

**EINFLUSSFAKTOREN DER
MORBIDITÄT UND MORTALITÄT
NACH LEBERTEILRESEKTIONEN**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der
Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität
Jena**

von Jana Feustel

geboren am 08.09.1994 in Schweinfurt

Gutachter

- 1. apl. Prof. Dr. Falk Rauchfuß, Jena**
- 2. PD Dr. Falko Schwarz, Jena**
- 3. Prof. Dr. Matthias Steinert, Leipzig**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.11.2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1. ZUSAMMENFASSUNG	3
2. EINLEITUNG: EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	5
2. 1. Historie der Leberchirurgie.....	5
2. 2. Funktionelle Anatomie der Leber	6
2. 3. Indikation zur Resektion.....	8
2. 4. Operative Techniken	9
2. 5. Risiken des chirurgischen Eingriffs	10
2. 6. Etablierte Scoring-Systeme.....	10
2.6.1. Charlson-Comorbidity-Index	11
2.6.2. Child-Pugh-Score	12
2.6.3. MELD-Score	13
2.6.4. ASA-Score	14
2.6.5. Clavien-Dindo-Score.....	15
3. ZIELE DER ARBEIT	16
4. METHODIK UND DATENAUSWERTUNG	17
4.1. Patientenkollektiv.....	17
4.2. Strukturierung der Datenauswertung	17
4.2.1. Indikationsstellung	18
4.2.2. Scoring Systeme	19
4.2.3. Art der Resektion.....	19
4.2.4. Art der Gefäßresektion	20
4.2.5. Postoperative Morbidität	20
4.2.6. Revision.....	23
4.3. Statistische Auswertung und Methodik	23
5. ERGEBNISSE	28
5.1. Patienteneigenschaften	28
5.2. Indikation des Eingriffes	30
5.3. Komorbidität der Patienten	33
5.4. Präoperatives Labor.....	34
5.5. OP-Daten.....	36
5.6 Postoperativer Verlauf.....	38

5.7. Einflussfaktoren der postoperativen Morbidität	45
5.8. Einflussfaktoren der postoperativen Mortalität	47
5.8.1. 30-Tage-Mortalität	48
5.8.2. Stationäre Mortalität.....	51
6. DISKUSSION	53
6.1. Einführung und Zusammenfassung.....	53
6.2. Diskussion der Methodik	54
6.3. Diskussion der Ergebnisse.....	56
6.3.1. Morbiditätsraten	56
6.3.2. Mortalitätsraten	58
6.3.3. Einflussfaktoren auf die Morbidität.....	58
6.3.4. Einflussfaktoren auf die Mortalität.....	61
6.3.5. Konditionierung vor einer Leberteileresektion im Klinikalltag	65
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	68
8. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	69
9. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	77
10. VERWENDETE SOFTWARE	78
11. ANHANG.....	79
11.1. Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.2. Ehrenwörtliche Erklärung.....	81
11.3. Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADVOS	advanced organ support
AIDS	acquired Immune deficiency syndrome
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALPPS	Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy
ASA	American society of anesthesiologists
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CA	Karzinom
ca.	circa
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
ccc	critical care complication
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
CHE	Cholinesterase
CIP	Critical-Illness-Polyneuropathie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
KRK	kolorektales Karzinom
CUSA	Cavitron ultrasonic surgical aspirator
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FLR	future liver remnant
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
GBC	Gallenblasenkarzinom
ggf.	gegebenenfalls
GGT	γ -Glutamyltransferasen
h	Stunde
HCA	hepatozelluläres Adenom
HCC	hepatozelluläres Karzinom
I.	Indikation
ID	Identifikator
INR	international Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
Lig.	Ligamentum
LIMAx	Liver maximum capacity Test
max.	maximal
MELD	Model of end-stage liver disease
MICE	multivariate Imputation by Chained Equations
min	Minute
mind.	mindestens
NET	neuroendokriner Tumor
OP	Operation
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PONV	postoperative nausea and vomiting

postop.	postoperativ
Prof.	Professor
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
RCT	randomized controlled trial
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	receiver operating characteristic
RR	relatives Risiko
Rv.	Revision
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SPAD	single pass albumin dialysis
TIA	transitorische ischämische Attacke
u. a.	und andere
u. A.	unter Anderem
UKJ	Uniklinikum Jena
V.	Vena
V. a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
wg.	wegen
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

In den letzten Jahren stieg die Inzidenz von Leberpathologien deutlich. Insbesondere bei Neoplasien stellt dabei die Leberteilektomie meist den einzigen kurativen Ansatz dar. Zwar konnten Komplikations- und Letalitätsraten dieser Therapie in den letzten Jahrzehnten gesenkt werden, jedoch fehlt eine fundierte Kenntnis über individuelle Risikofaktoren für eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität. Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Deskription des Patientenguts, das an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena eine Leberteilektomie erhielt. Das zentrale Augenmerk der klinischen Nachbeobachtung galt der Morbiditäts- und Mortalitätsrate im stationären Verlauf. Zudem wurden Risiko- und Protektionsfaktoren auf postoperative Morbidität, 30-Tage-Mortalität und stationäre Mortalität bestimmt. Aus einer, zur internen Dokumentation erstellten, Datenbasis wurden retrospektiv Patienten selektiert, bei denen zwischen 2013 und 2017 eine Leberteilektomie durchgeführt worden war. Insgesamt wurden 449 Patienten in die Studie eingeschlossen. Pro Patienten wurden insgesamt 98 Merkmale erhoben. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels „SPSS 25.0“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und „R“ (RStudio Team, Boston, USA, Version 1.2.1335). Die Ergebnisse werden im Licht der aktuellen Literatur diskutiert.

Insgesamt erhielten 192 Frauen und 257 Männer (Median: 63 Jahre, Range 21-88 Jahre) aufgrund eines Primär- oder Sekundärkarzinoms (n=380) oder einer anderen Leberpathologie (n=69) eine Teilektomie der Leber. Die häufigste Indikation war ein metastasiertes KHK (n=123, 26,9%). Zum Zeitpunkt der Operation lag eine Komorbidität nach dem Charlson-Comorbidity-Index bei 423 Patienten (94,2%) vor. Eine Steatosis hepatis wurde bei 142 Patienten (31,6%), eine Fibrose bei 79 Patienten (17,6%) und eine Zirrhose bei 26 Patienten (5,8%) histologisch gesichert.

Im präoperativen Labor fielen bei einem großen Teil der Patienten ein pathologisch erhöhter ASAT- (51,7%, n=232), ALAT- (56,8%, n=255), GGT- (73,5%, n= 330) und ein erniedrigter Albumin-Wert (40,1%, n= 180) auf. Andere Laborwerte waren nur bei vereinzelt Patienten pathologisch. Am häufigsten wurde eine erweiterte Hemihepatektomie / Trisektorektomie (n= 132, 26,6%) durchgeführt. Ebenfalls gehäuft wurde eine Hemihepatektomie rechts, bei 109 Patienten (22,0%) und eine atypische Resektion bei 76 Patienten (15,3%) vollzogen. Bei 6 Patienten (1,3%) wurde laparoskopisch vorgegangen. Die durchschnittliche OP-Dauer betrug 208,2 min. Der Mittelwert des stationären Aufenthalts war 23,3 Tage. Primär postoperativ entwickelten 51,2% der Patienten (n=230) mindestens eine Komplikation. Nach der Clavien-

Dindo-Klassifikation trat bei 183 Patienten (40,8%) keine Komplikation auf. Eine Komplikation mit konservativer bzw. medikamentöser Intervention fand sich bei 81 Patienten (Clavien-Dindo-Score I; 18,0%) bzw. 48 Patienten (Clavien-Dindo-Score II; 10,7%). Aufgrund von nicht lebensbedrohlichen Komplikationen war ein chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Interventionsbedarf bei 55 Patienten (Clavien-Dindo-Score IIIa; 12,2%) ohne Vollnarkose, bei 16 Patienten mit Vollnarkose notwendig (Clavien-Dindo-Score IIIb; 3,6%). 30 Patienten erlitten eine lebensbedrohliche Komplikation (Clavien-Dindo-Score IVa und IVb; 6,7%). Die häufigste Komplikation war bei 95 Patienten (21,2%) ein Galleleck. Bei 66 Patienten (14,7%) war aufgrund von Komplikationen ein Intensivaufenthalt notwendig. 54 Patienten (12,0% aller Fälle) erhielten eine notwendige Revision. In den ersten 30 Tagen nach der OP verstarben 18 Patienten (4,0%), im stationären Verlauf insgesamt 36 Patienten (8,0%).

Eine lange OP-Dauer wurde als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen bestimmt. Dahingegen hatten Patienten mit einem höheren präoperativen Albumin-Wert (Cut-off 32,5 g/l) und Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung Cholezystitis (n=8) operiert wurden, ein geringeres Risiko postoperativ zu erkranken. Eine lange OP-Dauer (Cut-off-Wert 187,5 min) zeigten den größten Einfluss auf das Auftreten einer Komplikation. Die Einflussfaktoren auf die 30-Tage-Mortalität und die stationäre Mortalität stimmten in sechs Parametern überein. Bei der 30-Tage-Mortalität wurden zusätzlich zehn weitere Faktoren detektiert, bei der stationären Mortalität zeigte sich zudem ein negativer Einfluss eines ASA-Scores ≥ 2 . Eine erhöhte 30 Tage-Mortalität und stationäre Mortalität war bei Patienten zu verzeichnen, bei denen ein postoperatives Organersatzverfahren der Leber bzw. eine Reintubation notwendig war oder bei denen im stationären Verlauf eine Sepsis, eine Darmischämie oder eine Blutung auftrat. Präventiv wirkte wiederum ein erhöhter Albumin-Wert (Cut-off 32,5 g/l). Standardisiert den größten Einfluss hatte das Auftreten einer Sepsis.

In der aktuellen Literatur werden Morbiditätsraten von 0 - 81% und Mortalitätsraten von 0-11,4% berichtet. Zur Untermauerung der Ergebnisse sind weitere Untersuchungen mit größerer Patientenzahl, längerer Nachbeobachtungszeit und vor allem einheitlichen Definitionen erforderlich. Die Ergebnisse unserer Studie können bei der Entwicklung eines risikostratifizierenden Scoring-Systems zur Detektion besonders gefährdeter Patienten nach einer Leberteileresektion berücksichtigt werden. Zudem können sie dazu beisteuern, den operativen Eingriff individuell an den Patienten anzupassen und so klinikinterne Qualitätsmanagement-Verfahren verbessern.

2. Einleitung: Einführung in die Thematik

2. 1. Historie der Leberchirurgie

Die frühesten medizinischen Aufzeichnungen stammen von ca. 2700 v. Chr. aus Mesopotamien (Maul 1993). In dessen kulturellen Zentrum Babylon hat auch die Hepatoskopie (Leberschau) ihren Ursprung. Dabei wurde die Leber eines Opfertiers, meist die eines Schafes, von ausgebildeten Opferschauern begutachtet und diente so als Orakel. Dieses Orakel, amūtu genannt, hatte den Zweck Zukunfts- und Entscheidungsfragen zu beantworten (Leiderer 1990). Erste detaillierte anatomische Beschreibungen der Leber finden sich bei dem griechischen Arzt Herophilus aus Kalchedon (334-280 v. Chr.). Herophilus soll auch erstmalig eine naturwissenschaftlich motivierte Obduktion durchgeführt haben, wo er unter anderem die Blutversorgung der Leber studierte (Dobson 1925).

In den folgenden Jahrhunderten leisteten besonders Versal durch sein anatomisches Studium der Leber und Francis Glisson mit seiner Entdeckung der portalen Trias (*Anatomia hepatis* 1654) einen Beitrag zur Erweiterung des Wissens (im Folgenden Foster 1991). Abgesehen von kleineren dokumentierten Resektionen von Lebergewebe, ermöglichten Fortschritte in der Anästhesie sowie Recherchen zur Antisepsis durch Pasteur und Lister (1863 und 1867) die erste elektive Leberresektion. Diese wurde 1886 von dem italienischen Arzt A. Lius durchgeführt, die Patientin verstarb jedoch wenige Tage nach der OP an einer Blutung. Nur ein Jahr später, gelang es dem Berliner Chirurgen Carl von Langenbruch die postoperativen Blutungen bei seiner Patientin durch eine Revisionsoperation zu stillen. Langenbruchs Eingriff am rechten Leberlappen gilt somit als die erste Leberteileresektion weltweit. Durch die Studien von Pringle (Entdeckung des Pringle-Manövers: digitale Okklusion des Lig. hepatoduodenale zur Blutungskontrolle 1908), Lortat-Jacob und Robert (erste erweiterte rechte Leberteileresektion 1952) und Couinaud (immer noch gültige segmentale Einteilung der Leber 1954) wurde die Entwicklung der Leberchirurgie innerhalb der nächsten Jahrzehnte geprägt. Diese Chirurgen schufen durch ihre Arbeit und Forschungen die Grundlagen zur intraoperativen Blutstillung und ermöglichten die Erweiterung und Varianz der Resektionslokalisation. Als Meilenstein ist hier themenübergreifend die erste Lebertransplantation 1963 durch den Amerikaner Thomas Starzl hervorzuheben.

In den letzten 50 Jahren wurde die Leberteileresektion zum standardisierten Eingriff, infolgedessen sanken die Morbiditäts- und Mortalitätsraten erheblich. Starben vor 40 Jahren

noch bis zu 17 % der Patienten durch eine Resektion, zeigen repräsentative klinische Studien eine Mortalität in den letzten zehn Jahren von < 5% (Chacon et al. 2019, Erdogan et al. 2009). Auch die perioperativen Komplikationen konnten reduziert werden, diese rangieren seit 2000 in der Literatur zwischen 0% bis 81,0% (Heise et al. 2010, Gruttadauria et al. 2008, Benzoni et al. 2007, Nagino et al. 2001). An der weiten Spanne der Morbiditätsrate ist erkennbar, dass eine aufgetretene Komplikation sehr unterschiedlich definiert wird.

Trotz großer Fortschritte sind präoperative Risikofaktoren noch nicht vollständig bekannt und ein einheitliches Tool zur unkomplizierten Risikostratifizierung einer Leberteilesektion steht noch in der Entwicklung.

2. 2. Funktionelle Anatomie der Leber

Eine bedeutende Einteilung für die Leberteilesektion hat die funktionelle Aufteilung der Leber nach Couinaud. Die chirurgische Nomenklatur orientiert sich an der Aufzweigung der zuführenden Lebergefäße sowie der abfließenden Gallenwege und berücksichtigt den Verlauf der drainierenden Lebervenen. So werden acht Segmente anhand der Anordnung der portalen Trias unterschieden. Die portale Trias besteht jeweils aus Ästen der A. hepatica propria, der V. portae sowie den intrahepatischen Gallengängen und gewährleistet die Blutversorgung und den Abfluss der Gallenflüssigkeit (Couinaud 1999).

Makroskopisch wird die Leber durch einen Hauptgrenzspalt entlang der mittleren Lebervenen in zwei funktionelle Hälften geteilt. Die rechte Lebervene unterteilt den rechten Leberlappen weiter in die Segmente V bis VIII. Der linke Leberlappen wird durch den linken portalvenösen Stamm versorgt und besteht aus den Segmenten II, III und IV. Das IV. Segment, auch Lobus quadratus genannt, wird durch das Lig. falciforme in einen kaudalen und einen kranialen Teil geteilt.

Der Lobus caudatus, gemäß Couinaud-Klassifikation Segment I, ist funktionell annähernd autonom. Er liegt zwischen den beiden Leberhälften und wird anteilig je nach Versorgung sowohl der rechten als auch der linken Leberhälfte zugeordnet (Birth, 2010), siehe dazu Abbildung 1.

Aufgrund der individuellen Blutversorgung können einzelne Segmente chirurgisch reseziert werden, sodass die Versorgung der benachbarten Bereiche dennoch gewährleistet bleibt (Birth

et al. 2010). Die Lebersegmente können hinsichtlich ihrer Lage und Größe variieren, was den operativen Eingriff erschweren kann.

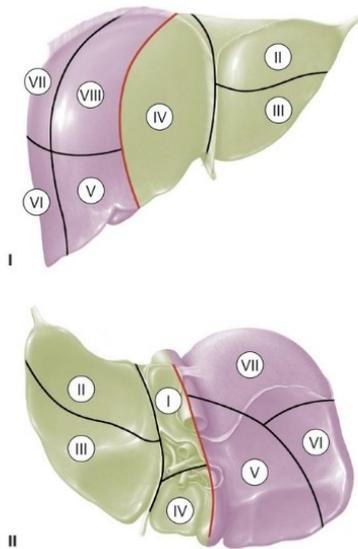


Abbildung 1: Einteilung der Segmente nach Couinaud (Kirsch 2017)

Bei der arteriellen Versorgung der Leber werden die Vasa publica und die Vasa privata unterschieden (im Folgenden Kirsch 2017). Die Pfortader (V. portae) dient dem Transport von nährstoffreichem Blut aus den Organen des Gastrointestinaltraktes. Dieses nährstoffreiche Blut wird in der Leber metabolisiert und anfallende toxische Produkte, wie Ammoniak werden eliminiert. Das Blut fließt in die V. cava ab und schließt den Portalkreislauf. Die A. hepatica propria, die gemeinsam mit der Pfortader und dem Ductus choledochus im Ligamentum hepatoduodenale verläuft, ermöglicht die Versorgung des Lebergewebes mit Sauerstoff, siehe Abbildung 2. Diese ist die Fortsetzung der A. hepatica communis nach Abgang der A. gastroduodenalis. Die Gefäßversorgung kann individuell abweichen, so wurden in einer Untersuchung mit über 5000 Patienten bei 3,71% eine Variation der A. hepatica communis beschrieben (Song et al. 2010).

Mikroskopisch wird die Leber aus ca. einer Millionen Einheiten gebildet. An den Berührungspunkten dreier Leberläppchen liegen periportale Felder. Dort befindet sich die Glisson-Trias bestehend aus A. hepatica propria, V. portae und ableitenden Gallengängen (Kirsch 2017), siehe dazu Abbildung 3.

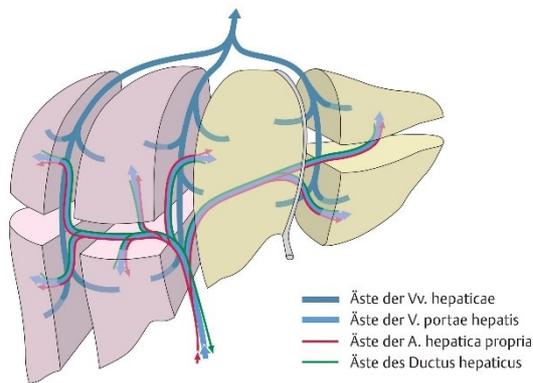


Abbildung 2: Portale Trias (Kirsch 2017)

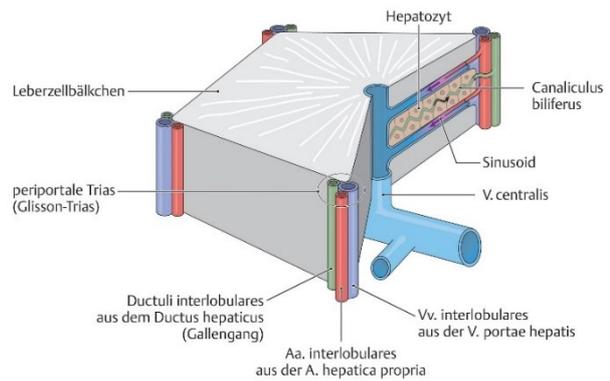


Abbildung 3: Glisson-Trias (Schünke et al. 2018)

2. 3. Indikation zur Resektion

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Indikationsstellungen zur Resektion genauer erläutert. Die Indikation zur Resektion kann aus vielfältigen Gründen erfolgen. Grundsätzlich wird dabei zwischen malignen und benignen Raumforderungen sowie nicht neoplastischen Pathologien, wie Carolisyndrom, Cholezystitis, Cholangitis, Galleleck, Echinokokkose, Zyste, Abszess, Hämatom und Leberruptur unterschieden. Eine besondere Rolle nimmt die Leberlebenspende ein.

Eine maligne hepatische Erkrankung ist der häufigste Grund zur Teilresektion und die vierthäufigste neoplastische Todesursache weltweit. In Westeuropa beträgt die Inzidenz für ein hepatisches Karzinom für Männer 0,0084% und für Frauen 0,0025% (Bray et al. 2018). Unter den primären Neoplasien ist das hepatozelläre Karzinom (HCC), mit einem Anteil von 75-85%, am häufigsten vertreten, gefolgt von dem intrahepatischen Cholangiozellären Karzinom (CCC) mit 10-15%, weitere seltene primäre hepatische Neoplasien sind beispielsweise das Hepatoblastom, das Hämangioendothelsarkom oder das fibromedulläre Karzinom (Bray et al. 2018).

Häufige benigne Neoplasien der Leber sind Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasien (FNH) und Hepatozelluläre Adenome (HCA). Seltener kommen Cholangiome, Angiolipome sowie Fibrome vor. Indikation zur Resektion sind hierbei der Verdacht auf Entartung klinische Beschwerden und eine Blutungsgefahr (Choi und Nguyen 2005).

Als sekundäre Tumorerkrankungen werden alle hepatisch metastasierten Karzinome bezeichnet. Diese sind mit 45% die häufigsten malignen Raumforderungen der Leber, davon gehen zwei Drittel auf ein Adenokarzinom des Gastrointestinaltraktes zurück.

Kolorektale Karzinome (KRK) stellen mit 48,2% den größten Anteil der Metastasen. Ebenfalls gehäuft kommen in absteigender Reihenfolge Absiedlungen eines Pankreas-, Mamma-, Magen, Bronchial- oder Ösophaguskarzinoms vor (Kasper et al. 2005).

Andere Indikationen sind traumatische Geschehen wie eine Leberruptur, Echinokokkuszyste (Wen et al. 2016) und das Carolisyndrom, was eine angeborene zystische Erweiterung der Gallengänge mit Leberfibrose darstellt (Gubernatis et al. 1987).

Eine Teilresektion der Leber kann als kurative oder palliative Therapie erfolgen und stellt bei fortgeschrittener Erkrankung in der klinischen Praxis den Goldstandard dar. So finden sich sowohl in der Leitlinie zur Versorgung eines HCC bei fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung sowie in der Leitlinie eines hepatisch metastasierten KRK die Empfehlung zur Leberteilresektion (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, Sommer et al. 2014).

2. 4. Operative Techniken

Bei der Art der Leberteilresektion wird übergeordnet unterschieden zwischen anatomischer und atypischer Resektion. Bei der atypischen Resektion erfolgt eine Keilresektion ohne die Berücksichtigung von Segmentgrenzen. Sie eignet sich besonders für oberflächliche Prozesse (Nagel und Löhlein 2005). Die Schnittführung einer anatomischen Resektion verläuft entlang der Segmentgrenzen nach Couinaud (Couinaud 1999). In Tabelle 1 ist die gängige Nomenklatur der Leberteilresektion nach Brisbane (Strasberg 2005) aufgelistet, eine bildliche Darstellung findet sich in Abbildung 4.

