KD, Menon DK, Piper SK (2021) Physostigmine for prevention of postoperative delirium and long-term cognitive dysfunction in liver surgery: A double-blinded randomised controlled trial. *European journal of anaesthesiology*. doi:10.1097/EJA.0000000000001456

**Impact factor: 4,500**

Windmann V, Spies C, **Knaak C**, Wollersheim T, Piper SK, Vorderwülbecke G, Kurpanik M, Kuenz S, Lachmann G, Consortium B (2019) Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium. *Minerva anesthesiologica*. doi:10.23736/S0375-9393.19.13748-0

**Impact factor: 2,498**

\* geteilte Erstautorenschaft

### **Fallbericht**

Lachmann G, **Knaak C**, La Rosee P, Spies C, Nyvlt P, Oberender C, Sander LE, Suttorp N, Muller-Redetzky H (2019) [Hemophagocytic lymphohistiocytosis in unspecific virus infection]. *Der Anaesthesist* 68 (9):626-632. doi:10.1007/s00101-019-00634-3

**Impact factor: 1,025**

### **Review**

Lachmann G, **Knaak C**, von Haefen C, Paeschke N, Meisel C, Nyvlt P, Schuster FS, Piper SK, Kruppa J, Vorderwulbecke G, Balzer F, La Rosee P, Schenk T, Unterwalder N, Kolsch U, Lachmann N, Akyuz L, Brunkhorst FM, Volk HD, Keh D, Spies C (2019) Diagnostic biomarkers for adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients (HEMICU): a prospective observational study protocol. *BMJ Open* 9 (10):e032695. doi:10.1136/bmjopen-2019-032695

**Impact factor: 2,496**

Borchers F, **Knaak C**, Piper SK, Spies C (2019) [Recommendations for the Detection and Specification of Perioperative Neurocognitive Disorders]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 54 (11-12):652-667. doi:10.1055/a-0853-3060

**Impact factor: 0,531**

Yurek F, Olbert M, Muller-Werdan U, Held H, **Knaak C**, Hermes C, Dubb R, Kaltwasser A, Monke S, Spies C (2019) [Perioperative Neurocognitive Disorders - Postoperative Prevention Strategies]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 54 (11-12):669-683. doi:10.1055/a-0853-3116

**Impact factor: 0,531**

## **Kongressbeiträge – Vortrag**

**Knaak C**, Brockhaus WR, Spies C, Borchers F, Piper SK, Radtke FM, Lachmann G. Der Einfluss präoperativer kognitiver Einschränkungen auf das postoperative Delir und die postoperative kognitive Dysfunction. Wissenschaftlicher Vortragswettbewerb Deutscher Anästhesiecongress (DAC) 2019, Leipzig. 2. Preis

## **Kongressbeiträge – Poster**

**Knaak, C**, Spies, C, Schneider, A, Jara, M., Vorderwülbecke G, Kuhlmann AD, von Haefen, C, Lachmann, G, Schulte, E. Einfluss der Periduralanästhesie auf das postoperative Outcome nach Leberteilresektion. Deutscher Anästhesiecongress (DAC) 2019, Leipzig.

**Knaak C**, Vorderwülbecke G, Spies C, Piper SK, Hadzidiakos D, Borchers F, Brockhaus WR, Radtke FM, Lachmann G (2019) C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder. Annual American Delirium Society (ADS) Conference 2019, Boston.

**Knaak C**, Schuster FS, Spies C, Vorderwülbecke G, Nyvlt P, Schenk T, Balzer F, La Rosee P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Lachmann G. Hämophagozytische Lymphohistiozytose bei Intensivpatienten. 19. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) 2019, Hamburg.

## **Danksagung**

Ein erster und besonderer Dank richtet sich an meine Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia D. Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité (CCM, CVK). Ihr danke ich für die Überlassung des Themas und die vielfältige Anregung durch Ideen bei Fragestellungen jeglicher Hinsicht. Dankbar bin ich für die mir gebotene Möglichkeit zur Mitarbeit an weiteren wissenschaftlichen Projekten sowie für das in mich gesetzte Vertrauen.

Im Besonderen danke ich Frau Dr. med. Erika Schulte für ihre fachkundige und intensive Betreuung, alle wertvollen Beiträge und konstruktiven inhaltlichen Diskussionen. Ihre Beharrlichkeit und konsequente, kritische und stets motivierende Unterstützung haben entscheidend zur Fertigstellung der Dissertation beigetragen.

Ebenso danke ich Alice Schneider für die Beratung und kompetente Hilfestellung bei den statistischen Analysen.

Dem Studienteam der PHYDELIO-Studie danke ich für die kooperative und kollegiale Zusammenarbeit sowie allen Patientinnen und Patienten, die durch ihre Bereitschaft, Zeit und Geduld unsere Studie ermöglicht haben.

Allen Kolleginnen und Kollegen gebührt mein Dank für Momente der Freude und des Humors am Arbeitsplatz.

Vor allem danke ich meiner Familie für den dauerhaften Rückhalt und verständnisvollen Zuspruch. Ohne Euch wäre dies nicht möglich gewesen.