Tabelle 1: Nomenklatur der Leberresektion nach Brisbane

Resektionsart	Resektat
Hemihepatektomie rechts	V-VIII
Hemihepatektomie links	II-V
Trisektorektomie/erweiterte Hemihepatektomie	
rechts	I, IV-VIII
links	I, II-V und VIII
Ein Segment I-VIII	Monosegmentresektion
Zwei Segmente I-VIII	Bisegmentresektion

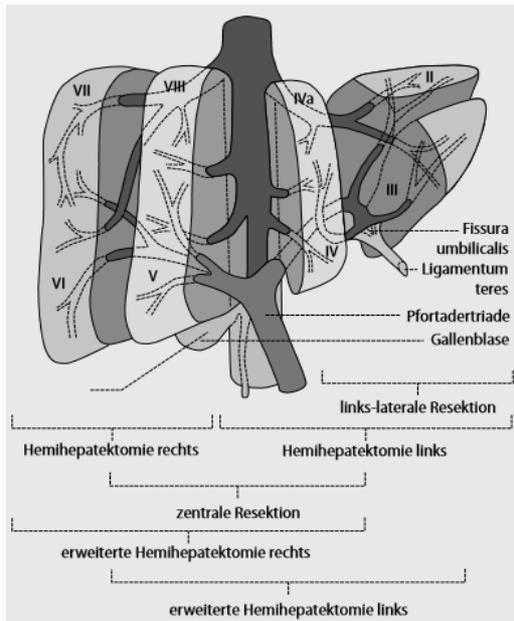


Abbildung 4: Nomenklatur der Leberteilresektion nach Brisbane (Nagel und Löhlein 2005)

2. 5. Risiken des chirurgischen Eingriffs

Die Leberteilresektion ist trotz gesunkener Morbiditäts- und Mortalitätsraten mit zahlreichen Risiken für den Patienten verbunden. Einer der häufigsten Komplikationen ist die Galleleckage, deren Inzidenz in den letzten Jahren nicht signifikant gesenkt werden konnte und in der Literatur zwischen 3-16% angegeben wird (Tanaka et al. 2002). Weitere oft beobachtete Komplikationen sind Pleuraergüsse, verursacht durch eine operative Reizung des Zwerchfells, lokale und systemische Infektionen, Leberversagen und Blutungen (Heise et al. 2010).

Mit Komplikationen ist meist ein längerer stationärer Aufenthalt verbunden. So beschreibt Chacon eine 6 Tage längere Liegedauer bei schweren Komplikationen im Vergleich zu einem unauffälligen postoperativen Verlauf. Weiter beschreibt Chacon bei etwa 3% aller Resektionen die Notwendigkeit einer Revision (Chacon et al. 2019). Sowohl eine längere Aufenthaltsdauer sowie ein erneuter chirurgischer Eingriff ist mit hohen Kosten verbunden.

Durch Erkennen und Selektion besonders gefährdeter Patienten im Vorfeld und vorausschauende präventive Maßnahmen können die Versorgung und somit die Zufriedenheit der Patienten optimiert werden sowie Ressourcen eingespart werden.

2. 6. Etablierte Scoring-Systeme

Scoring-Systeme sind wichtige Hilfsmittel, um beispielsweise Erkrankungen, Organschäden und Komplikationsraten einheitlich und vergleichbar zu beschreiben. In Bezug auf die

Evaluierung der postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei Leberteilektomien haben sich einige Scores international bewährt. Diese wurden auch für diese Arbeit erfasst und analysiert. Im Folgenden werden diese Scoring-Systeme näher beschrieben.

2.6.1. Charlson-Comorbidity-Index

Um den Allgemeinzustand und die Komorbiditäten der Patienten zu erfassen hat sich der CCI (Charlson-Comorbidity-Index) qualifiziert. Charlson et al. entwickelten ein Instrument, um besonders für wissenschaftliche Studien den Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Überlebensrate objektiv anzugeben. Für 30 Krankheiten wurde das relative Risiko zu Versterben ermittelt und ab einem Schwellenwert ($RR \geq 1,2$) in den Score mitaufgenommen. Auf diese Weise wurden 19 Krankheiten identifiziert, die je nach Einfluss auf das Überleben gewichtet wurden. Zusätzlich zeigte sich in der Validierung des Scores ein signifikanter Einfluss des Faktors Alter, das ab dem 50. Lebensjahr mitberücksichtigt wird (Charlson et al. 1987, Hagn 2014). Jede Erhöhung des Index um einen Punktwert erhöht das 1-Jahres-Mortalitätsrisiko um den Faktor 2,3 (Charlson et al. 1987). In Tabelle 2, sind die berücksichtigten Parameter sowie deren Wichtung aufgelistet.

Tabelle 2: CCI-Score

Erkrankung	Wichtung
Alter	
50-59 Jahre	1
60-69 Jahre	2
70-79 Jahre	3
≥ 80 Jahre	4
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)	1
zerebrovaskuläre Erkrankungen (Apoplex oder TIA)	1
Demenz	1
COPD	1
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	1
Leichte Lebererkrankung	1
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Diabetes mellitus ohne Endorganschädigung	1
Diabetes mellitus mit Endorganschädigung	2
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Tumorerkrankung	2
Metastasierter solider Tumor	6
Leukämie	2
Lymphom	2
AIDS	6
Summe:	

2.6.2. Child-Pugh-Score

Durch Bewertung von Laborparametern und der klinischen Symptomatik teilen die Child-Pugh-Kriterien eine Leberzirrhose in verschiedene Stadien ein (Child und Turcotte 1964, Pugh et al. 1973). Der Score dient mit der prozentualen Angabe der 1-Jahres-Überlebensrate der

Prognoseeinschätzung und wird zur Therapieanpassung bei zirrhotischem Lebergewebe herangezogen.

Dabei gehen die Laborparameter Albumin (g/dl), INR, Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) sowie das Vorliegen von Aszites in der sonographischen Untersuchung (gering, mäßig, therapierefraktär) und der Grad einer hepatischen Enzephalopathie (Grad 1-4) mit ein. Es wird für jeden Parameter ein Punktesystem etabliert, siehe Tabelle 3. Die Punktwerte der fünf Parameter werden abschließend summiert.

Tabelle 3: Parameter des Child-Pugh-Score

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin in g/dl	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Bilirubin in $\mu\text{mol/l}$	<35	35–50	>50
INR	<1,70	1,71-2,20	>2,20
Aszites (sonographisch)	Kein	Mittelgradig	Massiv
Grad der Enzephalopathie	Keine	I–II	III–IV

Je nach Punktwert wird jedem Patienten das Stadium A, B oder C zugewiesen. Für einen Punktwert von 5 oder 6 wird das Stadium A festgelegt, was mit einer nahezu uneingeschränkten Lebenserwartung verbunden ist. Ab einem Punktwert von 7 bis 9 beträgt die 1-Jahres-Überlebenszeit im Stadium B 85%. Ab einem Wert von 10 bis zum Maximalwert 15 wird das Stadium C bestimmt, was mit einer 1-Jahres-Überlebenszeit von 35% einhergeht (Pugh et al. 1973, Child und Turcotte 1964).

2.6.3. MELD-Score

Der MELD-Score (Model of end-stage liver disease) beurteilt anhand von Laborparametern die Schwere des hepatischen Organschadens bei Leberzirrhose (Wiesner et al. 2003). Seit 2003 verwendet Eurotransplant diesen Score gemeinsam mit anderen Parametern zur Priorisierung im Rahmen der Zuteilung von Spenderorganen (Eurotransplant 2019). Die Laborwerte INR, Serum-Kreatinin (mg/dL) und Serum-Bilirubin (mg/dL) gehen hierbei in folgende Formel ein:

$$MELD = 3.78 \times \ln [\text{Serum Bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln [INR] + 9.57 \times \ln [\text{Serum Kreatinin (mg/dL)}] + 6.43$$

Bei zwei und mehr Dialysen pro Wochen wird ein Kreatinin-Wert von 4,0 mg/ dL angenommen. Laborwerte unter eins werden auf eins angehoben, um negative Werte des Scores zu vermeiden (UNOS 2009).

Die Werte des Scores reichen von 6 bis 40 Punkten. Hohe Werte sind mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. So ist ein Punktwert von 40, unter der Voraussetzung, dass keine Lebertransplantation erfolgt, mit einer 3-Monats-Überleben von annähernd 0% verbunden (Wiesner et al. 2003).

2.6.4. ASA-Score

Der ASA-Score ist ein gängiges Instrument, um im klinischen Alltag bei Patienten das Anästhesierisiko abzuschätzen (American Society of Anesthesiologists 2019). Der große Benefit dieser Einteilung ist die unkomplizierte und schnelle Anwendbarkeit, nachteilig ist hingegen die Abhängigkeit von der subjektiven Einschätzung des behandelten Anästhesisten (Daabiss 2011). In Tabelle 4 ist die Einteilung nach ASA zu finden (American Society of Anesthesiologists 2019).

Tabelle 4: ASA-Score

ASA 1:	Normaler, sonst gesunder Patient
ASA 2:	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung (z.B. gut eingestellte arterielle Hypertonie/ Diabetes mellitus, Raucher, Schwangerschaft etc.)
ASA 3:	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung (z.B. schlecht eingestellte arterielle Hypertonie/ Diabetes mellitus, COPD, aktive Hepatitis etc.)
ASA 4:	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt (z.B. massiv reduzierte kardiale Ejektionsfraktion, Sepsis, Myokardinfarkt/ Apoplex/ TIA vor weniger als drei Monaten etc.)
ASA 5:	moribunder (todkrank) Patient, der ohne die Operation voraussichtlich nicht überleben wird (z.B. rupturiertes Aortenaneurysma, Multiorganversagen, Polytrauma etc.)
ASA 6:	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

2.6.5. Clavien-Dindo-Score

Seit 2004 ist der Clavien-Dindo-Score ein etabliertes Instrument zur Einschätzung postoperativer Morbidität (Clavien und Strasberg 2009, Heise et al. 2010, Dindo et al. 2004, Klinikmanual 2016). Dieser wurde auch in dieser Arbeit verwendet, um die Schwere der Komplikation nach einer Leberteileresektion zu objektivieren. Dabei wird eine Komplikation je nach Komplexität der angewendeten Therapie in sechs aufsteigende Grade unterteilt, siehe dazu Tabelle 5.

Tabelle 5: Clavien-Dindo-Score

Grad:	Definition:	Klinisches Korrelat:
I:	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes Regime: Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie	Darmatonie, Wundheilungsstörung
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten (inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen)	Pneumonie, Harnwegsinfekt
III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf IIIa: ohne Generalanästhesie IIIb: unter Generalanästhesie	Galleleckage Blutung
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen IVa: Dysfunktion eines Organs IVb: Multiorganversagen	Nierenversagen Septischer Schock
V	Patient verstorben	

3. Ziele der Arbeit

1. In einer sekundären Datenanalyse soll eine ausführliche Deskription des Patientenguts, das an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena über den Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2017 eine Teilresektion der Leber erhielt, gewonnen werden. Dabei soll sich besonders auf die unmittelbare postoperative Morbidität und 30-Tage-Mortalität sowie stationäre Mortalität konzentriert werden.
2. Es sollen Einflussfaktoren auf die postoperative Morbidität und Mortalität für den chirurgischen Eingriff der Leberteilresektion herausgearbeitet werden. Dafür werden Daten zum präoperativen Zustand der Patienten, dem operativen Vorgehen und der postoperativen Betreuung retrospektiv explorativ analysiert. Zudem sollen die ermittelten Einflussfaktoren auf klinische Relevanz geprüft werden. Das immer noch begrenzte Wissen über relevante prognosebestimmende Faktoren des leberchirurgischen Eingriffes betont in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit der weiteren kritischen Auseinandersetzung mit der Thematik.
3. Anhand der aktuellen Literatur soll eine Einordnung der gewonnenen Ergebnisse in die Resultate postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsraten anderer Arbeitsgruppen erfolgen. Ergänzend soll über Schlussfolgerungen anderer Autoren über ermittelte Prädiktionsfaktoren auf die postoperative Morbidität und Mortalität nach einer Leberteilresektion berichtet werden. Hierzu sollen die Ergebnisse dieser Arbeit mit Erkenntnissen anderer Studien verglichen und diskutiert werden.
4. Folglich soll diese Arbeit zur Entwicklung eines risikostatifizierenden Scoring-System zur Detektion besonders gefährdeter Patienten beitragen. Des Weiteren kann eine fundierte Kenntnis über das individuelle Risiko an einer postoperativen Komplikation zu erkranken oder daran zu versterben, dazu beisteuern den operativen Eingriff individuell an den Patienten anzupassen und das interne Qualitätsmanagement verbessern.

4. Methodik und Datenauswertung

4.1. Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2017 am UKJ, in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, eine Teilresektion der Leber erhielten.

In der betrachteten Stichprobe wurden für die statistische Analyse all diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen eine erneute Resektion durchgeführt wurde. Für diese Arbeit wurden Daten retrospektiv aus den Dokumentationssystemen des UKJ erfasst. Zur Einhaltung der Datenschutzrichtlinien wurde die Patientendaten anonymisiert.

4.2. Strukturierung der Datenauswertung

Um präoperative und intraoperative Faktoren für eine erhöhte Morbidität bzw. und Mortalität zu eruieren, wurde ein einheitlicher Erhebungsbogen mit der Software REDCap (Vanderbilt University, Nashville, USA) erstellt. Die erhobenen Parameter orientieren sich sowohl an der aktuellen Literatur als auch an den Möglichkeiten der retrospektiven Datenanalyse. Zur Datenerhebung wurden die elektronischen Dokumentationssysteme SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland, Version 7300.1.3.1079) und COPRA (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland) des UKJ herangezogen. In Tabelle 6 findet sich der standardisierte Erhebungsbogen.

Tabelle 6: Erfassungsbogen

Stammdaten:
Study ID, Alter, Geschlecht, Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen, BMI
OP-relevante Informationen:
Art der Indikation, Neoplasie, Malignität/ Benignität, CCI-Score, ASA-Score, Steatose (histologisch gesichert), Fibrose (histologisch gesichert), Zirrhose (histologisch gesichert), CHILD-Score (bei histologisch gesicherter Zirrhose), MELD-Score (bei histologisch gesicherter Zirrhose), vorausgegangene Chemotherapie
Präoperative Laborwerte:
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$), ASAT ($\mu\text{mol/l*s}$), ALAT ($\mu\text{mol/l*s}$), GGT ($\mu\text{mol/l*s}$), Albumin (g/l), INR, Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)
Intra- und postoperative OP-Daten:
OP-Dauer, Art der Resektion, stattgefundenere Gefäßresektion, Art der Gefäßresektion, ITS-Aufenthalt (ja/ nein), ITS-Aufenthalt in Tagen, Morbidität (ja/ nein), Art der Morbidität, Clavien-Dindo-Score, postoperatives Ersatzverfahren, Revision, Art der Revision, 30-Tage-Mortalität, stationäre Mortalität

Zur einheitlichen und detaillierteren Auswertung wurden für die Art der Indikation, Art der Resektion, Art der Gefäßresektion, Art der Morbidität und Grund der Revision Kategorien gebildet. Diese Kategorien werden im Folgenden näher erläutert.

4.2.1. Indikationsstellung

Bei der Indikationsstellung zur Teilresektion wurde primär unterschieden zwischen Patienten, die aufgrund einer Neoplasie operiert wurden und Patienten, die aus anderen Gründen reseziert wurden.

Dabei wurde innerhalb der Gruppe der Neoplasien, noch genauer zwischen benignen und malignen Raumforderungen differenziert. Für die Indikation wurden insgesamt 25 Kategorien definiert. Bei zwei Patienten wurde eine Indikation gestellt, die jeweils nur einmalig auftrat (Cholangiom, stenosierter Ductus hepaticus). Deshalb wurde sich dazu entschieden, diese unter dem Punkt „andere Indikation“ zusammenzufassen. In Tabelle 7 findet sich eine Auflistung der Kategorien:

Tabelle 7: Indikation zur Resektion

Maligne primäre Neoplasie:
HCC, HCA, GBC, CCC (Tumor der extrahepatischen Gallengänge), Klatskin-Tumor (Tumor der intrahepatischen Gallengänge)
Benigne primäre Neoplasie:
FNH, Hämangiom
Sekundärneoplasie:
KRK, Mamma-CA, Nierenzell-CA, NET, Sarkom, Melanom, Metastase anderen Ursprungs
Hepatobiliäre Erkrankungen:
Carolisyndrom, Cholezystitis (mit Abszess), Cholangitis (mit Nekrosen), Galleleck, Echinokokkose, Zyste, Abszess, Hämatom, Leberruptur
Andere Indikation:
Cholangiom, stenosierter Ductus hepaticus
Leberlebenspende

4.2.2. Scoring Systeme

Für die Arbeit wurden die etablierten Scoring-Systeme CCI, Child-Pugh-, MELD-, ASA- und Clavien-Dindo-Score erhoben.

Der CCI wurde für jeden Patient individuell mittels Online-Rechners erfasst (MDCalc 2019). Die Modifikation nach Romano et al. und Deyo et al. wurde dabei nicht einbezogen (Hagn 2014).

Der Child-Pugh-Score (Limbach Gruppe SE 2019b) sowie der MELD-Score wurden für alle Patienten mit einer Leberzirrhose retrospektiv mit Hilfe eines Online-Rechners berechnet (Limbach Gruppe SE 2019a). Der ASA-Score wurde präoperativ von dem behandelten Anästhesisten erfasst. Bei der Erhebung des Clavien-Dindo-Scores wurde sich an Tabelle 5 orientiert.

4.2.3. Art der Resektion

Wurde sich zur Resektion der Leber entschieden, wurden verschiedene Verfahren und Operationstechniken eingesetzt. Zur Orientierung der Schnittführung diente allgemein die Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud. Eine erweiterte Hemihepatektomie/ Trisektorektomie wurde nicht genauer unterschieden, um eine noch höhere Variablenanzahl zu vermeiden.

Wie bereits bei der Indikationsstellung konnten einige wenige Patienten keiner gängigen Kategorie zugeordnet werden. Um diese bei der Auswertung nicht zu vernachlässigen, wurden

vereinzelt aufgetretene Resektionen unter der Gruppe „andere Resektionsart“ zusammengefasst. Folgend in Tabelle 8 die Kategorien der Resektion.

Tabelle 8: Art der Resektion

Hemihepatektomie rechts
Hemihepatektomie links
Trisektorektomie/ Erweiterte Hemihepatektomie
Bisegmentresektion
Monosegmentresektion
atypische Resektion
laparoskopische Resektion
In-Situ-Split
Andere Resektionsart: offene chirurgische Leberzystenentdachung (n=3), Nachresektion des Gallenbets (n=2), Leberabszessausräumung (n=2), Konversions-Lobektomie mit Roboter (n=1)

4.2.4. Art der Gefäßresektion

Aufgrund der Lage des zu entfernenden Gewebes erfordern manche Eingriffe eine Gefäßresektion. Im Beobachtungszeitraum wurden im UKJ bei vier Gefäßen eine Gefäßrekonstruktion angewendet: Pfortader, Pfortadergabel, V. cava, und A. hepatica.

Bei einer partiellen Entfernung der Pfortader war es auch bei langstreckiger Resektion (3- 4cm) möglich eine End-zu-End-Anastomose ohne die Verwendung eines Interponates durchzuführen. War ein Gefäßersatz dennoch geboten, wurden allogene Venentransplantate bevorzugt. Hinsichtlich einer Resektion der V. cava erfolgte bei kleineren Defekten eine Gefäßnaht, bei größeren Verletzungen wurden allogene oder autologe Veneninterponate eingesetzt. Für einen langstreckigen V. cava-Ersatz eignet sich eine Prothese, wobei auf eine ausreichende Antikoagulation geachtet werden muss. Bei einer A. hepatica Resektion wurde sich meist einem autologes Veneninterponat der V. saphena magna oder der V. jugularis, bedient (Nagel und Löhlein 2005).

4.2.5. Postoperative Morbidität

Zuerst wurde anhand der klinischen Dokumentation überprüft, ob eine postoperative Komplikation auftrat. Diese Komplikationen wurden dann näher in Unterkategorien aufgeteilt.

Mitberücksichtigt wurden auch marginale Komplikationen, wie beispielsweise eine Darmatonie. Diese weniger schwerwiegenden Komplikationen wurden miteingeschlossen, weil diese Vorfälle Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben, ökonomisch durch längere Krankenhausaufenthalte eine Rolle spielen und auch die Vorstufe zu einer gravierenderen Erkrankung, z. B. einem Ileus darstellen können (Chacon et al. 2019). Die Einschätzung der Schwere der Komplikation orientiert sich an der Klassifizierung nach Clavien-Dindo. Dementsprechend stellt jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf bereits eine Komplikation dar (Clavien und Strasberg 2009).

Nicht als Morbidität wurden hierbei aber Phänomene bewertet, die sich regulär bei einer Teilresektion der Leber präsentieren und keinen Krankheitswert besitzen. Darunter fielen ein gering ausgeprägter, nicht behandlungsbedürftiger Aszites, eine symptomatische, nicht-katecholaminpflichtige Hypotonie und eine temporäre Elektrolytstörung.

Vereinzelt aufgetretene Komplikationen wurden unter dem Oberbegriff andere Morbidität zusammengefasst. Zur Übersicht folgt in Tabelle 9 eine Auflistung der aufgetretenen Komplikationen eingeordnet gemäß Clavien-Dindo-Score.

Eine Nierenversagen wurde dabei definiert als neu erforderliche Dialyse. Eine Blutung sowie ein Platzbauch wurden dann beschrieben, wenn eine Revision aufgrund der Komplikation notwendig war. Eine Reintubation bezeichnete eine ungeplante Intubation.

Tabelle 9: Einteilung der Morbidität

Clavien-Dindo	Erkrankung (Spezifisch)
<p>1</p> <p>Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie</p>	<p>Galleleck Wundheilungsstörung Delir Pleuraerguss Pneumothorax Hypertone Entgleisung Darmatonie Synkope* Aszites* Elektrolytstörung* Andere (Armplexusaffektion, sensorisch-motorische Störung beider Beine (rückläufig), BZ-Schwankungen, PONV, Diarrhoe, Refluxbeschwerden)</p>
<p>2</p> <p>Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen</p>	<p>Small-for-Size-Syndrom Wundheilungsstörung Harnwegsinfekt Herzrythmusstörungen Pneumonie Lungenembolie Hypertone Entgleisung Pankreatitis Allergische Reaktion Andere (Cholangitis, Harnverhalt durch Katheter, Thrombose, Infektion der Mundhöhle, Opiatüberdosierung, Lungenödem, Anämie)</p>
<p>Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf</p> <p>3a: ohne Vollnarkose</p>	<p>Galleleck Abszess Pneumothorax Pleuraerguss Andere (Ulkusperforation, Varizenblutung, Pankreasfistel)</p>
<p>3b: mit Vollnarkose</p>	<p>Galleleck Platzbauch Blutung Andere (Gallengangsnekrose)</p>
<p>Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen</p> <p>4a Dysfunktion eines Organs</p> <p>4b Dysfunktion multipler Organe</p>	<p>Nierenversagen</p> <p>Leberversagen Zerebraler Insult Nierenversagen Lungenembolie Reintubation Blutung mechanischer Ileus Sepsis</p>
<p>5</p> <p>Tod des Patienten</p>	<p>Multiorganversagen (in der Auswertung genauer spezifiziert)</p>

* nicht als Morbidität gewertet

Auch der Einsatz temporärer postoperativer Organersatzverfahren der Leber wurde mitbetrachtet. Dabei kamen zwei Verfahren zum Einsatz, die beide auf einer Albumin-Dialyse beruhen, zum einen die „single pass albumin dialysis“ (SPAD) und zum anderen „advanced organ support“ (ADVOS).

4.2.6. Revision

Bei schweren Komplikationen war meist eine invasive Behandlung notwendig und es wurde eine Revision durchgeführt. In Tabelle 10 werden die Gründe, die zu einer Revision führten, genauer unterteilt.

Tabelle 10: Grund zur Revision

Galleleck
Leberversagen (akut bei anämischen Leberinfarkten)
Platzbauch
Blutung
Darmischämie
Septischer Schock
Andere Revision: Thrombose (n=1), Gefäßkompression (n=1), Ulkuserforation (n=1), Explorativlaparatomie bei instabilem Patienten (n=1)

4.3. Statistische Auswertung und Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine explorative, retrospektive Analyse. Es wurde für alle Tests ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt, wurde dieses unterschritten, findet es in der Abhandlung Erwähnung. Prozentangaben wurden generell auf die erste Nachkommastelle gerundet, die Konfidenzintervalle der Einflussfaktoren wurde aufgrund der geringen Größe und zu Gunsten einer genauen Auswertung auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Das Datenmaterial wurde auf Vollständigkeit und Richtigkeit geprüft. Alle Daten wurden mit Hilfe standardisierter Erhebungsbögen retrospektiv aus dem Dokumentationssystemen SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland, Version 7300.1.3.1079) und COPRA (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland), in dem Datenerfassungstool REDCap (Vanderbilt University, Nashville, USA) zusammengetragen. Die Auswertung der Daten und die Grafikerstellung erfolgte mit der Software SPSS 25.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago,

Illinois, USA) sowie mit R mit der Benutzeroberfläche RStudio Windows (RStudio Team, Boston, USA, Version 1.2.1335).

Für die deskriptive Analyse der klinischen Charakteristika und Basisdaten wurde SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Dazu wurden die Kennzahlen Median, mittlerer Wert, Maximalwert und Minimalwert herangezogen.

Da die Zielgrößen fast ausschließlich binär waren, wurden für den inferentiellen Teil der Auswertung hauptsächlich logistische Regressionen betrachtet.

Das primäre Ziel war jedoch die Identifikation relevanter Einflussgrößen auf die Zielgrößen. Aufgrund der Alphafehler-Kumulierung bei einer großen Zahl an Einflussgrößen, wurde auf die Berechnung und Interpretation von p-Werten für jede einzelne Variable verzichtet (vgl. Hedderich und Sachs 2012). Stattdessen wurde ein Variablenselektionsverfahren, welches ohne p-Werte auskommt, dafür aber eine Regularisierung der Methode der kleinsten Quadrate einsetzt, verwendet. Details findet man hierzu näher in James et.al, „An Introduction to Statistical Learning“, Kapitel sechs (James et al. 2013). Insbesondere wurde die logistische Elastic-Net-Regression genutzt (vgl. Zou und Hastie 2005).

Das Elastic-Net Modell ermöglicht bei einer Vielzahl von Variablen, diejenigen zu bestimmen, die einen Einfluss auf das Outcome haben. Folgend werden zwei Variablenselektionsverfahren beschrieben, auf welche die Elastic-Net Regression beruht. Dies unterstreicht, warum sich für die Elastic-Net Regression entschieden wurde. Die Lasso-Regression (James et al. 2013) ist besonders aussagekräftig, wenn bei einer Vielzahl von Variablen nur wenige einen großen Einfluss haben. Somit werden viele Variablen ignoriert, das heißt die zugehörigen Koeffizienten nach der Regression sind null. Die Ridge-Regression ergänzt diese Analyse durch die Betrachtung möglichst großer Variablenmengen. Diese Regression beachtet jede Variable, weshalb Koeffizienten beliebig klein werden, aber niemals null sein können (James et al. 2013). Ist jedoch im Rahmen einer explorativen Datenanalyse, wie bei dieser Arbeit, unklar, wie sich die Variablen in Bezug auf die Zielgröße verhalten, ist es schwierig sich zwischen Lasso- und Ridge-Regression zu entscheiden. Deshalb wird bevorzugt die Elastic-Net Regression eingesetzt, welche die Stärken von Lasso- und Ridge-Regression kombiniert. Zusätzlich hat die Elastic-Net Regression den Vorteil gut mit multikollinearen Daten umzugehen. Dies ist bei diesem Datensatz sehr nützlich ist, da Korrelationen teilweise schwierig zu erkennen und, oder zu verhindern sind (Zou und Hastie 2005).

Zielgrößen waren: postoperative Morbidität, 30-Tage-Mortalität und stationäre Mortalität. Nachfolgend wird die Vorbereitung der Analyse näher erläutert.

Um extreme Ausreißer zu detektieren, wurden zunächst für alle metrischen Variablen die Interquartilabstände bestimmt. Daraufhin wurde nach allen Werten gefiltert, die mindestens dreimal den Interquartilabstand vom 1. bzw. 3. Quartil entfernt liegen. Es folgte die Prüfung auf Glaubwürdigkeit jedes der gelisteten Werte, dabei zeigte sich kein unplausibler Wert.

Bei der Analyse der Daten fielen vereinzelt fehlende Werte auf, diese machten lediglich 0,1% (n=36) des gesamten Datensatzes aus und verteilten sich auf 24 Patienten (5,3%), siehe zur Übersicht Tabelle 11.

Tabelle 11: Fehlende Werte des Datensatzes

Variable:	Fehlende Werte (von 449)	Fehlende Werte in % (n=449)
Albumin (g/l)	9	2,0%
INR	9	2,0%
ASAT ($\mu\text{mol/l*s}$)	8	1,8%
ALAT ($\mu\text{mol/l*s}$)	3	0,7%
GGT ($\mu\text{mol/l*s}$)	3	0,7%
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	2	0,4%
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	2	0,4%
Gesamt	36	

Für das Variablenselektionsverfahren muss ein vollständiger Datensatz vorliegen. Zur Vervollständigung des Datensatzes wurde das Implementierungsverfahren „Multivariate Imputation by Chained Equations“ (MICE) in R (RStudio Team, Boston, USA, Version 1.2.1335) angewendet (Buuren und Groothuis-Oudshoorn 2010). Der Ablauf des Implementierungsverfahrens wird vereinfacht in Abbildung 5 veranschaulicht.

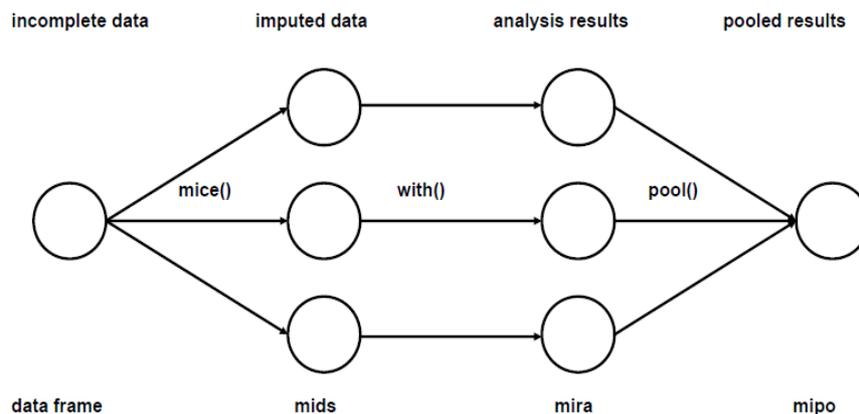


Abbildung 5: Implementierungsverfahren MICE mit drei imputierten Datensätzen (Buuren und Groothuis-Oudshoorn 2010)

Bei der multiplen Imputation (=mehrfache Datenersetzung fehlender Daten) wurden die fehlenden Werte durch plausible Werte ersetzt. Im Rahmen einer einmaligen Imputation fehlender Werte ergaben sich mehrere Probleme (Wood et al. 2008). Das größte Problem dabei waren die eingefügten Werte selbst, welche bei erneuter Imputation oder Messung der Variablen ganz anders ausfallen können. Eine kleine Anzahl (n=15) an erneuten Imputationen war aufgrund des geringen Anteils der fehlenden Werte von 0,1% bezogen auf die Grundgesamtheit aller Daten ausreichend (vgl. Buuren und Groothuis-Oudshoorn 2010). Daher wurde der originale Datensatz 15 Mal imputiert. Demzufolge unterschieden sich diese 15 Datensätze nur durch die unterstellten Werte. Die Unterschiede der unterstellten Daten spiegelte die Unsicherheit bezüglich des anzunehmenden Werts wider.

Die nachfolgenden Schritte orientieren sich an Abbildung 5. Der erste Schritt war die Imputation selbst. Für diese musste der Datensatz vorbereitet werden, dazu wurden die Variablen entfernt, die nicht zur Imputation beitrugen. Hierzu wurden die Variablen auf mögliche (Multi-)Kollinearitäten gesichtet und gegebenenfalls mehrere Variablen

zusammengelegt oder entfernt. Die entsprechend entfernten Variablen wurden jedoch nach der Imputation an den Datensatz wieder angefügt.

Nach Durchführung der Imputation erfolgt die Analyse jedes vervollständigten Datensatzes mittels Elastic-Net-Regression. Im Anschluss wurden die Variablen ausgewählt, die je Analyse einen relevanten Einfluss auf die Zielgröße haben, das heißt das 95%-Konfidenzintervall des Odds Ratio überdeckt nicht die eins.

In einem letzten Schritt mussten die unterschiedlichen Ergebnisse der 15 Analysen „gepoolt“, also gebündelt werden. Für dieses Zusammenführen folgten wir für diese Arbeit dem häufig eingesetzten Kriterium (Thao und Geskus 2019). Dieses beschreibt, dass ab einer gewissen Häufigkeit in allen Analysen (z.B. min. 60%), diese Variable der jeweiligen, relevanten Einflussgröße in die gebündelte Analyse aufgenommen wurde. Der Wert des Kriteriums wurde dabei an die entsprechende Zielgröße angepasst. So wurde bei der 30-Tage-Mortalität nur die Parameter als Einflussfaktoren bestimmt, die in allen 15 Datensätzen, also 100%, einen Einfluss hatten, siehe dazu auch Tabelle 12.

Tabelle 12: Kriterien der Elastic-Net-Regression nach Zielgröße

Zielgröße:	Kriterium:
Morbidität	60%
Mortalität 30-Tage	100%
Mortalität stationär	60%

Über die 15 verschiedenen Odds Ratios jeweils einer relevanten Einflussgröße (bzgl. der Zielgröße) wurde abschließend der Mittelwert bzw. Median ermittelt.

Mittels der gebündelten Odds Ratio kann eine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs zwischen den einzelnen Faktoren und der postoperativen Morbidität bzw. 30-Tage-Mortalität und stationären Mortalität getroffen werden. Dies erfolgte wie bei einer klassischen logistischen Regression.

Somit konnten Einflussfaktoren detektiert werden, die für dieses erhobene Patientenkollektiv ein Risiko für die postoperative Morbidität, 30-Tage-Mortalität und stationäre Mortalität darstellten. Mittels ROC-Kurve wurden für die metrischen Einflussfaktoren Cut-Off-Werte ermittelt (Bühner 2011).

5. Ergebnisse

Vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2017 wurden im Uniklinikum Jena bei 449 Patienten eine Leberteilresektion durchgeführt. Alle Patienten, bei denen eine erneute Teilresektion der Leber notwendig war, wurden ausgeschlossen, diese Patienten machten lediglich einen Anteil von 2,4% (n=11/460) aus. Unter diesen Voraussetzungen wurden 449 Leberteilresektionen durchgeführt. Die Verteilung pro Jahr wird in Abbildung 6 sichtbar, dabei wird deutlich, dass die Anzahl der durchgeführten Leberteilresektionen von 2013 bis 2016 kontinuierlich abnahm und 2017 mit 135 Resektionen ihr Maximum erreichte.

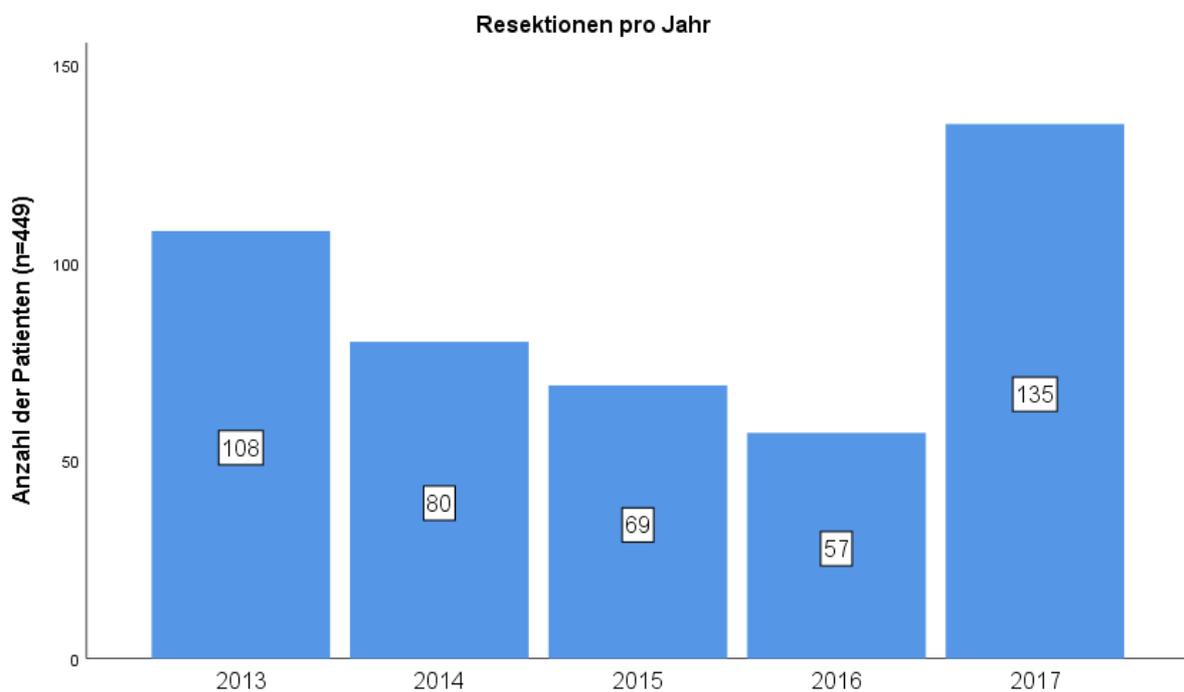


Abbildung 6: Resektionen pro Jahr

5.1. Patienteneigenschaften

Das Alter der Patienten reichte von 21 Jahre bis 88 Jahren. Das mittlere Alter betrug dabei 61,3 Jahre, der Median lag bei 63,0 Jahren. In Abbildung 7 zeigt sich ein Altersgipfel für Patienten zwischen 61-70 Jahren.

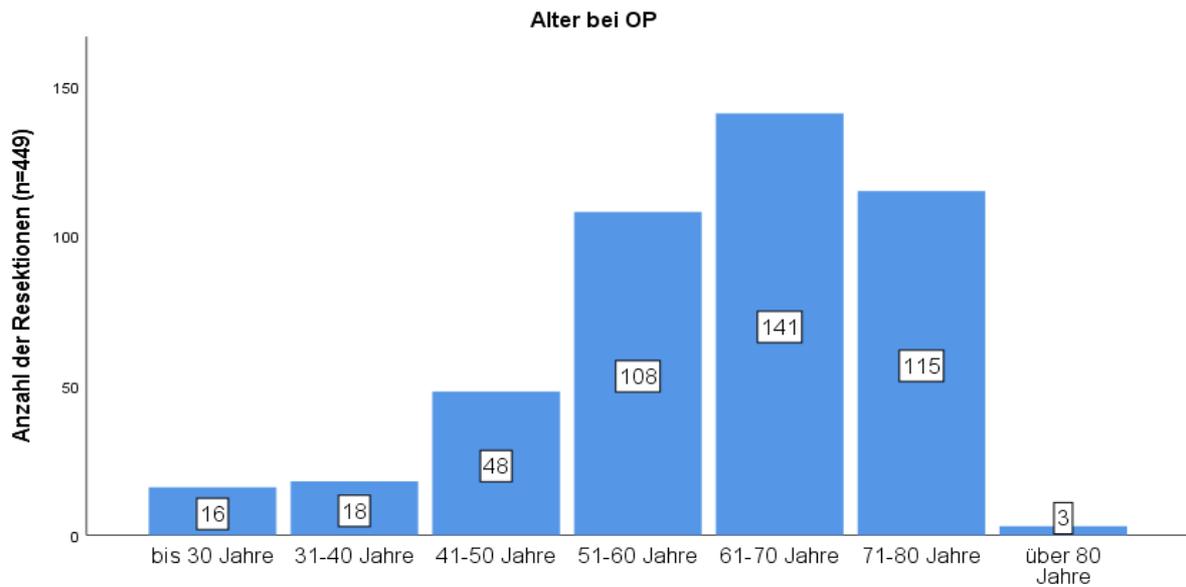


Abbildung 7: Alter bei OP (gruppiert)

Von 449 Patienten waren 42,8% weiblich (n=192) und 57,2% männlich (n=257), siehe dazu Abbildung 8.

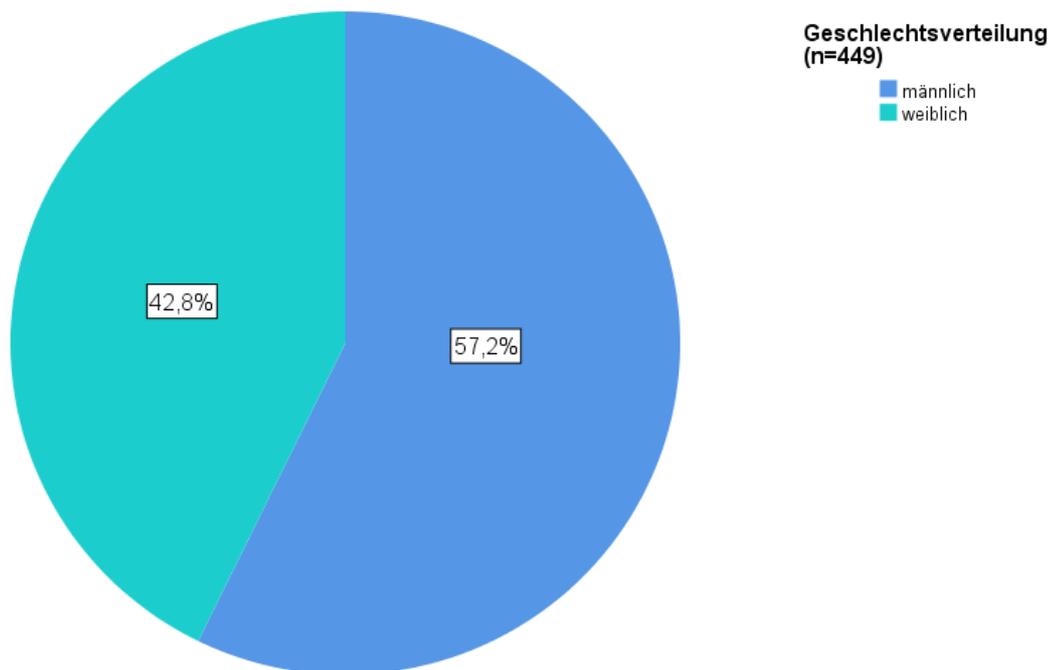


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung

Der BMI rangierte von 13,9 - 43,8 kg/m². Bei sieben Patienten (1,6%) wurde Untergewicht beobachtet. 178 Patienten (39,6%) waren laut BMI normalgewichtig, Präadipositas wurde bei 181 Patienten (40,3%) festgestellt. Eine Adipositas Grad I bestand zum Zeitpunkt der OP bei

64 Patienten (14,3%), eine Adipositas Grad II bei 13 Patienten (2,9%) und eine Adipositas Grad III bei sechs Patienten (1,3%). Siehe dazu Abbildung 9.

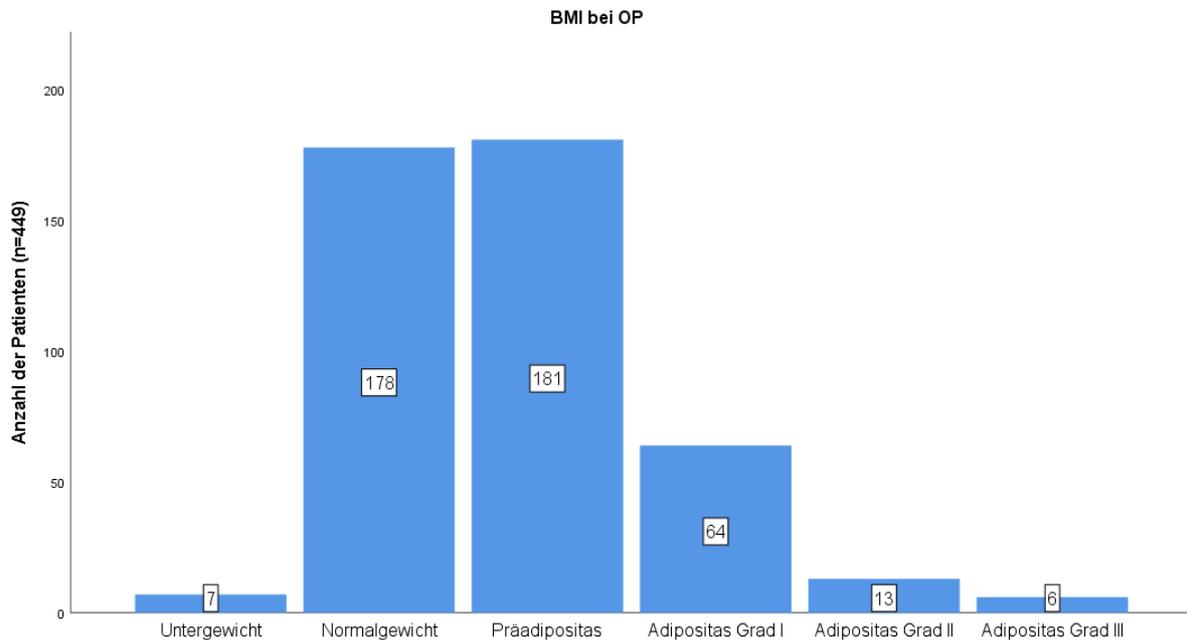


Abbildung 9: Gewicht bei OP

5.2. Indikation des Eingriffes

Primär wurden 380 Patienten (84,6%) aufgrund einer Neoplasie operiert, davon entsprachen 341 (75,9 %) einer malignen Neoplasie und 39 (8,7%) einer benignen Neoplasie (Hämangiom, FNH, HCA). Die restlichen Patienten wurden aufgrund einer Leberlebenspende (n=29), Abszesses (n=10), Echinokokkose (n=7), Cholezystitis (n=7), Carolisyndroms (n=7), Cholangitis (n=5), Zyste (n=4), Leberruptur (n=2), Gallelecks (n=2), Hämatoms (n=1), Cholangioms (n=1) oder eines stenosierten Ductus hepaticus (n=1) operiert.

Eine Resektion aufgrund einer Cholezystitis (n=7) erfolgte vier Mal bei perforierter Cholezystitis: Davon wurde dreimal das Gallenblasenbett (n=3) entfernt. Bei einem Patienten war eine Hemihepatektomie rechts (n=1) notwendig. Zwei Mal zeigte sich bei einer elektiven Cholezystektomie intraoperativ eine Raumforderung der Leber (n=2), diese wurden intraoperativ im Sinne einer atypischen Resektion (n=2) entfernt. Ein Patient erhielt bei V.a. Klatskin-CA eine Trisektorektomie (n=1). In der Histologie konnte jedoch keine Malignität festgestellt werden, sondern eine Cholezystitis mit Abszondierung.

Die Indikation Cholangitis wurde zweimal (n=2) gestellt. Einmal erfolgte bei V. a. Klatskin-Tumor eine Trisektorektomie links (n=1). Die Histologie zeigte keine Malignität, sondern eine

Cholangitis. Bei einem Patienten erfolgte bei Cholangitis mit Nekrosen eine atypische Resektion (n=1).

So erhielten zwei Patienten (0,4% aller Patienten) bei V.a. Malignität eine Resektion der Leber. Die Histologie konnte den Verdacht nicht bestätigen. Bei zwei weiteren Patienten (0,4% aller Patienten) fanden sich intraoperativ suspekta Befunde. Sie erhielten eine atypische Resektion.

Es wurden näher 25 verschiedene Kategorien der Indikation beobachtet. Bei acht Patienten wurden eine zweifache Indikation gestellt (Klatskin Tumor + Cholangitis (n=3), Metastase + Zyste (n=1), FNH + Cholangiom (n=1), CCC + Echinokokkose (n=1), Cholezytitis + Abszess (n=1), Klatskin Tumor + Hämatom (n=1)).

Die häufigste Indikation zur OP stellte ein hepatisch metastasiertes KKR mit 123 Resektionen (26,9%) dar. Ebenfalls gehäuft fanden sich in absteigender Reihenfolge ein HCC (13,1%), ein intrahepatisches CCC (11,6%), ein Klatskin Tumor (8,8%), eine Leberlebenspende (6,3%) und ein GBC (6,1%). Andere Indikationen waren seltener und rangierten unter 5%, siehe dazu auch Tabelle 13.

Tabelle 13: Indikation zur Leberteilesektion

Indikation zur Leberteilesektion

Indikation	Antworten		Prozent der Fälle
	N	Prozent	
HCC	60	13,1%	13,4%
HCA	10	2,2%	2,2%
GBC	28	6,1%	6,2%
intrahepatisches CCC	53	11,6%	11,8%
Klatskin	40	8,8%	8,9%
FNH	11	2,4%	2,4%
Hämangiom	18	3,9%	4,0%
Metastase KRK	123	26,9%	27,4%
Metastase Mammakarzinom	5	1,1%	1,1%
Metastase Nierenzellkarzinom	6	1,3%	1,3%
Metastase Neuroendokriner Tumor	5	1,1%	1,1%
Metastase Sarkom	5	1,1%	1,1%
Metastase Melanom	3	0,7%	0,7%
Metastase	14	3,1%	3,1%
Carolisyndrom	7	1,5%	1,6%
Cholezystitis	7	1,5%	1,6%
Cholangitis	5	1,1%	1,1%
Galleleck	2	0,4%	0,4%
Echinokokkose	7	1,5%	1,6%
Zyste	4	0,9%	0,9%
Abszess	10	2,2%	2,2%
Hämatom	1	0,2%	0,2%
Leberruptur	2	0,4%	0,4%
Leberlebendspende	29	6,3%	6,5%
Andere Indikation	2	0,4%	0,4%
Gesamt	457	100,0%	101,8%

5.3. Komorbidität der Patienten

Die Komorbidität wurde mit dem CCI-Score eingeschätzt. Dabei zeigte sich eine Spannweite der Werte von 0-13 Punkte. 26 Patienten (5,8%) präsentierten sich ohne Erkrankungen, siehe dazu auch Abbildung 10. Ein Häufigkeitsgipfel zeigte sich zwischen 4-9 Punktwerten, der Median betrug 6,0 Punkte.

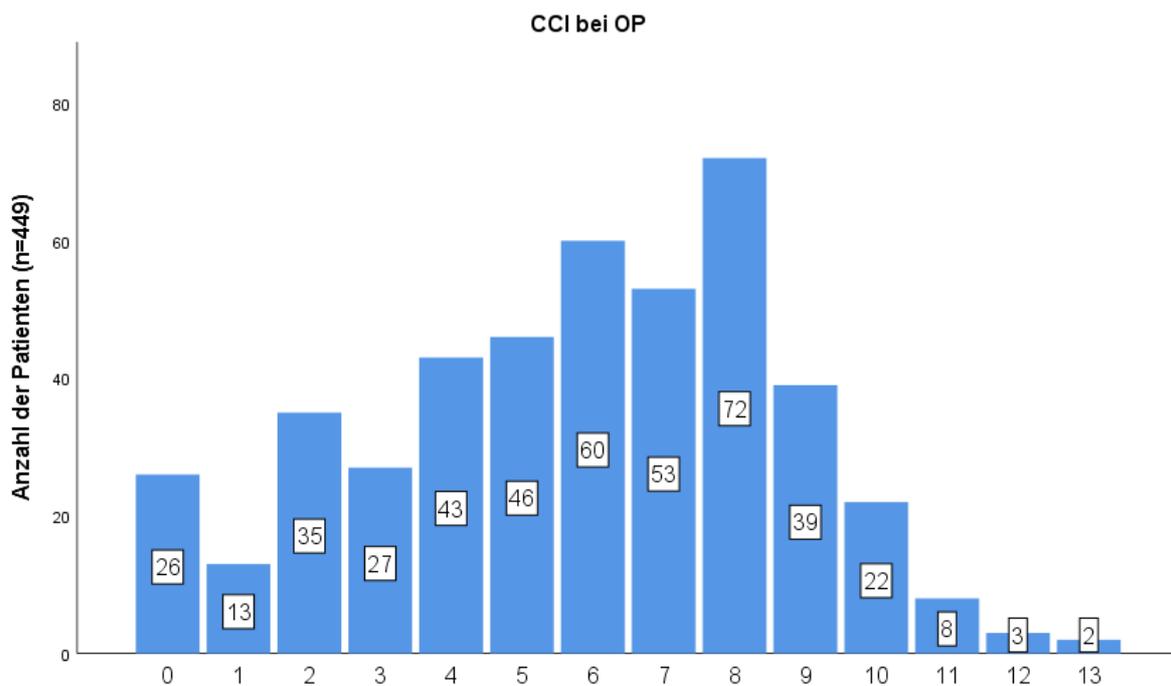


Abbildung 10: CCI-Score der Patienten

Eine präoperative Chemotherapie, definiert als max. ein Jahr vor dem Eingriff, ging bei 79 Patienten (17,6% aller Fälle) der Leberteilresektion voran. Dies betraf Patienten mit einer sekundären Neoplasie der Leber, die bereits eine Primarius-Resektion erhalten hatten.

Der präoperativ ermittelte ASA-Score zeigte sich in der Range von 1 bis 5 Punkte, der Median lag bei 2,0 Punkten. Bei 31 Patienten (6,9%) bestand kein erhöhtes Anästhesie-Risiko (ASA-Score 1). Bei über der Hälfte der Patienten (n=288, 64,1%) wurde der ASA-Wert 2 bestimmt, was einer leichten Allgemeinerkrankung entspricht. Bei 127 der Fälle (28,3%) wurde ein ASA-Score von 3 Punkten ermittelt. Bei zwei Patienten (0,4%) wurde der ASA-Score 4 sowie bei einem Patienten (0,2%) der ASA-Score 5 erhoben und somit ein hohes Risiko für eine OP vorhergesagt. Siehe dazu Abbildung 11.

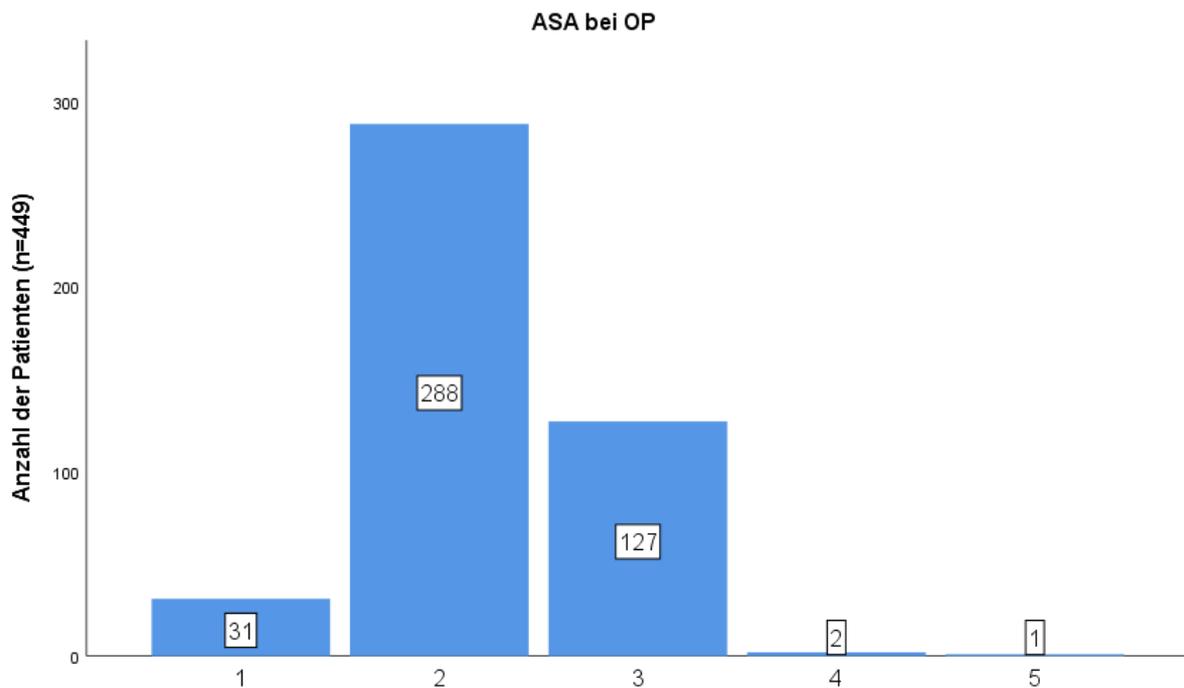


Abbildung 11: ASA-Score bei OP

Im Folgendem wird der histologisch gesicherte Zustand des Leberparenchyms zum Zeitpunkt der Operation beschrieben. Eine Steatose der Leber bestand bei 142 der Fälle (31,6%), eine Fibrose bei 79 der Fälle (17,6%) und eine Zirrhose bei 26 der Fälle (5,8%).

Zur genaueren Einschätzung des Schweregrades der Zirrhose wurde der Child-Pugh-Score ermittelt. Die Mehrzahl der Patienten mit einer Zirrhose hatten mit 5 (76,9% aller Patienten mit Zirrhose) bzw. 6 (7,7% aller Patienten mit Zirrhose) Punkten ein Child-Stadium A. Bei vier Patienten (15,4% aller Patienten mit Zirrhose) wurde ein Stadium B festgestellt. Ein Stadium C konnte bei keinem Patienten mit Leberzirrhose ermittelt werden.

5.4. Präoperatives Labor

Als präoperatives Labor wurden die Laborwerte am Tag vor der OP bestimmt. Bei der Interpretation der Werte, gelten hierbei die gleichen Referenzwerte, die auch im UKJ Verwendung finden (Lauris Version 18.12.05). Da die Laborwerte CHE (bei 304 Patienten, 67,7%) und Ferritin (bei 310 Patienten, 69,0%), bei einem Großteil der Patienten nicht bestimmt wurden, fließen diese Werte nicht in die Auswertung mit ein. Die Laborwerte machten die einzigen „Missings“ im Datensatz aus, auch diese fehlten nur vereinzelt, siehe dazu auch Tabelle 11.

Bei 64 Patienten (14,3%) wurde ein pathologisch erhöhtes Bilirubin von $\geq 21 \mu\text{mol/l}$ gemessen. Ein erhöhter ASAT Wert von $\geq 0,52 \mu\text{mol/l*s}$, fiel bei 232 Patienten (51,7%) auf, ein erhöhter ALAT Wert von $\geq 0,56 (\mu\text{mol/l*s})$ bei 255 Patienten (56,8%). Ein erhöhtes GGT zeigte sich mit $\geq 0,63 (\mu\text{mol/l*s})$ bei 330 Patienten (73,5%). Der Albumin-Wert war bei 180 Patienten (40,1%) präoperativ erniedrigt, der Referenzwert lag hier bei 35-53 g/l. Der INR-Wert reichte von 0,9 bis 3. Für den Kreatinin-Wert gelten für Männer und Frauen unterschiedliche Referenzwerte. Bei den Männern (n=257) zeigte sich bei 24 Patienten (5,7%) ein erhöhter Kreatininwert von $>127 \mu\text{mmol/l}$ und bei 15 Patienten (3,3%) ein erniedrigter Kreatininwert von $<72 \mu\text{mmol/l}$. Bei den Frauen (n=192) fiel bei sieben Patientinnen (3,6%) ein erhöhter Kreatininwert von $>96 \mu\text{mol/l}$ und bei zehn Patientinnen (5,2%) ein erniedrigter Kreatininwert von $<58 \mu\text{mmol/l}$ auf. Für beide Geschlechter wurde jeweils für einen Patient kein Kreatininwert bestimmt (0,4% aller Patienten).

Der präoperative MELD-Score wurde für alle Patienten mit einer histologisch gesicherten Zirrhose (n=26) erhoben und rangierte von 6-12 Punkten, der Median betrug hierbei 8,0 Punkte, siehe dazu Abbildung 12.

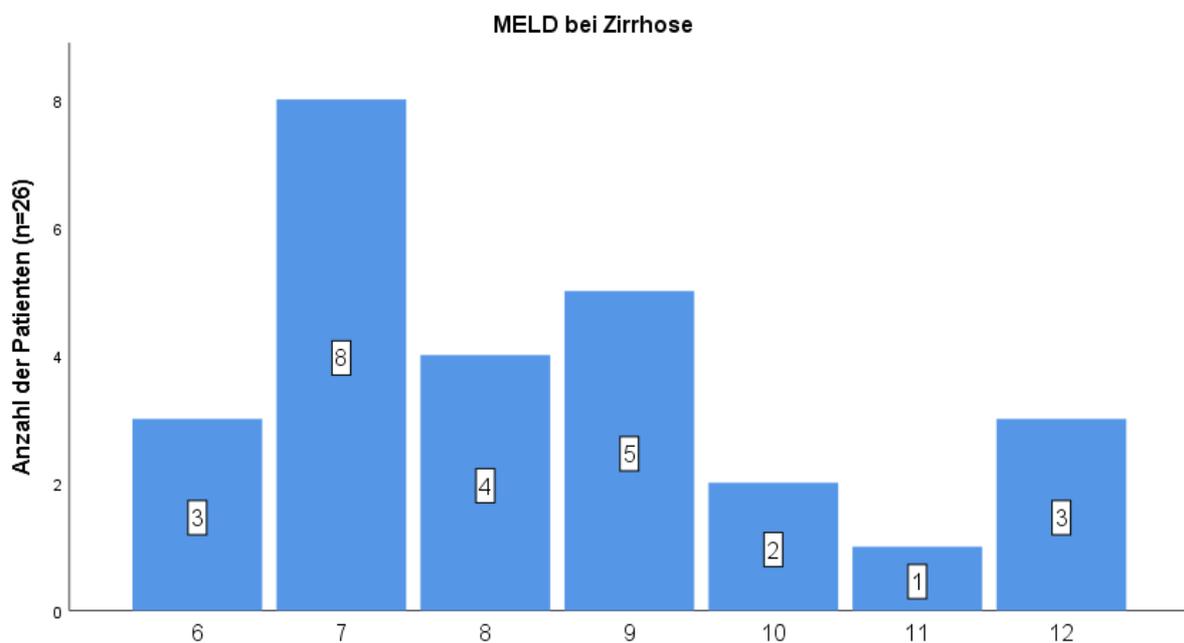


Abbildung 12: MELD-Score der Patienten

5.5. OP-Daten

Es wurden neun verschiedene Arten der Resektion durchgeführt. Bei 47 Patienten wurde mehr als eine Art der Resektion durchgeführt. Gemeinsam traten hierbei gehäuft Bisegmentresektion + atypische Resektion (n=4), Hemihepatektomie links + atypische Resektion (n=4), Hemihepatektomie rechts + atypische Resektion (n=3) auf, andere Kombinationen wurden nur vereinzelt (n=1 oder n=2) beobachtet. Der zweizeitige In-situ-Split-Eingriff erfolgte 26 Mal (5,2%).

Laparoskopisch wurde bei sechs Fällen (1,3%) vorgegangen, bei allen anderen Patienten wurde konventionell operiert. Eine erweiterte Hemihepatektomie/ Trisektorektomie wurde bei über einem Viertel der Patienten (n= 132, 26,6%) durchgeführt. Eine Hemihepatektomie rechts wurde bei 109 Patienten (22,0%), eine atypische Resektion bei 76 Patienten (15,3%) und eine Bisegmentresektion bei 56 Patienten (11,3%) vollzogen. Andere Arten der Resektion rangierten unter 10%. Zur Übersicht siehe Tabelle 14.

Tabelle 14: Art der Resektion

Art der Leberteilresektion

	Antworten		Prozent der Fälle
	N	Prozent	
Trisektorektomie/ erweiterte Hemihepatektomie	132	26,6%	29,4%
Hemihepatektomie rechts	109	22,0%	24,3%
atypische Resektion	76	15,3%	16,9%
Bisegmentresektion	56	11,3%	12,5%
Monosegmentresektion	46	9,3%	10,2%
Hemihepatektomie links	37	7,5%	8,2%
In-situ-Split	26	5,2%	5,8%
andere Resektion	8	1,6%	1,8%
laparoskopische Resektion	6	1,2%	1,3%
Gesamt	496	100,0%	110,5%

Mittels binärer logistischer Regression wurde nach einem signifikanten Zusammenhang zwischen Indikationsstellung und Art der Resektion gesucht. Somit wurde untersucht, ob bei bestimmten Indikationsstellungen spezifische Resektionsarten signifikant gehäuft oder signifikant weniger häufig eingesetzt wurden. Bei einer Neoplasie (maligne und benigne) wurde signifikant häufiger eine atypische Resektion durchgeführt ($p \leq 0,01$). Bei einer malignen Neoplasie wurde signifikant häufiger eine erweiterte Hemihepatektomie/ Trisektorektomie ($p \leq 0,01$) sowie eine atypische Resektion ($p \leq 0,01$) angewendet. Weiter Zusammenhänge sind in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Signifikante Zusammenhänge zwischen Indikation und Resektionsart

Indikation	Signifikant gehäuft angewandte Resektionsart	Signifikant seltener angewandte Resektionsart
GBC		Bisegmentresektion ($p=0,03$) Hemihepatektomie rechts ($p \leq 0,01$) Hemihepatektomie links ($p \leq 0,01$)
Klatskin-Tumor	Trisektorektomie/ erweiterte Hemihepatektomie ($p \leq 0,01$)	In-situ-Split ($p \leq 0,01$)
Metastase KRK	Hemihepatektomie rechts ($p=0,03$) Bisegmentresektion ($p=0,03$) Monosegmentresektion ($p=0,39$) atypische Resektion ($p \leq 0,01$) In-situ-Split ($p \leq 0,01$)	
Metastase Mammakarzinom	Hemihepatektomie rechts ($p=0,04$)	
Cholezystitis	Andere Resektion ($p \leq 0,01$)	
Zyste	laparoskopische Resektion ($p \leq 0,01$) andere Resektion ($p \leq 0,01$)	
Leberlebendspende	Hemihepatektomie rechts ($p \leq 0,01$)	

Bei 23 Patienten (5,1%) wurde im Rahmen des Eingriffs eine Gefäßresektion durchgeführt. Dabei wurde bei zehn Patienten (2,2% aller Fälle) die Pfortadergabel, bei acht Patienten die A. hepatica (1,8% aller Fälle), bei drei Patienten (0,7% aller Fälle) die Pfortader und bei drei Patienten (0,7% aller Fälle) die V. cava reseziert. Bei einem Patienten ($n=1$) wurde sowohl die Pfortadergabel als auch die A. hepatica reseziert.

Die OP-Dauer betrug im Durchschnitt 208,2 min.

5.6 Postoperativer Verlauf

Der Mittelwert des stationären Aufenthalts betrug 23 Tage, der Median 17,0 Tage. Die längste Liegedauer lag bei 114 Tagen. 400 Patienten (89,1%) wurden mind. einmal auf eine Intensivstation verlegt. Die mediane Liegedauer auf einer Intensivstation betrug 1,0 Tage. Die mittlere ITS-Aufenthaltsdauer betrug 2,5 Tage, der längste Aufenthalt auf ITS betrug 37 Tage. Bei 66 Patienten (14,7%) war ein Intensivaufenthalt aufgrund von Komplikationen notwendig.

Bei 230 Patienten (51,2%) wurde eine Morbidität festgestellt. Dies deckt sich nicht mit den 266 Patienten (59,2%), bei denen eine Komplikation gemäß Clavien-Dindo auftrat. Die Differenz resultiert daraus, dass bei 36 Patienten (8,0%) zwar eine Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf gemäß Clavien-Dindo auftrat, diese Ereignisse jedoch nach Leberteileresektion keinen Krankheitswert besitzen. Darunter fielen eine geringe Menge Aszites sowie eine nicht-katecholaminpflichtige temporäre Hypotonie und eine zeitweilige Elektrolytstörung. Diese wurden nicht als Morbidität gewertet, spiegeln sich jedoch mit einem Clavien-Dindo Grad I in der Auswertung wider.

Um die Schwere der aufgetretenen Komplikationen einzuschätzen wurde der Clavien-Dindo-Score bestimmt. Bei 183 Patienten (40,7 %) wurde mit dem Stadium 0 ein vollständig unauffälliger postoperativer Verlauf registriert. Zur Übersicht des Clavien-Dindo-Scores der Patienten dient Tabelle 16.

Tabelle 16: Clavien-Dindo-Score der Patienten

Clavien-Dindo-Score	Häufigkeit	Prozent
Gültig 0	183	40,8
I	81	18,0
II	48	10,7
IIIa	55	12,2
IIIb	16	3,6
IVa	1	,2
IVb	29	6,5
V	36	8,0
Gesamt	449	100,0

Nachfolgend werden die Komplikationen nach Clavien-Dindo Graden beschrieben. Angemerkt werden muss hier, dass wenn bei einem Patienten ein Clavien-Dindo-Score > I bestimmt wurde, andere Komplikationen, die bei demselben Patienten auftraten, wie z.B. eine Darmatonie, die einem niedrigeren Clavien-Dindo Grad entsprechen, ebenfalls unter dem entsprechenden Clavien-Dindo-Score aufgelistet werden. Zudem ist beispielsweise ein Galleleck in allen Klassifikationen aufgelistet, da dieses teils konservativ, teils endoskopisch oder mittels Revision versorgt wurde und somit jeweils einem anderen Clavien-Dindo-Grad entspricht.

Der Clavien-Dindo Grad I und damit eine Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention wurde bei 81 Patienten (18,0%) bestimmt. Am häufigsten zeigte sich eine Wundheilungsstörung (n=13) und eine Darmatonie (n=11). Zur genauen Speziierung der Komplikationen siehe Tabelle 17.

Tabelle 17: Clavien-Dindo-Score I spezifische Komplikationen

Clavien-Dindo-Score I

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Morbidity	Galleleck	9	18,0%	20,0%
	Wundheilungsstörung	13	26,0%	28,9%
	Delir	2	4,0%	4,4%
	Herzrhythmusstörungen	1	2,0%	2,2%
	Pleuraerguss	9	18,0%	20,0%
	Hypertone Entgleisung	1	2,0%	2,2%
	Darmatonie	11	22,0%	24,4%
	Andere	4	8,0%	8,9%
Gesamt		50	100,0%	111,1%

Eine medikamentöse Behandlung der postoperativen Komplikationen und damit ein Clavien-Dindo-Score II zeigte sich bei 48 Patienten (10,7%). In diesem Patientengut wurden 77 Komplikationen festgestellt. Zur Übersicht siehe Tabelle 18.

Tabelle 18: Clavien-Dindo-Score II spezifische Komplikationen

Clavien-Dindo-Score II

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Morbidity	Galleleck	10	13,2%	20,8%
	Small-for-Size-Syndrom	4	5,3%	8,3%
	Leberversagen	1	1,3%	2,1%
	Wundheilungsstörung	12	15,8%	25,0%
	Abszess	2	2,6%	4,2%
	Harnwegsinfekt	12	15,8%	25,0%
	Delir	1	1,3%	2,1%
	Herzrhythmusstörungen	2	2,6%	4,2%
	Pleuraerguss	8	10,5%	16,7%
	Pneumonie	2	2,6%	4,2%
	Pneumothorax	2	2,6%	4,2%
	Lungenembolie	2	2,6%	4,2%
	Hypertone Entgleisung	1	1,3%	2,1%
	Pankreatitis	2	2,6%	4,2%
	Darmatonie	8	10,5%	16,7%
	Allergische Reaktion	1	1,3%	2,1%
	Andere	6	7,9%	12,5%
Gesamt		76	100,0%	158,3%

Bei 55 Patienten (12,2%) wurde der Clavien-Dindo-Score IIIa bestimmt und somit war eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention aufgrund der Komplikationen ohne Generalanästhesie notwendig. Bei diesen Patienten zeigten sich 86 Komplikationen. Zur Übersicht dient Tabelle 19.

Tabelle 19: Clavien-Dindo-Score IIIa spezifische Komplikationen

Clavien-Dindo-Score Grad IIIa

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Morbidity	Galleleck	38	44,2%	69,1%
	Small-for-Size-Syndrom	1	1,2%	1,8%
	Leberversagen	3	3,5%	5,5%
	Wundheilungsstörung	5	5,8%	9,1%
	Abszess	3	3,5%	5,5%
	Harnwegsinfekt	2	2,3%	3,6%
	Herzrhythmusstörungen	1	1,2%	1,8%
	Myokardinfarkt	1	1,2%	1,8%
	Pleuraerguss	14	16,3%	25,5%
	Pneumonie	3	3,5%	5,5%
	Pneumothorax	1	1,2%	1,8%
	Pankreatitis	3	3,5%	5,5%
	Darmatonie	5	5,8%	9,1%
	Andere	6	7,0%	10,9%
Gesamt		86	100,0%	156,4%

16 Patienten (3,6%) erhielten aufgrund einer Komplikation, die einer Intervention unter Vollnarkose bedarf, den Clavien-Dindo-Score der IIIb. Bei diesen Patienten zeigten sich 34 Komplikationen, siehe dazu Tabelle 20.

Tabelle 20: Clavien-Dindo-Score IIIb spezifische Komplikationen

Clavien-Dindo-Score IIIb

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Morbidity	Galleleck	11	32,4%	68,8%
	Wundheilungsstörung	4	11,8%	25,0%
	Platzbauch	8	23,5%	50,0%
	Pleuraerguss	3	8,8%	18,8%
	Pneumonie	2	5,9%	12,5%
	Pneumothorax	1	2,9%	6,3%
	Blutung	3	8,8%	18,8%
	Andere	2	5,9%	12,5%
Gesamt		34	100,0%	212,5%

Eine lebensbedrohliche Komplikation durch Dysfunktion eines Organs, Clavien-Dindo-Score IVa, zeigte sich bei einem Patienten (n=1, 0,2%). Es traten ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen sowie eine Wundheilungsstörung auf.

Bei 29 Patienten (6,5%) wurde ein Clavien-Dindo-Score IVb bestimmt und somit ein lebensbedrohlicher Zustand durch ein Versagen multipler Organe bestimmt. Bei diesen Patienten traten insgesamt 98 Komplikationen auf. Zur Übersicht dient Tabelle 21.

Tabelle 21: Clavien-Dindo-Score IVb spezifische Komplikationen

Clavien-Dindo-Score IVb

	Antworten		Prozent der Fälle
	N	Prozent	
Morbidität ^a Galleleck	18	18,4%	62,1%
Small-for-Size-Syndrom	1	1,0%	3,4%
Leberversagen	2	2,0%	6,9%
Wundheilungsstörung	6	6,1%	20,7%
Abszess	1	1,0%	3,4%
Platzbauch	4	4,1%	13,8%
Harnwegsinfekt	2	2,0%	6,9%
Nierenversagen	5	5,1%	17,2%
Delir	5	5,1%	17,2%
CIP	2	2,0%	6,9%
zerebraler Insult	4	4,1%	13,8%
Herzrhythmusstörungen	1	1,0%	3,4%
Myokardinfarkt	1	1,0%	3,4%
Pleuraerguss	12	12,2%	41,4%
Pneumonie	6	6,1%	20,7%
Pneumothorax	1	1,0%	3,4%
Lungenembolie	3	3,1%	10,3%
Dyspnoe/ respiratorische Insuffizienz	5	5,1%	17,2%
Blutung	6	6,1%	20,7%
Darmatonie	2	2,0%	6,9%
mechanischer Ileus	2	2,0%	6,9%
Sepsis	4	4,1%	13,8%
Andere	5	5,1%	17,2%
Gesamt	98	100,0%	337,9%

36 Patienten (8,0%) verstarben auf Station, was einem Clavien-Dindo-Score von V entspricht. Tabelle 22 listet die Komplikationen auf, die bei diesen Patienten aufgetreten sind.

Tabelle 22: Clavien-Dindo-Score V spezifische Komplikationen

Clavien-Dindo-Score V

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Morbidity ^a	Galleleck	9	8,0%	25,0%
	Small-for-Size-Syndrom	1	0,9%	2,8%
	Leberversagen	7	6,2%	19,4%
	Wundheilungsstörung	5	4,4%	13,9%
	Platzbauch	5	4,4%	13,9%
	Nierenversagen	10	8,8%	27,8%
	Delir	4	3,5%	11,1%
	CIP	2	1,8%	5,6%
	zerebraler Insult	1	0,9%	2,8%
	Herzrhythmusstörungen	2	1,8%	5,6%
	Myokardinfarkt	3	2,7%	8,3%
	Pleuraerguss	5	4,4%	13,9%
	Pneumonie	7	6,2%	19,4%
	Pneumothorax	1	0,9%	2,8%
	Lungenembolie	1	0,9%	2,8%
	Reintubation	12	10,6%	33,3%
	Blutung	12	10,6%	33,3%
	Darmatonie	1	0,9%	2,8%
	mechanischer Ileus	3	2,7%	8,3%
	Darmischämie	4	3,5%	11,1%
	Allergische Reaktion	1	0,9%	2,8%
	Sepsis	15	13,3%	41,7%
	Andere	2	1,8%	5,6%
Gesamt		113	100,0%	313,9%

Bei 219 Patienten (48,8%) zeigte sich ein unauffälliger postoperativer Verlauf, bei 230 Patienten (51,2%) zeigten sich insgesamt 459 Komplikationen. Die häufigste Komplikation war bei 95 Patienten (21,2%) ein Galleleck. In den meisten Fällen wurde konservativ oder interventionell therapiert. Ein signifikanter Anteil der Patienten mit Galleckage wurde durch Abwarten, das heißt durch eine adäquate Drainage aus der Bauchhöhle, gemanagt. Kam es im stationären Verlauf nicht zum Sistieren der Leckage wurde eine ERCP durchgeführt und ggf. eine Papillotomie vollzogen oder ein Stent eingesetzt. Nur in 17 Fälle (17,9% aller Galleckagen bzw. 3,8 % aller Patienten) war eine operative Revision notwendig.

Gehäuft traten auch Pleuraergüsse (51 Patienten, 11,4% aller Fälle), Wundheilungsstörungen (46 Patienten, 10,2% aller Fälle) und Darmatonien (27 Patienten, 5,9% aller Fälle) auf. Andere Komplikationen rangierten unter 5%. Gemeinsam wurden gehäuft ($n \geq 3$) Pleuraerguss +

Galleleck (n=9), Darmatonie + Harnwegsinfekt (n=3) sowie Wundheilungsstörung + Galleleck (n= 3) festgestellt. In Tabelle 23 findet sich die detaillierte Auflistung der Komplikationen.

Tabelle 23: spezifische Komplikationen

Spezifische Morbidität	Antworten		Prozent der Fälle
	N	Prozent	
Morbidity Galleleck	95	20,7%	41,3%
Pleuraerguss	51	11,1%	22,2%
Wundheilungsstörung	46	10,0%	20,0%
Darmatonie	27	5,9%	11,7%
Andere	25	5,4%	10,9%
Blutung	21	4,6%	9,1%
Pneumonie	20	4,4%	8,7%
Sepsis	19	4,1%	8,3%
Platzbauch	17	3,7%	7,4%
Reintubation	17	3,7%	7,4%
Harnwegsinfekt	16	3,5%	7,0%
Nierenversagen	16	3,5%	7,0%
Leberversagen	13	2,8%	5,7%
Delir	12	2,6%	5,2%
Herzrhythmusstörungen	7	1,5%	3,0%
Small-for-Size-Syndrom	7	1,5%	3,0%
Abszess	6	1,3%	2,6%
Lungenembolie	6	1,3%	2,6%
Pneumothorax	6	1,3%	2,6%
mechanischer Ileus	5	1,1%	2,2%
Myokardinfarkt	5	1,1%	2,2%
Pankreatitis	5	1,1%	2,2%
zerebraler Insult	5	1,1%	2,2%
CIP	4	0,9%	1,7%
Darmischämie	4	0,9%	1,7%
Allergische Reaktion	2	0,4%	0,9%
Hypertone Entgleisung	2	0,4%	0,9%
Gesamt	459	100,0%	199,6%

Ein postoperatives Organersatzverfahren der Leber kam bei neun Patienten (2,0%) zum Einsatz. Mindestens eine operative Revision war bei 54 Patienten (12,0%) notwendig. Insgesamt wurden 66 Revisionen durchgeführt. Am häufigsten erfolgte ein erneuter chirurgischer Eingriff aufgrund einer Blutung bei 21 Patienten (31,8% aller Revisionen). Infolge eines Platzbauches wurde 18 Mal (27,3% aller Revisionen) operiert, wegen eines Gallecks 17 Mal (25,8% aller Revisionen). Jeweils zwei Revisionen erfolgten wegen eines ischämischen Kolons (3,0% aller Revisionen) bzw. eines septischen Schockes (3,0% aller Revisionen). Vereinzelt erfolgte ein

erneuter chirurgischer Eingriff bei Leberversagen bzw. Wundheilungsstörung (je 1,5% aller Revisionen). Ebenso traten vereinzelt Thrombose (n=1), Gefäßkompression (n=1), Ulkusperforation (n=1) und Explorativlaparatomie bei instabilem Patienten (n=1) als Revisionsgründe auf. Bei 11 Patienten wurden zwei bzw. drei Gründe zur Revision festgestellt, siehe dazu Tabelle 24.

Tabelle 24: Grund zur Revision

Grund zur Revision		Antworten		Prozent der
		N	Prozent	Fälle
Revision	Blutung	21	31,8%	38,9%
	Revision Galleleck	17	25,8%	31,5%
	Revision Platzbauch	18	27,3%	33,3%
	Revision ischämisches Kolon	2	3,0%	3,7%
	Revision septischer Schock	2	3,0%	3,7%
	Revision aus anderen Gründen	4	6,1%	7,4%
	Revision Leberversagen	1	1,5%	1,9%
	Revision Wundheilungsstörung	1	1,5%	1,9%
Gesamt		66	100,0%	122,2%

18 Patienten (4,0 %) verstarben innerhalb 30 Tage postoperativ, 18 Weitere verstarben im restlichen stationären Verlauf. Somit betrug die stationäre Mortalität bei 36 Patienten 8,0% aller Fälle.

5.7. Einflussfaktoren der postoperativen Morbidität

Für die Bestimmung der Einflussfaktoren wurde, wie bereits beschrieben eine Elastic-Net Regression durchgeführt. Dabei wurden drei Einflussgrößen für die postoperative Morbidität detektiert.

Einen positiven Einfluss hatte die Indikation Cholezystitis (KI 0,09- 0,48, Median 0,18). Demnach hatten Patienten, die aufgrund einer Cholezystitis operiert wurden gegenüber Patienten mit einer anderen Indikationsstellung ein geringeres Risiko an einer postoperativen Komplikation zu leiden.

Ebenfalls einen positiven Einfluss auf das Outcome der Patienten hatte ein hoher Albumin-Wert (g/l) mit dem KI 0,89 - 0,97, Median 0,93. Wurde präoperativ ein hohes Albumin (g/l) gemessen hatten diejenigen Patienten, im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen Albumin-Wert ein geringeres Risiko nach der OP zu erkranken. Der Cut-off betrug hierbei 35,5 g/l, Patienten mit einem höheren Albumin-Wert hatten ein geringeres Risiko postoperativ Komplikationen zu entwickeln.

Einen negativen Einfluss hatte eine lange OP-Dauer (min) mit dem KI $>1,00$ - 1,01, Median 1,01 und somit bestand ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen. Mittels ROC-Kurve wurde für die OP-Dauer bei gleichgewichteter Sensitivität und Spezifität ein Cut-off-Wert von 187,5 min berechnet. Leberteilresektionen, die länger als 187,5 min dauerten, waren mit einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen verbunden. Siehe zur Übersicht Abbildung 13.

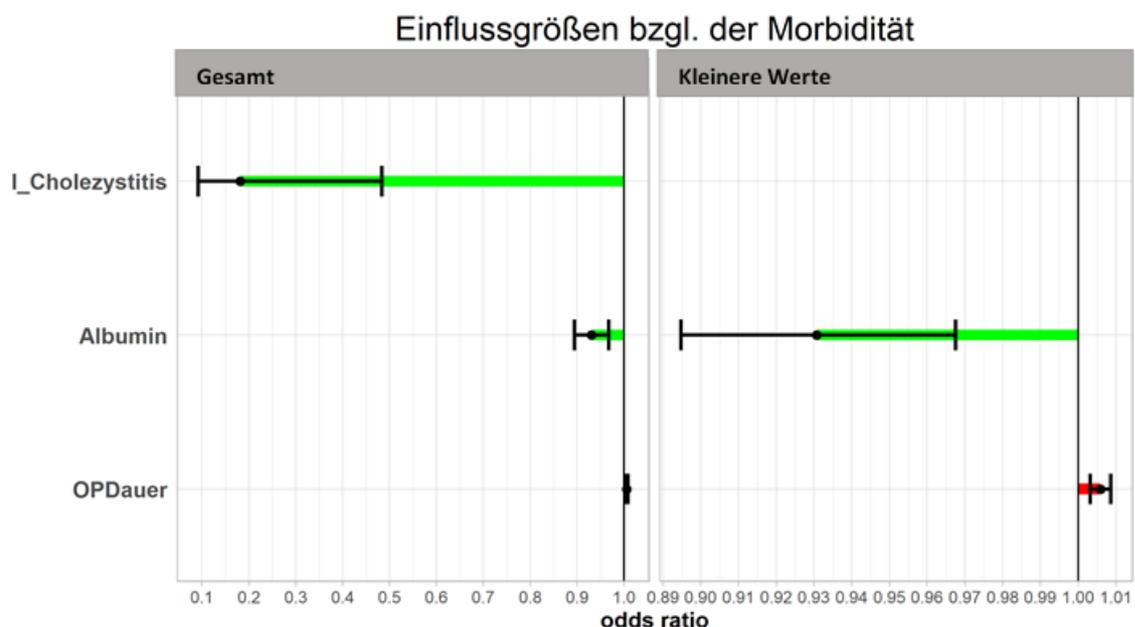


Abbildung 13: Einflussgrößen bzgl. der Morbidität

Da sich die Variablen hinsichtlich ihrer Einheiten unterschieden, wurden die Koeffizienten standardisiert. Dabei finden sich dieselben Variablen, wie im nicht-standardisierten Fall, mit dem Unterschied, dass die Koeffizienten dieses Mal untereinander vergleichbar sind. Daher kann man anhand der quadratischen Werte beurteilen, welche Variablen einen größeren Einfluss auf die Variablen haben. Im R-Skript wurde ein Bild zur Veranschaulichung erzeugt, siehe Abbildung 14. Die genauen Konfidenzintervalle finden sich in Tabelle 25. Dabei zeigt sich, dass die OP-Dauer (min) mit einem KI von 0,07 bis 0,57 gefolgt vom Albumin-Wert, den größten Einfluss hatte.

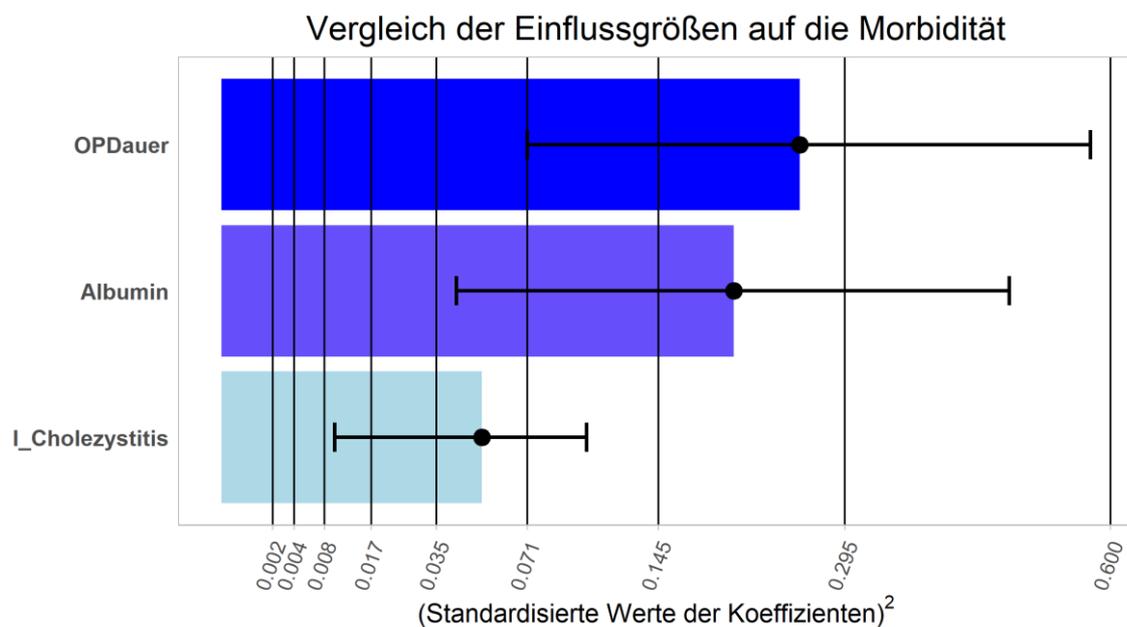


Abbildung 14: standardisierte Einflussfaktoren auf die Morbidität

Tabelle 25: KI für die standardisierten Einflussfaktoren für die Morbidität

Variable	0,025 Perzentile	Median	0,975 Perzentile
OP-Dauer	0.07	0.25	0.57
Albumin (g/l)	0.47	0.20	0.04
Cholezystitis (Indikation)	0.10	0.05	0.01

5.8. Einflussfaktoren der postoperativen Mortalität

Wir betrachteten die 30- Tage Mortalität- und die Mortalitätsrate im stationären Verlauf der Patienten.

5.8.1. 30-Tage-Mortalität

Bei den Einflussgrößen auf die 30-Tage-Mortalität wurden 16 Faktoren detektiert. Angemerkt werden muss hierbei, dass im Gegensatz zu den beiden anderen Zielgrößen (bei min. 60% der Datensätze) bei der Elastic-Net Regression, nur diejenigen Einflussfaktoren gelistet wurden, die in allen 15 Datensätzen einen Einfluss zeigten.

Ein geringeres Risiko innerhalb der ersten 30 Tage nach Leberteileresektion zu versterben, hatten Patienten mit höheren Albumin-Werten (Cut-off 32,5g/l).

Ein höheres Risiko in den ersten 30 Tagen nach der OP zu versterben, wurde bei Patienten mit der Indikation Klatskin-Tumor, präoperativ hohen Bilirubin-Werten (Cut-off 13,5 µmol/l), einer langen OP-Dauer (Cut-off 266,5 min) und Patienten, bei denen eine Hemihepatektomie rechts durchgeführt wurde, beobachtet. Zusätzlich verstarben Patienten in den ersten 30 Tagen signifikant häufiger, wenn ein postoperatives Organersatzverfahren der Leber, eine Reintubation oder eine Revision aufgrund eines ischämischen Kolons notwendig war.

Außerdem waren Patienten gefährdet, die postoperativ eine Pneumonie, ein Leberversagen, einem Delir, eine Blutung, eine Sepsis, einen mechanischen Ileus, eine Darmischämie oder einen Myokardinfarkt erlitten. Für die genauen Werte der medianen ORs siehe Abbildung 15 und Tabelle 26.

Einflussgrößen bzgl. der 30T-Mortalität

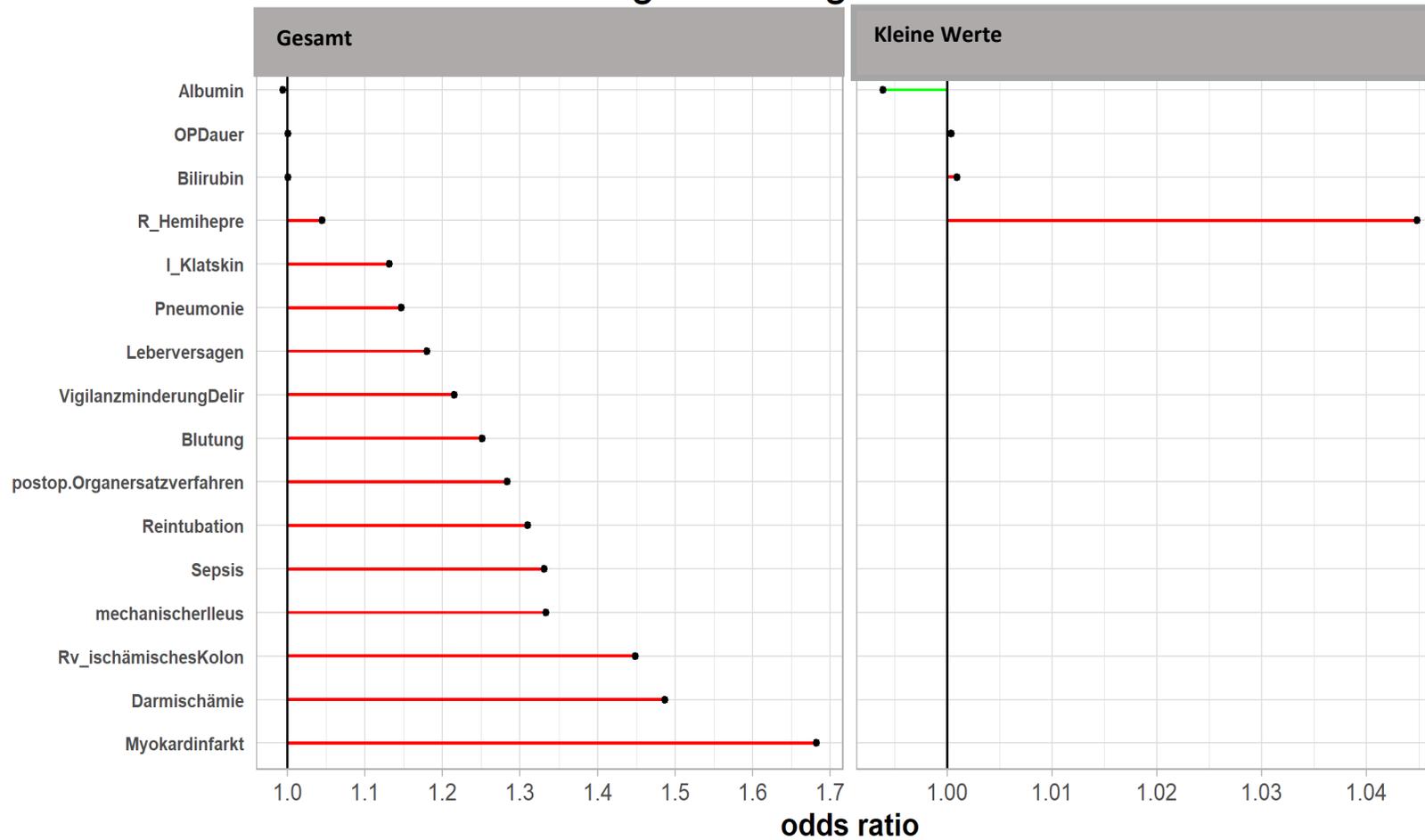


Abbildung 15: Einflussgrößen bzgl. der 30-Tage-Mortalität

Tabelle 26: mediane ORs der 30-Tages-Mortalität

medianer OR	
Albumin	0.99
OP-Dauer	>1.00
Bilirubin	>1.00
Hemihepatektomie rechts	1.04
Indikation Klatskin-Tumor	1.13
Pneumonie	1.15
Leberversagen	1.18
Delir	1.22
Blutung	1.25
postop. Organersatzverfahren	1.28
Reintubation	1.31
Sepsis	1.33
Mechanischer Ileus	1.33
Revision wg. ischämisches Kolon	1.45
Darmischämie	1.49
Myokardinfarkt	1,68

Auf eine standardisierte Darstellung wurde, aufgrund der niedrigen Event-per-Variable Ratios und der stark unterschrittenen „one-in-ten-Rule“ verzichtet (Harrell Jr et al. 1996).

5.8.2. Stationäre Mortalität

Es wurden sieben Parameter detektiert, die bei diesem Patientenkollektiv einen Einfluss auf die stationäre Mortalität aufwiesen.

Einen positiven Einfluss hatte, wie auch bei den anderen beiden Zielgrößen ein hoher Albumin-Wert (KI 0,97- <1,00, Median 0,98). Patienten mit einem präoperativen Albumin-Wert von >32,5 g/l verstarben signifikant seltener im stationären Verlauf. Somit wurde der gleiche Cut-off für den Albumin-Wert wie bei der Morbidität und der 30-Tage Mortalität ermittelt.

Ein höheres Risiko im stationären Verlauf zu versterben hatten Patienten, die postoperativ unter einer Blutung (KI 1,29- 4,19, Median 2,37), einer Sepsis (KI 1,75- 5,74, Median 3,20) oder einer Darmischämie (KI 1,72- 6,62, Median 3,74) litten. Außerdem waren negative Prädiktionsfaktoren ≥ 2 Punkte im ASA-Score (KI 1,03-1,27 Median 1,15), eine Reintubation (KI 1,21 – 3,42, Median 2,03) und ein postoperatives Organersatzverfahren der Leber (KI 1,20 – 5,14 Median 2,54). Zur Übersicht siehe auch Abbildung 16.

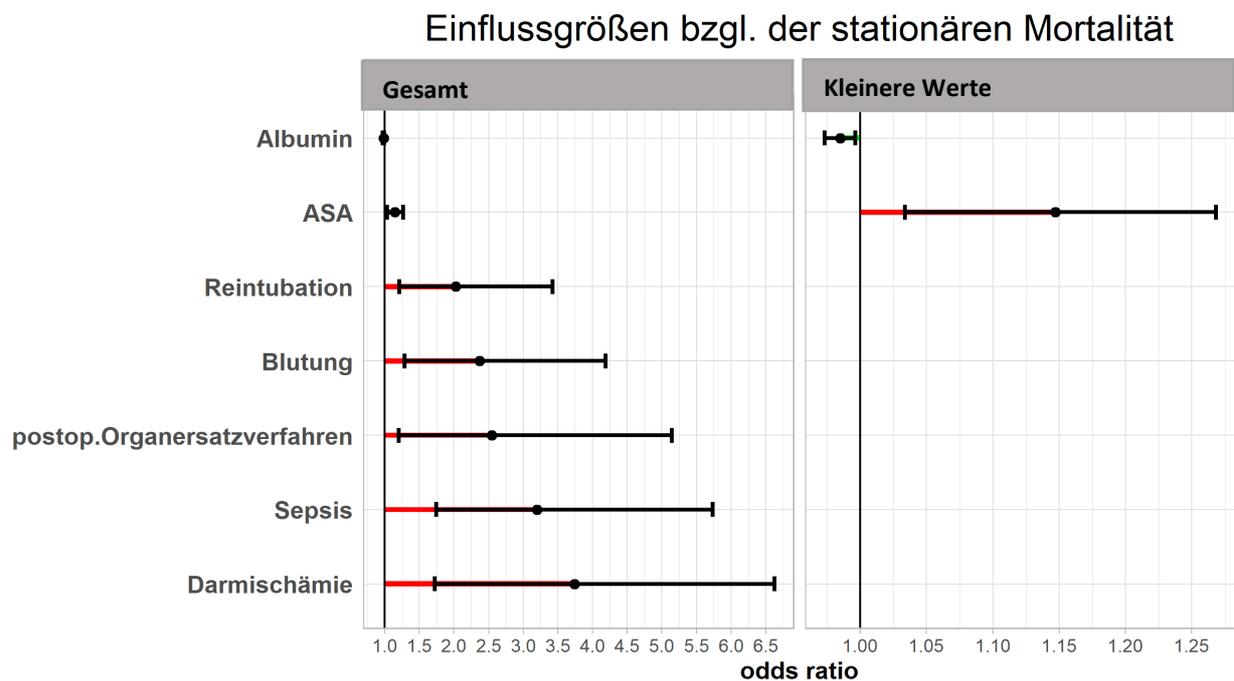


Abbildung 16: Einflussgrößen bzgl. der stationären Mortalität

Trotz des geringen Event-per-Variablen Verhältnisses (36 Events, 89 Variablen) wurde sich dazu entschieden eine standardisierte Darstellung der Einflussfaktoren, wie auch bei den Einflussfaktoren der postoperativen Morbidität, zu erstellen. Daraus ließ sich ableiten, dass von allen untersuchten Faktoren eine postoperative Sepsis das Risiko im stationären Aufenthalt zu

versterben am meisten erhöhte. Zur detaillierten Auflistung der KI siehe Abbildung 17 und Tabelle 27.

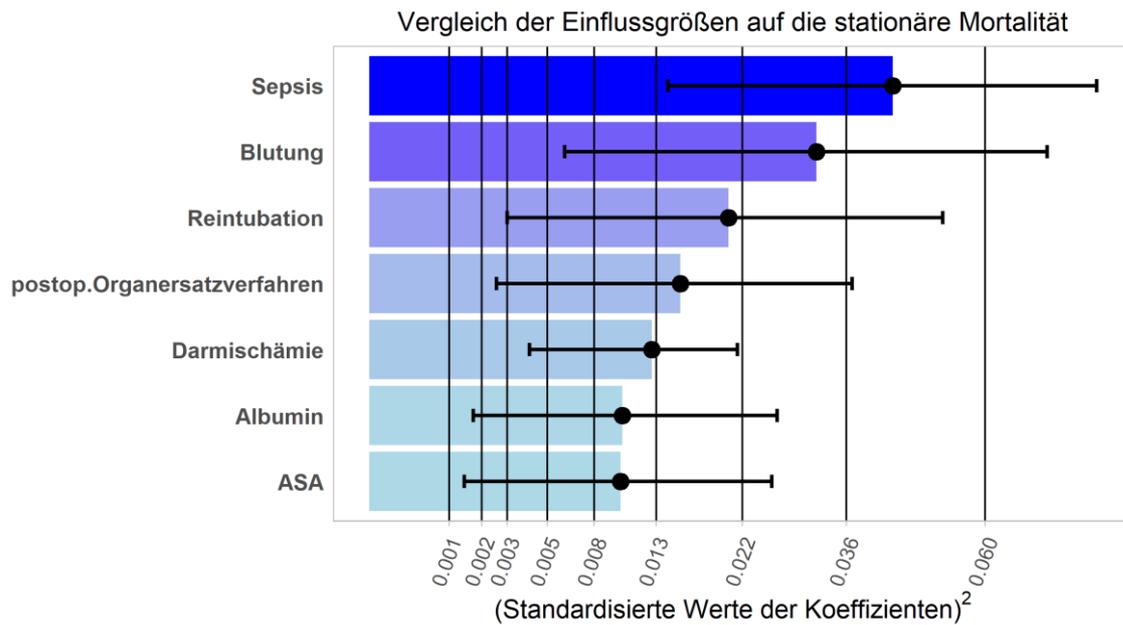


Abbildung 17: standardisierte Einflussfaktoren auf die stationäre Mortalität

Tabelle 27: standardisierte KI der Einflussgrößen auf die stationäre Mortalität

Variable	KI	Median
ASA-Score	>0.00-0.03	0.01
Albumin (g/l)	0.03- >0.00	0.01
Reintubation	>0.00- 0.05	0.02
Darmischämie	>0.00- 0.02	0.01
postop. Organersatzverfahren	>0.00- 0.04	0.02
Blutung	0.01- 0.07	0.03
Sepsis	0.01- 0.08	0.05

6. Diskussion

6.1. Einführung und Zusammenfassung

Die Inzidenz der Leberpathologien, explizit des HCC, ist in den letzten Jahren stark gestiegen (Bray et al. 2018). Trotz neu entwickelter lokal destruierender Verfahren und Fortschritte in der Chemotherapie stellt die Leberteilektomie von primären, sekundären Neoplasien und weiteren Leberpathologien bislang oft das einzige kurative Behandlungsverfahren und damit den Goldstandard dar. Aufgrund der Risiken dieses chirurgischen Eingriffes besteht dringender Handlungsbedarf im Bereich der Tertiärprävention im Sinne einer Risikostratifizierung.

Deshalb war es Ziel dieser Arbeit erstmalig anhand einer sekundären Datenanalyse einen explorativen Ansatz zu verfolgen, um Prognosekriterien für eine postoperative Morbidität und, oder Mortalität nach einer Teilektomie der Leber zu bestimmen. Insgesamt liegen aus dieser Untersuchung nun für über 450 Patienten aus dem UKJ detaillierte Daten zum prä-, intra- und postoperativen Verlauf einer Leberteilektomie vor.

Postoperativ trat in etwa bei 51,2% der Fälle (n=230) eine Morbidität auf, 6,7% aller Patienten (n= 30) erlitten eine lebensbedrohliche Komplikation. In den ersten 30 Tagen nach der OP verstarben 4,0% (n=18), im stationären Verlauf 8,0% der Patienten (n=36).

Als Risikofaktoren eine postoperative Komplikation zu erleiden, wurde eine lange OP-Dauer bestimmt. Hingegen protektiv wirkten ein hoher Albumin-Wert und die Indikationsstellung Cholezystitis. Standardisiert den größten Einfluss auf das Auftreten einer Komplikation hatte eine lange OP-Dauer.

Die Einflussfaktoren auf die 30-Tage-Mortalität und die stationäre Mortalität, stimmten in sechs Parametern überein. Bei der 30-Tage-Mortalität wurden zusätzlich zehn weitere Faktoren detektiert. Ein erhöhtes Risiko zu versterben hatten Patienten, bei denen ein postoperatives Organersatzverfahren der Leber bzw. eine Reintubation notwendig war oder bei denen im stationären Verlauf eine Sepsis, eine Darmischämie oder eine Blutung auftrat. Präventiv wirkte sich auch diesmal ein erhöhter Albumin-Wert aus. Standardisiert den größten Einfluss stationär zu versterben hatte das Auftreten einer Sepsis. Ein ASA-Score ≥ 2 Punkten zeigte einen negativen Einfluss auf die stationäre Mortalität, ein Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden.

6.2. Diskussion der Methodik

Der von uns erstellte Erhebungsbogen für die sekundäre Datenanalyse orientierte sich an national und international validierten Einteilungen und Scores (Child und Turcotte 1964, Owens et al. 1978, Dindo et al. 2004, Couinaud 1999) sowie an Parametern, die im Rahmen von ähnlichen Arbeiten erhoben wurden (Chacon et al. 2019, Erdogan et al. 2009, Virani et al. 2007).

Für diese Arbeit wurden im Vergleich zu anderen Arbeiten verhältnismäßig viele Parameter untersucht und diese genauer spezifiziert. So untersuchten wir in dieser Arbeit z.B. 27 unterschiedliche postoperative Komplikationen, darunter auch marginale Erkrankungen, wie eine Darmatonie. Chacon et al. beschränkten sich auf fünf lebensbedrohliche Komplikationen (Chacon et al. 2019) und auch Erdogan et al. unterschied weniger als 20 Komplikationen (Erdogan et al. 2009). Die ausführliche Differenzierung machte eine eingehende Untersuchung jedes Patienten möglich, brachte in der statistischen Auswertung jedoch Schwierigkeiten mit sich.

Die Methode der sekundären Datenanalyse ermöglichte es uns unmittelbar, mit geringen Kosten und ohne Einschnitte in den Klinikalltag die Daten zu erheben. Positiv hinzu kommt, dass die Daten dokumentiert und erhoben wurden, ohne dass eine spätere zusätzliche Nutzung durch eine retrospektive Studie bekannt war. Eine direkte oder indirekte Beeinflussung der Datenerhebung durch Ziele der späteren Nutzung kann deshalb weitestgehend ausgeschlossen werden. Jedoch war ein Nachteil der retrospektiven Analyse, dass die Dokumentation nicht auf den von uns erstellten Erhebungsbogen ausgerichtet war und deshalb teilweise Informationen durch eine nicht einheitliche Dokumentation fehlten. Zusätzlich konnten Kausalzusammenhänge zwischen präoperativen Faktoren und postoperativer Morbidität bzw. Mortalität zwar nahegelegt, jedoch nicht endgültig bewiesen werden, da mögliche zusätzliche, störende Faktoren (Confounders) im ausgewerteten Datenmaterial oft unzureichend aufgezeichnet sind oder ganz fehlen (vgl. Sessler und Imrey 2015). Aus diesem Grund empfiehlt sich trotz größeren zeitlichen und finanziellen Aufwands bei weiteren Untersuchungen auch prospektive Nachforschungen anzustellen, z.B. mit einem einheitlichen Fragebogen, der vor jeder Leberteilresektion ausgefüllt wird.

Bei der Betrachtung der statistischen Auswertung sind folgende Punkte kritisch zu betrachten. Zum einen ersetzte die Anzahl fehlender präoperativer Werte trotz korrekter Durchführung einer Imputation keinen ursprünglich vollständigen Datensatz.

Zudem war zu Beginn ebenfalls angedacht, den Einfluss des präoperativen CHE-Wertes sowie des präoperativen Serumferritin-Wertes auf die Morbidität und Mortalität zu betrachten. Jedoch wurden diese Laborparameter bei 69,0% (Serumferritin) bzw. bei 67,7% der Patienten (CHE) nicht bestimmt. Aus diesem Grund wurde sich entschieden diese Laborparameter aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten bei der Auswertung nicht zu berücksichtigen. Laut Facciorusso et al. und Donadon et al. eignen sich jedoch sowohl der Serumferritin-Wert als auch der CHE-Wert als Prognosefaktor für das postoperative Outcome bei HCC. Zusätzlich reflektieren beide Werte den Grad einer hepatischen Entzündung und Fibrose bzw. der Syntheseleistung der Leber (Facciorusso et al. 2014, Donadon et al. 2013). Somit kann die Bestimmung dieser Laborparameter dazu beitragen, sich vorab ein Bild über den jeweiligen Zustand der Leber zu machen (Heise et al. 2010). Es empfiehlt sich deshalb in Zukunft bei der stationären Aufnahme von Patienten oder unmittelbar präoperativ ein umfassendes Labor zu bestimmen und dabei nicht auf Ferritin und CHE zu verzichten. Insbesondere da der finanzielle Aufwand mit 7,70€ (Ferritin) bzw. 1,20€ (CHE) pro bestimmten Laborwert aktuell nicht sonderlich hoch ist (GOÄ 2019). Ergänzend kann zur präoperativen Diagnostik der LIMax (Liver Maximum Capacity Test) Funktionstest eingesetzt werden. Der dynamische Atemtest der Leber beruht auf der Verstoffwechslung von C^{13} -Methacetin durch das leberspezifische Cytochrom-P450-1A2-System und spiegelt die aktuelle Leberleistung des Patienten wider. Stockmann et al. konnten bereits 2010 nachweisen, dass ein postoperatives Leberversagen nach einem leberchirurgischen Eingriff durch diesen Test vorausgesagt werden kann (Stockmann et al. 2010). Optional kann der Test durch eine 3D-CT Volumetrie ergänzt werden, um mit virtueller Resektionsplanung eine zuverlässigere Vorhersage der postoperativ verbleibenden funktionellen Residualkapazität der Leber zu treffen (Kirchstein et al. 2015).

Bei der Untersuchung der Einflussfaktoren auf die postoperative Morbidität und Mortalität (30-Tage und stationär) wurden für alle drei Zielgrößen Parameter detektiert, die für dieses erhobene Patientenkollektiv Risikofaktoren oder präventive Faktoren darstellten, zu erkranken bzw. zu versterben.

Rückschlüsse auf die Einflussgrößen der postoperativen Morbidität und Mortalität außerhalb des hier betrachteten Patientenkollektiv sind jedoch mit Vorsicht zu schließen. Denn die Faustregel „one-in-ten“ (Harrell Jr et al. 1996), sprich zehn Events pro Variable wurde bei allen drei Zielgrößen unterschritten (Morbidität: 230 / 57, 30-Tage-Mortalität: 18 / 91, Mortalität stationär: 36 / 91). Die Anzahl der Variablen überschritt trotz sorgfältiger und ausführlicher Selektion deutlich den zugelassenen Grenzwert. Demzufolge sind die KI nur für diesen betrachteten

Datensatz gültig. Um die „one-in-ten-rule“ einzuhalten wäre die Erhöhung der Fallzahl auf min. 22 750 Patienten (ausgehend von der max. Variablenanzahl 91 und einer konstanten 30-Tage-Mortalität von 4,0%) eine mögliche Lösung dieses Problems. Dies ist aber angesichts der Anzahl der jährlichen Leberteilresektionen am UKJ (ca. 100 Resektionen pro Jahr) nur im Rahmen einer multizentrischen Studie möglich und überschreitet den Rahmen dieser Arbeit. Eine alternative Herangehensweise wäre eine deutliche Reduzierung der Variablen, was aber zugunsten einer detaillierten Betrachtung möglichst vieler Einflussfaktoren geht. In Nachfolgeuntersuchungen wäre es deshalb ratsam sich entweder mit anderen Zentren zusammenzuschließen, um eine höhere Fallzahl zu generieren oder sich auf bestimmte Aspekte zu konzentrieren, wie beispielsweise ausschließlich die Untersuchung des Einflusses der Resektionsart auf das postoperative Outcome.

Zwar besteht bei einer explorativen Datenanalyse immer die Gefahr auf Multikollinearität der Daten und somit einer Verfälschung der Ergebnisse durch Störgrößen. Dieses versuchten wir aber durch eine ausführliche Prüfung auf Zusammenhänge und mit der geeigneten Methode der Elastic-Net Regression zu verhindern (Zou und Hastie 2005). Trotzdem können Zusammenhänge innerhalb des Datensatzes nicht sicher ausgeschlossen werden.

6.3. Diskussion der Ergebnisse

6.3.1. Morbiditätsraten

Bezogen auf das betrachtete Gesamtkollektiv lag die postoperative Morbiditätsrate bei 51,2%. Im internationalen Vergleich rangieren aktuell die Komplikationsraten unmittelbar nach einer Teilresektion der Leber zwischen 11,0% bis 81,0 % (Martínez-Mier et al. 2016, Nagino et al. 2001, Chacon et al. 2019), zur Übersicht der Studienlage dient Tabelle 29 im Anhang. Dabei fällt die breite Spanne in den unterschiedlichen Arbeiten auf. Dies liegt vor allem an der heterogenen Definition der Morbidität, einem unterschiedlichen Patientenkollektiv sowie unterschiedlichen Resektionsausmaß und erschwert im Zuge dessen die Vergleichbarkeit zwischen den Studien erheblich. Als einzige Orientierungshilfe dient der Clavien-Dindo-Score (Dindo et al. 2004) der ein Einteilungssystem für die Schwere einer Komplikation darstellt. Der Score fand Verwendung bei Dokmak et al. (Dokmak et al. 2013), bei Gruttadauria et al. (Gruttadauria et al. 2008), Schnitzbauer et al. (Schnitzbauer et al. 2015) und bei Schiergens et al. (Schiergens et al. 2014). Aus Gründen der Vergleichbarkeit wäre es in Zukunft ratsam sich an einheitliche Definitionen, wie dem Clavien-Dindo-Score zu orientieren.

Die Tatsache, dass in unserem Patientenkollektiv über jeder zweiter Patient min. an einer Komplikation erkrankt ist, mag alarmieren. Angemerkt werden muss aber, dass bei 69,5% keine oder nur eine milde Komplikation auftrat (Clavien-Dindo 0-2). Exklusiv der verstorbenen Patienten, erlitten 6,7% der Patienten eine lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivstationäre Behandlung erforderten.

Eine der häufigsten in der Literatur aufgetreten Komplikation nach einer Leberresektion ist eine Galleleckage (Tanaka et al. 2002, Erdogan et al. 2009, Schiergens et al. 2014, Jarnagin et al. 2002, Poon et al. 2004). Das postoperative Risiko hierfür rangiert zwischen 0 bis 30 % (Schnitzbauer et al. 2015, Tanaka et al. 2002, Sadamori et al. 2012). Im eigenen Patientengut lag somit die Rate der Galleleckagen mit 21,2% aller Fälle relativ hoch. Sowohl am UKJ (82,1% der Galleleckagen) als auch international werden Galleleckagen bevorzugt konservativ oder interventionell mit ERCP, nasobiliärer Drainage oder Fibrinkleber behandelt. Diese Behandlung ist einer erneuten Operation vorzuziehen (Tanaka et al. 2002). Zukünftig wäre eine Möglichkeit Galleleckagen zu reduzieren, indem man sich präoperativen Scores bedient, um besonders gefährdete Patienten zu identifizieren, wie z. B. dem von Mohkam et al. entwickelten Risikoscore (Mohkam et al. 2018). Sadamori et al. postulieren, dass besonders diese gefährdeten Patienten vor einer Resektion eine Bildgebung der Gallengänge und ein besonders schonendes Resektionsverfahren erhalten sollten (Sadamori et al. 2012).

Bei schwerwiegenden Komplikationen kann ein erneuter chirurgischer Eingriff notwendig sein. Die Anzahl der Reoperationen lag mit 12,0% deutlich über Daten aus der Literatur. So beschreibt Chacon et al. 2019 bei einer Untersuchung von 21 443 Patienten eine Revisionsrate von 3,3% aller Fälle (Chacon et al. 2019). Die Unterschiede können sich aus dem Umstand erklären, dass Chacon nur ungeplante Revisionen betrachtete, während hingegen bei unserer Untersuchung jeder erneute Eingriff unter Vollnarkose als Revision gewertet wurde. So wurde beispielsweise das einkalkulierte Entfernen der Bauchtücher nach Packing (Abstopfen der Leber mit Bauchtüchern) in unserer Arbeit ebenfalls als Revision gewertet. Hinzukommt, dass bei Chacon et. al. das Auftreten einer Blutung nicht explizit untersucht wurde, dies stellte im UKJ den häufigsten Grund einer Reoperation dar (31,8% aller Revisionen). Die Revision aufgrund einer Blutung überlebten 71,4 % (30-Tage-Mortalität) bzw. 42,9% (stationären Verlauf) der Patienten. So konnte wahrscheinlich bei vielen Patienten der Tod durch eine postoperative Blutung verhindert werden. Noch bis vor einigen Jahrzehnten war die häufigste

Todesursache nach einer Leberteilektomie eine Blutung, dies konnte aber wohl auch dank der gestiegenen Revisionsraten eindämmt werden, das bleibt aber rein spekulativ (Foster 1991).

6.3.2. Mortalitätsraten

Die gravierendste Komplikation, die aus einer Therapie resultieren kann, ist das Versterben von Patienten, daher wurde die Mortalität bei dieser Arbeit besonders in den Fokus gerückt. Da in Veröffentlichungen sowohl die 30-Tage-Mortalität als auch die Mortalität im stationären Verlauf zu finden ist, wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit beide Parameter untersucht. Seit der ersten Teilektomie der Leber 1887 konnte die postoperative Mortalität von bis zu 66,0% (Foster 1991) speziell in den letzten vier Jahrzehnten erheblich gesenkt werden, vergleiche dazu Chacon et al. (Chacon et al. 2019). In aktuell veröffentlichten Publikationen liegen die Mortalitätsraten nach einer Leberteilektomie in den ersten 30 Tagen zwischen 0% und 8,0% (Gruttadauria et al. 2008, Schiergens et al. 2014) und bis zur stationären Entlassung zwischen 0 % bis 11,4 % (Gruttadauria et al. 2008, Chan et al. 2019). Die Anzahl tödlicher Verläufe im eigenen Patientengut ordnet sich mit einer 30-Tage-Mortalität von 4,0% und einer stationären Mortalität von 8,0% in diese Größenordnung ein. Zur Übersicht kann hier Tabelle 18 hinzugezogen werden.

6.3.3. Einflussfaktoren auf die Morbidität

Die mittels Elastic-Net Regression berechneten Ergebnisse für die Einflussfaktoren auf das Auftreten von Komplikationen nach Leberteilektomie werden in diesem Kapitel mit den Resultaten aus der Literatur der letzten Jahre verglichen und diskutiert. Zur Übersicht der Einflussfaktoren auf alle drei Zielgrößen dient Tabelle 28.

Tabelle 28: Übersicht der Einflussfaktoren nach Zielgröße

Faktor	Morbidität	30-Tage-Mortalität	Mortalität
+	Albumin (32,5 g/l)	Albumin (32,5 g/l)	Albumin (32,5 g/l)
+	Cholezystitis		
-	OP-Dauer (187,5 min)	OP-Dauer (266,5 min)	Reintubation
-		Bilirubin (13,5 µmol/l)	Darmischämie
		Hemihepatektomie rechts (Resektionsart)	postop. Organersatzverfahren
-		Klatskin-Tumor (Indikation)	Blutung
-		Pneumonie	Sepsis
-		Leberversagen	ASA-Score (≥ 2)
-		Delir	
		Blutung	
-		postop. Organersatzverfahren	
-		Reintubation	
-		Sepsis	
-		Mechanischer Ileus	
		Ischämisches Kolon (Revision)	
		Darmischämie	
		Myokardinfarkt	

Eine längere OP-Dauer (min) zeigte im eigenen Patientengut, wie in zahlreichen anderen Untersuchungen einen signifikanten Unterschied bezogen auf das Auftreten von postoperativer Morbidität (Sadamori et al. 2012, Chacon et al. 2019, Jarnagin et al. 2002, Erdogan et al. 2009). Für unser Patientenkollektiv stellte eine längere OP-Zeit mit einem KI von 0,07-0,57 im Vergleich zu anderen Parametern den größten Risikofaktor für eine Morbidität dar (Cut-off-Wert 187,5 min). Dies lässt sich u. A. dadurch erklären, dass eine langwierige OP auf einen komplizierten Eingriff, schwierige anatomische Verhältnisse oder gar intraoperative Komplikationen hinweist sowie das Risiko für bedrohliche Blutverluste und Infektionen mit Länge der OP steigert.

Außerdem konnten wir einen hohen Albumin-Wert (g/l) als präventiven Faktor detektieren. Auch Virani et al. stellte in seiner Studie einen deutlichen Einfluss des Albumin-Wertes auf die postoperative Komplikationsrate fest (Virani et al. 2007). Ebenso identifizierte Schnitzbauer et al. einen niedrigen Albumin-Wert als Risikofaktor für ein postoperatives Leberversagen (Schnitzbauer et al. 2015). Dies erklärt sich daraus, dass der Albumin-Wert die Syntheseleistung der Leber und damit auch deren Funktion widerspiegelt. Zusätzlich ist der Albumin-Wert ein Hinweis auf den Ernährungs- und damit auf den Allgemeinzustand des Patienten (Fuhrman et al. 2004). Während die schädlichen Auswirkungen der Hypalbuminämie auf die Rate der postoperativen Komplikationen bei größeren chirurgischen Eingriffen gut bekannt sind, bleibt die präoperative Korrektur der Hypalbuminämie umstritten (Palma et al. 2007, Gibbs et al. 1999). Bei chirurgischen Eingriffen aufgrund eines KRK beschreibt Troung et al. den Konsens, den Ausgangsnahrungszustand zu stabilisieren und bei schwerwiegenden Hypoalbuminämien die Patienten präoperativ enteral oder parenteral zu ernähren, auch wenn eine Verzögerung der Operation erforderlich ist (Truong et al. 2016). Zukünftig wäre folglich denkbar Patienten vor einer elektiven Resektion zu präkonditionieren, sodass diese zum Zeitpunkt des Eingriffes einen normwertigen Albumin-Wert aufweisen. Spezifische Studien zum Ernährungsmanagement vor einer Leberteilektomie fehlen bislang.

Auch wurde in unserer Arbeit die Indikation Cholezystitis im Vergleich zu anderen Indikationsstellungen mit einem signifikanten, geringeren Risiko postoperativ zu erkranken assoziiert. Im Gegensatz hierzu konnten Chacon et al. und zahlreiche weitere Autoren keinen Einfluss dieser Indikation feststellen. Dies resultiert meist daraus, dass bei den meisten Untersuchungen die Indikation nicht genauer differenziert wurde. Erdogan et al. beschrieb hingegen einen signifikanten Unterschied zwischen benigner und maligner Indikation. So treten laut Erdogan et al. bei Patienten mit einer benignen Indikationsstellung, wozu auch eine Cholezystitis zählt, Komplikationen deutlich seltener auf (Erdogan et al. 2009).

Der histologische Nachweis einer Zirrhose stellte in unserer Untersuchung keinen Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Komplikation dar. So zeigten sich nur in 40,0% der Datensätze (6/15) ein signifikant negativer Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den Resultaten internationaler Literatur. So beschreiben beispielsweise Löhe et al. (Löhe et al. 2004) und Lan et al. (Lan et al. 2003) eine höhere Gefahr für Patienten mit zirrhotischen Lebergewebe postoperativ zu erkranken. Dies resultiert aus der verminderten hepatischen Regenerationsfähigkeit durch eine chronische Entzündung und

Umbau der Leber (Löhe et al. 2004). Das abweichende Ergebnis in unserer Arbeit, kann durch die geringe Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose im Kollektiv erklärt werden, lediglich bei 5,8% (n=36) konnte histologisch eine Zirrhose gesichert werden. Hinzukommt, dass in dieser Arbeit ablative Verfahren, wie die Radiofrequenzablation, die Thermoablation, die Mikrowellenablation und die irreversible Elektroporation nicht eingeschlossen wurden. Diese Verfahren werden jedoch aufgrund ihrer geringeren Invasivität bevorzugt bei zirrhotischem Leberparenchym eingesetzt (Fischbach et al. 2017).

Andere Einflussfaktoren auf die Rate der postoperativen Komplikationen konnten wir in unsere Analyse nicht ermitteln. Veröffentlichte Publikationen berichten von einem Einfluss von Begleitkrankheiten, dem Resektionsausmaß, dem ASA-Score und einem präoperativer Gewichtsverlust (Erdogan et al. 2009, Chacon et al. 2019). Die Abweichung unserer Analyse resultiert möglicherweise an einer zu geringen Patientenzahl und der Beschränkung des Beobachtungszeitraumes auf fünf Jahre. Spezifischer kommt hinzu, dass Begleiterkrankungen nicht einzeln untersucht wurden, sondern mit dem CCI- Score abgebildet werden. Auch ein präoperativer Gewichtsverlust wurde nicht erfasst.

6.3.4. Einflussfaktoren auf die Mortalität

Zur zukünftigen Senkung der postoperativen Mortalität innerhalb der ersten 30-Tage sowie im stationären Verlauf konnten prognostische Faktoren identifiziert werden. Für die 30-Tage-Mortalität konnten zusätzlich zu den sechs Parametern, die einen Einfluss auf das stationäre Überleben zeigten, zehn weitere Faktoren registriert werden. Allein einen Einfluss auf die stationäre Mortalität hatte ein ASA-Score ≥ 2 Punkte.

Für beide Zielgrößen haben wir, wie auch schon bei der Morbidität, die protektive Bedeutung eines hohen Albumin-Wertes festgestellt. Hier kann auf den CHILD-Score verwiesen werden, in den der Parameter Albumin (g/dl) mitberücksichtigt wird. Dieser stellt ein Instrument zum Grading einer Leberzirrhose dar und gibt eine Prognose über die 1-Jahres-Überlebenszeit der Patienten (Child und Turcotte 1964).

Zusätzlich konnten sowohl für die Mortalität in den ersten 30-Tagen als auch für die stationäre Mortalität einige negative Einflussfaktoren definiert werden.

So wurden ≥ 2 Punkte im ASA-Score mit einem höheren Risiko verbunden stationär zu versterben. Der ASA-Score ist ein international gängiges Instrument zum Abschätzen des Anästhesierisikos (American Society of Anesthesiologists 2019) und wurde in vielen Studien evaluiert. Auch die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zeigte, dass bei einer Leberteileresektion ein höherer Wert im ASA-Score mit einem höheren Risiko zu versterben assoziiert ist (Chacon et al. 2019, Dokmak et al. 2013, Virani et al. 2007, Schroeder et al. 2006, Schiergens et al. 2014).

Zudem wurden eine Reintubation, eine Darmischämie, eine Blutung und eine Sepsis als Risikofaktoren für das Ableben der Patienten im stationären Verlauf bestimmt. Bei der 30-Tage-Mortalität wurde zusätzlich eine Pneumonie, ein Leberversagen, ein Delir, ein mechanischer Ileus und ein Myokardinfarkt als Risiko detektiert. Ein Vergleich mit ähnlichen Arbeiten fällt schwer, da bei bisherigen Publikationen meist nur der Einfluss schwerer Komplikationen auf das Überleben geprüft wurde. So beschrieb Chacon et al. 2019 bei 21 443 Patienten das Auftreten einer „critical care complication“ (ccc) als Risiko innerhalb der ersten 30 Tage nach OP zu versterben. Als ccc definierte er eine ungeplante Intubation, eine Sepsis, ein Myokardinfarkt, eine Lungenembolie und ein akutes Nierenversagen (Chacon et al. 2019). Drei der fünf Komplikationen stimmen mit den Ergebnissen unserer Analysen überein. Der Rückschluss auf den Einfluss einer Lungenembolie und eines akuten Nierenversagens konnten wir in unseren Patientenkollektiv nicht bestätigen, dies kann aber durchaus mit der geringen Fallzahl dieser Komplikation zusammenhängen (Lungenembolie n=6, Akutes Nierenversagen n=16). Mit dieser Arbeit wurde so erstmals detailliert der Einfluss einer bestimmten Komplikation auf das Überleben nach Leberteileresektion untersucht.

Die maximale Assoziation mit dem Tod eines Patienten hatte bei uns eine Sepsis gefolgt von einer Blutung. Im Gegensatz dazu beschreibt Chacon et al. einen Myokardinfarkt, ein akutes Nierenversagen und eine ungeplante Intubation als größte Risikofaktoren. Hingewiesen sei hier jedoch auf den geringen Event-per-Variable Ratio bei beiden Untersuchungen, die das Modell teilweise anfällig machen. Hinzukommt, dass Chacon et al. das Auftreten einer Blutung nicht näher untersuchte (Chacon et al. 2019).

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass ein postoperatives Organersatzverfahren der Leber einen Trend zu vermindertem Überleben aufwies. Bei einer schweren Leberinsuffizienz soll ein temporäres Ersatzverfahren die Zeit bis zu einer Lebertransplantation überbrücken. Eine

Transplantation als ultimative Therapie ist bislang ohne Alternative. Zahlreiche Autoren konnten zwar eine klinische und laborchemische Besserung der Patienten beobachten, jedoch wurde keine Verlängerung der Lebenszeit durch den Einsatz dieses Organersatzverfahrens gezeigt (Van De Kerkhove et al. 2003, Kortgen et al. 2009, Heise et al. 2010). So stellte auch Khuroo et al. in einer Metaanalyse mit insgesamt 67 Patienten kein längeres Überleben der Patienten mit einer durchgeführten Albumin-Dialyse fest (Khuroo et al. 2004). Angemerkt werden muss hierbei, dass ausführliche Studien, insbesondere die SPAD betreffend, noch nicht veröffentlicht wurden.

Folgend werden weitere negative Einflussfaktoren diskutiert, die nur für die 30-Tage-Mortalität gelten. Darunter finden sich die Indikationsstellung Klatskin-Tumor. Auch hier konnten wir keine andere Publikation finden, die sich spezifisch mit dem Einfluss dieser Indikationen beschäftigt hat. Bei Erdogan et al. wurden sogar Patienten mit einem Klatskin-Tumor ausgeschlossen, da der Zustand der Leber durch diesen Tumor meist schon vor der Operation stark beeinträchtigt war (Erdogan et al. 2009). Die 5-Jahres-Überlebensrate von nur 20-35 % nach der Resektion eines Klatskin-Tumors unterstützt dabei unser Ergebnis (Van Gulik et al. 2011).

Eine längere OP-Dauer zeigte bei der 30-Tage-Mortalität wie bei Morbidität einen negativen Einfluss. Der Cut-off-Wert bei der 30-Tage-Mortalität betrug bei gleichgewichteter Sensitivität und Spezifität 266,5 min. Auch Chacon et al. konnten nachweisen, dass bei einer längeren OP-Dauer signifikant häufiger eine ccc auftrat, die wiederum mit einem 26-mal höheren Risiko verbunden war zu versterben (Chacon et al. 2019). Jarnagin et al. wies für sein Patientenkollektiv ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei längerer OP-Dauer nach (Jarnagin et al. 2002). Wie bereits bei den Einflussgrößen auf die Morbidität diskutiert, kann eine lange OP-Dauer einen Hinweis für eine komplexe Teilresektion, schwierige anatomische Verhältnisse sowie ggf. intraoperative Komplikationen darstellen.

Ein erhöhter präoperativ bestimmter Bilirubin-Wert (g/l) war in unserem Patientenkollektiv mit einem höheren Risiko in den ersten 30 Tagen nach Teilresektion zu versterben (Cut-Off-Wert 13,5 $\mu\text{mol/l}$). Bilirubin ist ein Endprodukt im Abbau des körpereigenen Hämoglobins und wird physiologisch in der Leber an Albumin gebunden, um eine Ausscheidung über die Niere zu ermöglichen (Rassow et al. 2016). Ist dieser Wert stark erhöht kann er laborchemisch auf eine intrahepatische Funktionsstörung wie eine Zirrhose, Hepatitis etc. hinweisen und ist auch ein

Diagnosekriterium für das Auftreten eines Leberversagens. Das Auftreten eines Leberversagen war in unseren Patientenkollektiv, wie auch in den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen mit einem höherem Risiko verbunden, postoperativ zu versterben (Schnitzbauer et al. 2015).

Auch im international evaluierten „50-50 Kriterium“ spielt der Anstieg des postoperativen Bilirubinwerts eine zentrale Rolle und mit einer schlechten Prognose verbunden (Balzan et al. 2005). Somit zeigt sich, dass bei bereits präoperativen hochnormalen Bilirubinwerten das Risiko postoperativ zu versterben erhöht ist (Martínez-Mier et al. 2016).

Eine Hemihepatektomie rechts war ebenso mit einem höheren Risiko verbunden in den ersten 30 Tagen zu versterben. Dies kann u. a. damit begründet werden, dass das FLR meist deutlich reduzierter ist als bei der Hemihepatektomie links (Birth et al. 2010). Auch Chacon konnte in seiner Untersuchung ein erhöhtes Risiko bei Hemihepatektomien rechts nachweisen (Chacon et al. 2019). Ähnliche Studien konnten einen negativen Einfluss von Trisektorektomien/erweiterten Hemihepatektomien belegen (Birth et al. 2010, Chacon et al. 2019). Dies zeigte in unseren Patienten Kollektiv keinen negativen Einfluss.

Eine Leberteileresektion birgt das Risiko einer Darmischämie durch eine Mesenterialvenenthrombose (Eckstein 2003). Eine Darmischämie sowie die Revision aufgrund eines ischämischen Kolons war ein Prädiktor innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Leberteileresektion zu versterben.

Auch auf den ersten Blick als marginale Komplikation erscheinend, beeinflussten das Auftreten eines Delirs und eine Pneumonie das Überleben in den ersten 30 Tagen der Patienten. Zwar konnten in ähnlichen Arbeiten (Chan et al. 2019, Erdogan et al. 2009, Virani et al. 2007, Jarnagin et al. 2002) keinen Einfluss dieser Komplikationen auf das Versterben der Patienten bestimmen, jedoch finden sich international Studien die unsere Erkenntnisse bestätigen. So beschäftigten sich Park et al. und Yoshimura et al. mit den Einflussfaktoren auf die Entstehung eines postoperativen Delirs nach Leberteileresektion, dass mit einem längeren (ITS)-Aufenthalt, vermehrten Komplikationen, höheren Kosten, einer höheren Pflegeaufwand verbunden ist (Park et al. 2017, Yoshimura et al. 2004). Andert et al. konnten nachweisen, dass eine postoperative Pneumonie besonders bei älteren Patienten, das Risiko erhöht postoperativ zu versterben (Andert et al. 2016). Deshalb sollte besonders bei älteren sowie pulmonal vorerkrankten Patienten eine ausreichende Atemtherapie durchgeführt werden.

Der Einfluss des Alters auf die Morbiditäts- und Mortalitätsrate wurde in den letzten Jahren immer wieder kontrovers diskutiert. Unsere Analysen stimmten in diesem Punkt mit vielen aktuellen Publikationen überein, dass das Alter keinen Einfluss auf das postoperative Outcome hat (Ceylan 2013, Beck 2013, Virani et al. 2007). Im Gegensatz dazu stellten Schiergens et al. und Simons et al. eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei betagten Patienten fest (Schiergens et al. 2014, Simons et al. 2009).

Das mittlerweile übliche 50-50 Kriterium (Balzan et al. 2005) als Prädiktor für die postoperative Mortalität konnte nicht überprüft werden. Dieser Score beruht auf einer Assoziation eines um $<50\%$ Prothrombin-Wertes und eines $> 50\mu\text{ml/L}$ Serumbilirubin-Wertes am 5. postoperativen Tag mit einer erhöhten Mortalität und sagt in über 50% den Tod eines Patienten voraus. Die Untersuchung postoperativer Laborwerte war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es bietet sich aber an so an diese Arbeit anzuknüpfen.

6.3.5. Konditionierung vor einer Leberteilresektion im Klinikalltag

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit den Möglichkeiten die Ergebnisse dieser Arbeit sowie die Erkenntnisse anderer Arbeitsgruppen in den Klinikalltag zu integrieren. Im Rahmen unserer Analysen zeigte sich, dass eine präoperative Konditionierung der Patienten eine optimale Möglichkeit bietet Morbidität und Mortalität vorzubeugen. Besonders ältere Patienten profitieren dabei von einer interdisziplinären Präkonditionierungsstrategie (Tautenhahn et al. 2019).

Zu Beginn der OP-Planung sollte eine ausreichende sowie individuell angepasste Diagnostik erfolgen. Dazu eignet sich die Volumetrie der Leber (Kirchstein et al. 2015). Durch eine ausführliche Resektionsplanung kann die OP-Dauer verkürzt werden, die sich in unserer Arbeit als Risikofaktor für eine postoperative Morbidität erwies. Der LIMAx-Test bietet zudem eine geeignete Möglichkeit, um ein Leberversagen präoperativ vorherzusagen (Stockmann et al. 2010).

Zusätzlich kann eine präoperative Konditionierung des Darmes eine Verbesserung des postoperativen Outcomes bewirken (Eichelmann und Pascher 2019). Dazu gehört eine adäquate präoperative Ernährungstherapie vor einer elektiven Resektion. Auch in unserer Arbeit stellte sich heraus, dass ein höherer Albumin-Wert, das Risiko zu erkranken oder zu versterben

reduzierte. Eine Ernährung mit immunmodulatorischen Nahrungsergänzungsmitteln konnte jedoch laut Zhang et al. keinen Vorteil für die Patienten zeigen (Zhang et al. 2017). Größere klinische Studien, die den Einfluss einer Ernährungstherapie vor einer Leberteilresektion genauer untersuchen fehlen bislang.

Eine weitere Option den Darm auf die OP vorzubereiten, ist der Einsatz von Pro-, Prä- und Symbiotika, die dazu dienen eine intakte Darmflora und somit Barriere zu erhalten. Es existieren einige Studien und Metaanalysen, die diesen Nahrungsergänzungsmitteln ein großes Potenzial nachsagen (Yang et al. 2017, Kasatpibal et al. 2017). Es muss aber hier ebenfalls darauf hingewiesen werden, dass dies noch nicht explizit für den Eingriff der Leberteilresektion untersucht wurde (Eichelmann und Pascher 2019). Auch eine selektive Darmdekontamination kann einen Beitrag leisten das Outcome der Patienten zu optimieren. Dabei werden nicht resorbierbare Antibiotika in den Oropharynx oder den Magen appliziert, um Pneumonien oder Infektionen, die von der Darmflora ausgehen, zu reduzieren (Krueger et al. 2003). Ren et al. konnten zeigen, dass eine selektive Darmdekontamination, das Überleben nach einer Leberteilresektion verbesserte (Ren et al. 2015)

Eine Durchführung einer perioperativen systemischen Prophylaxe mit einem lebergängigen Antibiotika, wie Rocephin oder Mezlocillin wird für alle hepatobiliären Eingriffe empfohlen, um Infektionen vorzubeugen (Birth et al. 2010).

Die Optimierung der Leberfunktion vor einem chirurgischen Eingriff ist von großer Bedeutung. Deshalb sollte eine Cholestase vor einem Eingriff mittels ERC oder PCTD behoben werden. Eine Steatose kann durch eine kalorienarme Diät sowie optional mittels Piogiltazon optimiert werden (Heinrich und Lang 2015). Bei Vorliegen einer Zirrhose ist eine Resektion oft nur eingeschränkt möglich. So gilt generell, dass ab CHILD Stadium B nur in geringerem Ausmaß und ab CHILD Stadium C keine Leberteilresektionen erfolgen sollte (Heinrich und Lang 2015, Birth et al. 2010). Aus diesem Grund sollte eine konsequente Selektion der Patienten stattfinden, um Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose zu detektieren.

Bei ausgedehnten Resektionen ist der Einsatz von In-situ-Split Prozedur sinnvoll, um ein ausreichendes FLR zu generieren (Lang 2014, Topp et al. 2012, Jöchle 2018). Dieses zweizeitige OP-Verfahren wurde in unseren Patientenkollektiv 26 Mal eingesetzt

Wie bei jedem größerem elektiven chirurgischen Eingriff sollte eine Präkonditionierung von Lunge und Kreislauf erfolgen. Dazu zählen die Therapie von Grunderkrankungen, eine

Rauchentwöhnung sowie ein interdisziplinärer Ansatz unter Einbezug von Anästhesisten, Internisten und Hausärzten (Möller et al. 2019). Unterstützend kann dabei die Prähabilitation der Patienten sein. Dies ist ein individuelles, präoperatives Bewegungskonzept, um die Komplikationsraten eines Eingriffes zu reduzieren. Valkanet et al. konnten belegen, dass bei abdominellen Eingriffen durch ein Bewegungstraining eine kürzere Krankenhausverweildauer und eine Reduktion der postoperativen Komplikationen erreicht werden konnte (Valkanet et al. 2011). Für elektive Leberteilresektionen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass für weniger körperlich belastbare Patienten ein höheres Risiko für eine postoperative Morbidität und einen längeren Krankenhausaufenthalt bestand (Van Beijsterveld et al. 2019).

Allgemein trägt eine ausführliche, einheitlichere Dokumentation dazu bei eine qualitative und transparente Patientenversorgung zu gewährleisten.

Die Konzentration auf eine ausreichende sowie individuell angepasste präoperative Konditionierung wird auch von anderen Autoren gefordert (Settmacher und Tautenhahn 2019, Möller et al. 2019). Dies unterstreicht die Relevanz der Weiterbeschäftigung mit dieser Thematik.

7. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse unserer Arbeit sowie die Untersuchungen zahlreicher Autoren, zeigen, dass die rasante Entwicklung der Leberchirurgie und das verbesserte perioperative Management zu beachtlichen Überlebensraten führen und auch bei erweiterten Leberteilresektionen eine perioperative Letalität von 4,0% (30-Tage-Mortalität) bzw. 8,0% (stationärer Verlauf) (Erdogan et al. 2009, Chacon et al. 2019, Gruttadauria et al. 2008, Dokmak et al. 2013, Jarnagin et al. 2002, Benzoni et al. 2007, Belghiti et al. 2000, Simons et al. 2009) erlauben.

Die Rate der postoperativen Morbidität nach Teilresektion der Leber mit knapp über 50% und der lebensbedrohlichen Komplikationen mit 6,7% im eigenen Patientengut decken sich mit den Resultaten ähnlicher Untersuchungen (Chacon et al. 2019, Erdogan et al. 2009, Schiergens et al. 2014, Dokmak et al. 2013, Jarnagin et al. 2002, Chan et al. 2019). Als Gefahren für eine Komplikation bzw. das Versterben der Patienten im stationären Verlauf, erwiesen sich in dieser Arbeit eine längere OP-Dauer und einige schwerwiegende Komplikationen (Sepsis, Blutung, Darmischämie u. a.) sowie ein temporäres Organersatzverfahren der Leber. Präventiv wirkte sich ein erhöhter präoperativer Albumin-Wert aus. Diese Ergebnisse spiegeln sich so auch in anderen Studien wider (Chacon et al. 2019, Khuroo et al. 2004, Van Gulik et al. 2011).

Für den Klinikalltag könnte dies bedeuten, bei im Vorfeld bekannten komplizierten Eingriffen bildgebende Verfahren, wie die moderne CT- bzw. MRT-Technologie mit 3-D-Rekonstruktion und virtueller Resektion einzusetzen, um die OP-Dauer zu verkürzen (Birth et al. 2010). Auch kann der LIMax-Test zum Einsatz kommen, um präoperativ das Risiko für ein Leberversagen einzuschätzen (Stockmann et al. 2010). Zudem sollte eine Konditionierung des Darmes mittels adäquater Ernährungstherapie erfolgen. Durch diätische Maßnahmen, Behebung von Cholestase, einem In-Situ-Split der Leber und dem Ausschluss von Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose kann im Patientenkollektiv eine bessere postoperative Leberfunktion erreicht werden. Bei schweren Komplikationen, wie einer Sepsis, Blutung und Darmischämie sollte eine intensivierete Behandlungsstrategie gewählt werden, um dem erhöhten Risiko im weiteren stationären Verlauf zu versterben entgegenzutreten.

Damit Einflussfaktoren als festen Bestandteil in die Therapieplanung hinzugezogen werden können, fehlt es jedoch an einer größeren Fallzahl und einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum. Die Entwicklung eines Scores zur Prognose des Outcomes nach einer Teilresektion der Leber mit einer größeren Fallzahl zu etablieren und zu validieren, wäre eine interessante und sinnvolle Option an diese Arbeit anknüpfen.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- American Society of Anesthesiologists. 2019. Physical Status Classification System <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. (Zugriff am: 05.11.2019).
- Andert A, Lodewick T, Ulmer TF, Schmeding M, Schöning W, Neumann U, Dejong K, Heidenhain C. 2016. Liver resection in the elderly: a retrospective cohort study of 460 patients—feasible and safe. *International Journal of Surgery*, 28:126-130.
- Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. 2005. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Annals of surgery*, 242 (6):824-829.
- Beck C. 2013. Morbidität und Letalität von Leberoperationen und Leberinterventionen bei Lebermetastasen in Abhängigkeit vom Patientenalter [Dissertation]. Lübeck: Universität zu Lübeck.
- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. 2000. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *Journal of the American College of Surgeons*, 191 (1):38-46.
- Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, Zompicchiati A, Bresadola F, Uzzau A. 2007. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbeck's archives of surgery*, 392 (1):45-54.
- Birth M, Hildebrand P, Walter J, Bröring D. 2010. Indikationsstellung, Prognosefaktoren und Ergebnisse der Resektion in der Leberchirurgie. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68 (6):394-424.
- Bühner M. 2011. Einführung in die Test-und Fragebogenkonstruktion. dritte Aufl.: München: Pearson Deutschland GmbH.
- Buuren Sv, Groothuis-Oudshoorn K. 2010. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *Journal of statistical software*, 10 (2):1-68.
- Ceylan A. 2013. Leberresektion bei kolorektalen Metastasen im höheren Lebensalter [Dissertation]. Hannover: Medizinische Hochschule Hannover.
- Chacon E, Vilchez V, Eman P, Marti F, Morris-Stiff G, Dugan A, Turcios L, Gedaly R. 2019. Effect of critical care complications on perioperative mortality and hospital length of stay

- after hepatectomy: A multicenter analysis of 21,443 patients. *The American Journal of Surgery*, 218 (1):151-156.
- Chan J, Bradshaw L, Houli N, Weinberg L, Perini MV, Fink M, Muralidharan V, Starkey G, Jones R, Wang BZ. 2019. Outcomes of central hepatectomy versus extended hepatectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 18 (3):249-254.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40 (5):373-383.
- Child C, Turcotte J. 1964. Surgery and portal hypertension. *The liver and portal hypertension*:50-64.
- Choi BY, Nguyen MH. 2005. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *Journal of clinical gastroenterology*, 39 (5):401-412.
- Clavien PA, Strasberg SM. 2009. Severity grading of surgical complications. *Annals of surgery*, 250 (2):197-198.
- Couinaud C. 1999. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Digestive surgery*, 16 (6):459-467.
- Daabiss M. 2011. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian journal of anaesthesia*, 55 (2):111-115.
- Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019 Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf (Zugriff am 5.11.2019)
- Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*, 240 (2):205-213.
- Dobson JF. 1925. Herophilus of alexandria. In: Rolleston J, Hrsg. *Selection of the history of medicine*. 19-32.
- Dokmak S, Ftériche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2013. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB*, 15 (11):908-915.
- Donadon M, Cimino M, Procopio F, Morengi E, Montorsi M, Torzilli G. 2013. Potential role of cholinesterases to predict short-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Updates in surgery*, 65 (1):11-18.
- Eckstein H-H. 2003. Die akute mesenteriale Ischämie. *Der Chirurg*, 74 (5):419-431.

- Eichelmann A, Pascher A. 2019. Preoperative bowel conditioning. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 90:537-541.
- Erdogan D, Busch OR, Gouma DJ, Van Gulik TM. 2009. Morbidity and mortality after liver resection for benign and malignant hepatobiliary lesions. *Liver International*, 29 (2):175-180.
- Eurotransplant. 2019. MELD https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=public_meld. (Zugriff am: 05.11.2019).
- Facciorusso A, Del Prete V, Antonino M, Neve V, Crucinio N, Di Leo A, Carr BI, Barone M. 2014. Serum ferritin as a new prognostic factor in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 29 (11):1905-1910.
- Fischbach F, Rieke J, Fischbach K. 2017. Lokal ablative Therapie bei Lebertumoren. *Radiologie up2date*, 17 (02):139-156.
- Foster JH. 1991. History of liver surgery. *Archives of Surgery*, 126 (3):381-387.
- Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. 2004. Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association*, 104 (8):1258-1264.
- Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. 1999. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Archives of surgery*, 134 (1):36-42.
- GOÄ. 2019. Gebührenordnung für Ärzte 2019 https://www.kbv.de/media/sp/UV_GOAE_01.01.2019.pdf. (Zugriff am: 05.11.2019).
- Gruttadauria S, Marsh JW, Vizzini GB, di Francesco F, Luca A, Volpes R, Marcos A, Gridelli B. 2008. Analysis of surgical and perioperative complications in seventy-five right hepatectomies for living donor liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14 (20):3159-3164.
- Gubernatis G, Garcia-Gallont R, Ringe B, Lauchart W, Wagner E, Aikens B, Pichlmayr R. 1987. Operatives Vorgehen beim Caroli-Syndrom. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 372 (1):842-842.
- Hagn S. 2014. Vergleich verschiedener Komorbiditäts-Scores in Routinedaten der stationären Versorgung [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.
- Harrell Jr FE, Lee KL, Mark DB. 1996. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in medicine*, 15 (4):361-387.

- Hedderich J, Sachs L. 2012. Angewandte Statistik Methodensammlung mit R. 16. Aufl: Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Heinrich S, Lang H. 2015. Primäre Lebertumoren. *Der Chirurg*, 86 (2):125-131.
- Heise M, Jandt K, Rauchfuss F, Settmacher U. 2010. Management von Komplikationen nach Leberresektionen. *Zentralblatt für Chirurgie*, 135 (2):112-120.
- James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. 2013. An introduction to statistical learning. New York, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. 2002. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Annals of surgery*, 236 (4):397-407.
- Jöchle K. 2018. Einfluss der „in-situ Split“-Leberresektion vs. Standard-Leberresektion auf Proliferation, Apoptose und Angiogenese [Dissertation]. Regensburg: Universität Regensburg.
- Kasatpibal N, Whitney JD, Saokaew S, Kengkla K, Heitkemper MM, Apisarnthanarak A. 2017. Effectiveness of probiotic, prebiotic, and synbiotic therapies in reducing postoperative complications: a systematic review and network meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 64 (2):153-160.
- Kasper H-U, Drebber U, Dries V, Dienes H. 2005. Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 43 (10):1149-1157.
- Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL. 2004. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transplantation*, 10 (9):1099-1106.
- Kirchstein A, Stockmann M, Malinowski M, Jara M, Seehofer D, Schmidt S, Pratschke J. 2015. Volumen-Funktionsplanung in der Leberchirurgie: Was kann man von der Kombination aus 3D-CT-Volumetrie mit dem LiMAX-Test erwarten? *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53 (1).
- Kirsch J. 2017. Leber (Hepar). In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G, Hrsg. *Duale Reihe Anatomie*. vierte Aufl: New York, Leipzig: Thieme-Verlag.
- Klinikmanual. 2016. Komplikationsklassifikation modifiziert nach Clavien <http://www.klinikmanual.de/page.php?id=164&category=memo>. (Zugriff am: 05.11.2019).

- Kortgen A, Rauchfuss F, Götz M, Settmacher U, Bauer M, Sponholz C. 2009. Albumin dialysis in liver failure: comparison of molecular adsorbent recirculating system and single pass albumin dialysis—a retrospective analysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 13 (5):419-425.
- Krueger W, Heininger A, Unertl K. 2003. Selektive Darmdekontamination in der Intensivmedizin. *Der Anaesthetist*, 52 (2):142-152.
- Lan AK-M, Luk H-N, Goto S, Chen S-MS, Eng H-L, Chen Y-S, de Villa VH, Wang CC, Cheng Y-F, Chen C-L. 2003. Stress response to hepatectomy in patients with a healthy or a diseased liver. *World journal of surgery*, 27 (7):761-764.
- Lang S. 2014. „In-situ-Split“- (ISS) Leberresektion: Neue Aspekte zu Technik und Indikation. *Zentralblatt für Chirurgie*, 139 (2):212-219.
- Leiderer R. 1990. Anatomie der Schafsleber im babylonischen Leberorakel: eine makroskopisch-analytische Studie. *Medizinhistorisches Journal*, 29 (3):209-225.
- Limbach Gruppe SE. 2019a. Laborrechner MELD-Score <https://www.limbach.de/laborrechner/labor-rechner/meld-score/>. (Zugriff am: 05.11.2019).
- Limbach Gruppe SE. 2019b. Laborrechner Child-Pugh-Score <https://www.limbachgruppe.com/laborrechner/labor-rechner/child-pugh-score/>. (Zugriff am: 05.11.2019).
- Löhe F, Schauer R, Jauch K. 2004. Präoperative Risikoabschätzung und perioperatives Management der Leberresektion. *Viszeralchirurgie*, 39 (2):79-85.
- Martínez-Mier G, Esquivel-Torres S, Alvarado-Arenas R, Ortiz-Bayliss A, Lajud-Barquín F, Zilli-Hernandez S. 2016. Liver resection morbidity, mortality, and risk factors at the departments of hepatobiliary surgery in Veracruz, Mexico. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 81 (4):195-201.
- Maul S. 1993. Erste Medizinkonzepte zwischen Magie und Vernunft. In: Schott H, Hrsg. *Die Chronik der Medizin*. Dortmund: Chronik-Verlag.
- MDCalc. 2019. CCI Charlson Comorbidity Index <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>. (Zugriff am: 05.11.2019).
- Möller T, Becker T, Egberts J-H. 2019. Präkonditionierung von Lunge und Kreislauf vor viszeral-oder thoraxchirurgischen Eingriffen. *Der Chirurg*, 90 (7):529-536.
- Nagel E, Löhlein D. 2005. *Pichlmayrs Chirurgische Therapie*. dritte Aufl.: Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

- Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Kanai M, Nimura Y. 2001. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World journal of surgery*, 25 (10):1277-1283.
- Owens WD, Felts JA, Spitznagel JE. 1978. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*, 49 (4):239-243.
- Palma S, Cosano A, Mariscal M, Martínez-Gallego G, Medina-Cuadros M, Delgado-Rodríguez M. 2007. Cholesterol and serum albumin as risk factors for death in patients undergoing general surgery. *British journal of surgery*, 94 (3):369-375.
- Park SA, Tomimaru Y, Shibata A, Miyagawa S, Noguchi K, Dono K. 2017. Incidence and risk factors for postoperative delirium in patients after hepatectomy. *World journal of surgery*, 41 (11):2847-2853.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. 2004. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Annals of surgery*, 240 (4):296-308.
- Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Williams R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, 60 (8):646-649.
- Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. 2016. Duale Reihe Biochemie. Rassow, J, Hauser, K, Netzker, R, Deutzmann:174-176.
- Ren W, Wang X, Zhang A, Li C, Chen G, Ge X, Pan K, Dong J-h. 2015. Selective bowel decontamination improves the survival of 90% hepatectomy in rats. *Journal of Surgical Research*, 195 (2):454-464.
- Sadamori H, Yagi T, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, Fujiwara T. 2012. Intractable bile leakage after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 359 recent cases. *Digestive surgery*, 29 (2):149-156.
- Schiergens TS, Stielow C, Schreiber S, Hornuss C, Jauch K-W, Rentsch M, Thasler WE. 2014. Liver resection in the elderly: significance of comorbidities and blood loss. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 18 (6):1161-1170.
- Schnitzbauer A, Mönch C, Meister G, Sonner F, Bechstein W, Ulrich F. 2015. Inzidenz von Leberversagen und Galleleckagen nach Leberteileresektion. *Der Chirurg*, 86 (8):776-780.
- Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. 2006. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Annals of surgery*, 243 (3):373-379.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U. 2018. PROMETHEUS Innere Organe: LernAtlas Anatomie. fünfte Aufl.: New York, Leipzig: Thieme-Verlag.

- Sessler DI, Imrey PB. 2015. Clinical research methodology 1: study designs and methodologic sources of error. *Anesthesia & Analgesia*, 121 (4):1034-1042.
- Settmacher U, Tautenhahn H-M. 2019. Präoperative Konditionierung. *Der Chirurg*, 90 (7):523-523.
- Simons JP, Ng SC, Hill JS, Shah SA, Bodnari A, Zhou Z, Tseng JF. 2009. In-hospital mortality for liver resection for metastases: a simple risk score. *Journal of Surgical Research*, 156 (1):21-25.
- Sommer C, Stampfl U, Kauczor H, Pereira P. 2014. Nationale S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom. *Der Radiologe*, 54 (7):642-653.
- Song S-Y, Chung JW, Yin YH, Jae HJ, Kim H-C, Jeon UB, Cho BH, So YH, Park JH. 2010. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA. *Radiology*, 255 (1):278-288.
- 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*, 12 (2):139-146.
- Strasberg SM. 2005. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 12 (5):351-355.
- Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Lee SH, Kubo S, Takemura S, Yamamoto T, Uenishi T, Kinoshita H. 2002. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *Journal of the American College of Surgeons*, 195 (4):484-489.
- Tautenhahn H-M, Witte O, Settmacher U. 2019. Präoperative Konditionierung im Alter – Gerontochirurgie. *Der Chirurg*, 90 (7):524-528.
- Thao LTP, Geskus R. 2019. A comparison of model selection methods for prediction in the presence of multiply imputed data. *Biometrical Journal*, 61 (2):343-356.
- Topp SA, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, Fürst G, Knoefel WT. 2012. „In-situ Splitting“ der Leber ermöglicht ein rasches Wachstum des prospektiven Restlebervolumens vor rechtserweiterter Hemihepatektomie. *Z Gastroenterol*, 50 (8).
- Truong A, Hanna MH, Moghadamyeghaneh Z, Stamos MJ. 2016. Implications of preoperative hypoalbuminemia in colorectal surgery. *World journal of gastrointestinal surgery*, 8 (5):353-362.
- UNOS. 2009. MELD/PELD Calculator Documentation https://www.unos.org/wp-content/uploads/unos/MELD_PELD_Calculator_Documentation.pdf. (Zugriff am: 05.11.2019).

- Valkenet K, van de Port IG, Dronkers JJ, de Vries WR, Lindeman E, Backx FJ. 2011. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clinical rehabilitation*, 25 (2):99-111.
- Van Beijsterveld CA, Bongers BC, Den Dulk M, Van Kuijk SM, Dejong KC, Van Meeteren NL. 2019. The association between preoperative physical functioning and short-term postoperative outcomes: a cohort study of patients undergoing elective hepatic resection. *HPB*, 21 (10):1362-1370.
- Van De Kerkhove MP, De Jong KP, Rijken AM, De Pont ACJ, Van Gulik TM. 2003. MARS treatment in posthepatectomy liver failure. *Liver international*, 23 (3):44-51.
- Van Gulik T, Kloek J, Ruys A, Busch O, Van Tienhoven G, Lameris J, Rauws E, Gouma D. 2011. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 37 (1):65-71.
- Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Henderson WG, Khuri SF, Tanabe KK. 2007. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *Journal of the American College of Surgeons*, 204 (6):1284-1292.
- Wen H, Dong JH, Zhang JH, Duan WD, Zhao JM, Liang YR, Shao YM, Ji XW, Tai QW, Li T. 2016. Ex vivo liver resection and autotransplantation for end-stage alveolar echinococcosis: a case series. *American Journal of Transplantation*, 16 (2):615-624.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM. 2003. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124 (1):91-96.
- Wood AM, White IR, Royston P. 2008. How should variable selection be performed with multiply imputed data? *Statistics in medicine*, 27 (17):3227-3246.
- Yang Z, Wu Q, Liu Y, Fan D. 2017. Effect of perioperative probiotics and synbiotics on postoperative infections after gastrointestinal surgery: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 41 (6):1051-1062.
- Yoshimura Y, Kubo S, Shirata K, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Kinoshita H. 2004. Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*, 28 (10):982-986.
- Zhang C, Chen B, Jiao A, Li F, Wang B, Sun N, Zhang J. 2017. The benefit of immunonutrition in patients undergoing hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8 (49):86843-86852.
- Zou H, Hastie T. 2005. Regularization and variable selection via the elastic net. *Journal of the royal statistical society: series B (statistical methodology)*, 67 (2):301-320.

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Nomenklatur der Leberteilesektion nach Brisbane
Tabelle 2:	CCI-Score
Tabelle 3:	Parameter des Child-Pugh-Score
Tabelle 4:	ASA-Score
Tabelle 5:	Clavien-Dindo-Score
Tabelle 6:	Erfassungsbogen
Tabelle 7:	Indikation zur Resektion
Tabelle 8:	Art der Resektion
Tabelle 9:	Einteilung der Morbidität
Tabelle 10:	Grund zur Revision
Tabelle 11:	Fehlende Werte des Datensatzes
Tabelle 12:	Kriterien der Elastic-Net-Regression nach Zielgröße
Tabelle 13:	Indikation zur Leberteilesektion
Tabelle 14:	Art der Resektion
Tabelle 15:	Signifikante Zusammenhänge zwischen Indikation und Resektionsart
Tabelle 16:	Clavien-Dindo-Score der Patienten
Tabelle 17:	Clavien-Dindo-Score I spezifische Komplikationen
Tabelle 18:	Clavien-Dindo-Score II spezifische Komplikationen
Tabelle 19:	Clavien-Dindo-Score IIIa spezifische Komplikationen
Tabelle 20:	Clavien-Dindo-Score IIIb spezifische Komplikationen
Tabelle 21:	Clavien-Dindo-Score IVb spezifische Komplikationen
Tabelle 22:	Clavien-Dindo-Score V spezifische Komplikationen
Tabelle 23:	spezifische Komplikationen
Tabelle 24:	Grund zur Revision
Tabelle 25:	KI für die standardisierten Einflussfaktoren für die Morbidität
Tabelle 26:	mediane ORs der 30-Tages-Mortalität
Tabelle 27:	Standardisierte KI der Einflussgrößen auf die stationäre Mortalität
Tabelle 28:	Übersicht der Einflussfaktoren nach Zielgröße
Tabelle 29:	Literaturübersicht der Inzidenz postoperativer Morbidität und Mortalität

- Abbildung 1: Einteilung der Segmente nach Couinaud (Kirsch 2017)
- Abbildung 2: Portale Trias (Kirsch 2017)
- Abbildung 3: Glisson Trias (Schünke et al. 2018)
- Abbildung 4: Nomenklatur der Leberteilresektion nach Brisbane (Nagel und Löhlein 2005)
- Abbildung 5: Implementierungsverfahren MICE mit drei imputierten Datensätzen (Buuren und Groothuis-Oudshoorn 2010)
- Abbildung 6: Resektionen pro Jahr
- Abbildung 7: Alter bei Resektion (gruppiert)
- Abbildung 8: Geschlechtsverteilung
- Abbildung 9: Gewicht bei OP
- Abbildung 10: CCI-Score der Patienten
- Abbildung 11: ASA-Score bei OP
- Abbildung 12: MELD-Score der Patienten
- Abbildung 13: Einflussgrößen bzgl. der Morbidität
- Abbildung 14: standardisierte Einflussfaktoren auf die Morbidität
- Abbildung 15: Einflussgrößen bzgl. der 30-Tage-Mortalität
- Abbildung 16: Einflussgrößen bzgl. der stationären Mortalität
- Abbildung 17: standardisierte Einflussfaktoren auf die stationäre Mortalität

10. verwendete Software

COPRA	COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland
R	RStudio Team, Boston, USA, Version 1.2.1335
RedCap	Vanderbilt University, Nashville, USA
SAP	SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland, Version 7300.1.3.1079
SPSS 25.0	SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA

11. Anhang

Tabelle 29: Literaturübersicht der Inzidenz postoperativer Morbidität und Mortalität

Referenz	Zentrum	Jahr	Patienten anzahl	Postoperative Morbidität (%)	30-Tage- Mortalität	Stationäre Mortalität
Torzelli et al. (nur HCC)	Tokyo	1999	107	26,2 (0 schwer)	0	-
Belghiti et al.	Paris	2000	747	22,0 (schwer 8,0)	-	4,4
Nagino et al. (nur ccc)	Nagoya	2001	105	81,0 (43,8 schwer)	3,8	9,5
Jarmagin et al.	New York	2002	1803	45,0	-	3,1 (nur Komplikati onen der OP)
Erdogan et al.	Amsterdam	2003	286	31,2 (13,7 schwer)	-	2,0
Poon et al.	Hong Kong	2004	1222	32,4	3,2	4,9
Benzoni et al. (Schwerpunkt HCC)	Udine	2007	287	47,7	-	4,5
Virani et al.	Boston	2007	783	30 Tage Morbidität 22,6	2,6	
Gruttadauria et al. (nur Leber- lebenspende)	Palermo	2008	75	30,6	0	0
Simons et al.	Worcester (USA)	2008	50537	-	-	2,6
Domak et al.	Paris	2013	2012	56,8 (schwer Clavien Dindo 3-4: 24,4)	-	3,5

Schiergens et al.	München	2014	879	Längerer stationärer Aufenthalt aufgrund von postoperativen Komplikationen: 35,5	8,0	-
Martinez-Mier et al.	Veracruz	2016	51	25,5	-	3,9
Chacon et al.	Lexington (multizentrisch)	2019	21443	Nur schwer 11,0 (Respiratorische Insuffizienz (Beatmung >48 h oder ungeplante Intubation), Sepsis, Nierenversagen, AMI, Lungenembolie)	1,6	-
Chan et al. (nur Majorresektionen)	Melbourne	2019	35	77,1	-	11,4
Diese Arbeit	Jena	2020	449	51,2 (lebensbedrohlich, aber nicht verstorben: 6,7)	4,0	8,0

11.2. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr PD Dr. med. Falk Rauchfuß, M.Sc.

Herr Dr. med. Stefan Wehrmann und

Herr Dr. rer. nat. Markus Böhm

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift der Verfasserin

11.3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, apl.-Prof. Dr. med. Falk Rauchfuß, M.Sc., sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die kompetente, freundliche Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. S. Wehrmann für die gute Betreuung, die Hilfestellung und die geduldige Unterstützung, sowie die wertvollen Tipps beim Schreiben der Doktorarbeit.

Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Dr. rer. nat. M. Böhm vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften der Uniklinikum Jena für seine umfangreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Familie danke ich für die Geduld und Hilfe, sowie die moralische und finanzielle Unterstützung meines Studiums. Ein besonderer Dank gilt meinem Partner der mir stets wortgewandt zur Seite stand und mir die Kraft gab weiter zu machen.

All denen, die nicht namentlich erwähnt wurden und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, soll an dieser Stelle ebenfalls gedankt werden.