

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Beeinflusst eine zusätzliche thorakale
Periduralanästhesie das Auftreten von
Rezidiven nach radikaler Operation eines
Pankreaskarzinoms?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Stefanie Unzeitig

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Koreferent: Prof. Dr. med. Wolfram Trudo Knöfel

Inhaltsverzeichnis

<u>1.</u>	<u>Einleitung</u>	<u>5</u>
<u>2.</u>	<u>Material und Methoden</u>	<u>8</u>
2.1	Patientenkollektiv	8
2.2	Tumorklassifikation	10
2.3	Anästhesieverfahren	13
2.3.1	Allgemeinanästhesie	13
2.3.2	Thorakale Periduralanästhesie	14
2.4	Einfluss der Periduralanästhesie auf das Überleben	15
2.4.1	Überlebenskurve	16
2.4.2	Regressionsanalysemodell „Goodness of fit“	17
2.4.3	Erweitertes Cox Modell	19
<u>3.</u>	<u>Ergebnisse</u>	<u>20</u>
3.1	Patientenkollektiv	20
3.2	Einfluss der Periduralanästhesie auf das Überleben	22
3.2.1	Überlebenskurve	22
3.2.2	Regression im Standard Cox-Modell	24
3.2.3	Regression im erweiterten Cox Modell	25
3.2.4	Regressionsmodell „Goodness of fit“	27
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	30

4.	Diskussion	31
4.1	Ergebnis und Schlussfolgerung	31
4.2	Perioperative Stressreaktion	31
4.3	Anästhetika und Immunsystem: volatile Anästhetika, Opioide, Hypnotika	33
4.4	Regionalanästhesie und onkologisches Outcome	35
4.5	Methodenkritik	37
5.	Zusammenfassung	40
6.	Literaturverzeichnis	42
7.	Lebenslauf	52
8.	Danksagung	54

1. Einleitung

Das Pankreaskarzinom stellt eine häufige Todesursache dar. Jährlich wird bei etwa einem von 10.000 Menschen in Deutschland ein Pankreaskarzinom festgestellt (11,12,29). Betroffen sind vor allem Personen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Die 5-Jahres Überlebensrate liegt bedingt durch die Aggressivität der Erkrankung bei lediglich 1-5 Prozent. Die kurative operative Resektion ist nur bei 20 Prozent der Patienten möglich (5). Selbst bei der letztgenannten Patientengruppe bilden sich bei einem Großteil trotz vollständiger R0-Resektion lokale Rezidive und Metastasen aus, wodurch sich die Prognose deutlich verschlechtert (5).

Der Verlauf der Tumorerkrankung und die Entstehung von Rezidiven korrelieren mit einer Funktionseinschränkung des Immunsystems (6,14). Dabei sind die Funktion der natürlichen T-Killerzellen sowie der T-Lymphozyten in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. T-Killerzellen, die durch Interferone aktiviert werden, haben eine zytolytische Funktion gegenüber Tumorzellen (6,14,18) und spielen deshalb bei der Entstehung von Karzinomen oder deren Rezidiven eine große Rolle.

Retrospektive Untersuchungen evaluieren den Einsatz unterschiedlicher Anästhesieverfahren in Hinblick auf den weiteren Krankheitsverlauf eines operativen vollständig entfernten Karzinoms. Dieser Zusammenhang ist auch für das Fach Anästhesiologie von großer Bedeutung, da es das Berufsbild des Anästhesiologen vom „Betäuber“ und perioperativen Schmerztherapeuten zu Jemandem, der möglicherweise sogar das langfristige postoperative onkologische „Outcome“ mit beeinflusst, wandelt.

Demnach wird auf Grund zweier retrospektiver Studien bei Patienten mit Mammakarzinom bzw. Prostatakarzinom die Hypothese bestätigt, dass der perioperative zusätzliche Einsatz einer Regionalanästhesie und die damit verbundene intraoperative Dosisreduktion volatiler Anästhetika und perioperativer Opiode, die Inzidenz von Rezidiven und die tumorbedingte Letalität senkt (6,14).

Die Verabreichung signifikant geringerer Dosen volatiler Anästhetika und perioperativer Opiode reduziert das Ausmaß der anästhetika-bedingten Immunsuppression. Darüber hinaus werden postoperative Schmerzen exzellent durch regionale Anästhesieverfahren behandelt, so dass die postoperative „Stressreaktion“ vermindert wird (7,33,49).

Somit könnten diese retrospektiven Daten, die einen Zusammenhang zwischen Anästhesieverfahren und längerfristigem Verlauf einer Tumorerkrankung vermuten lassen, bereits durch experimentell erhobene Daten und Mechanismen potentiell erklärt werden.

In unserer retrospektiven Untersuchung haben wir den Einfluss einer kombinierten Anästhesie auf die tumorbedingte Letalität bei Patienten mit Pankreaskarzinomen getestet. Neben dem Anästhesieverfahren wurden als Kofaktoren, Alter der Patienten, ASA-Einteilung (ASA=American Society of Anaesthesiology), Lymphknotenstatus, Tumorstatus, Tumor Grade und Geschlecht untersucht.

Auf Grund der Aggressivität des Pankreaskarzinoms, der damit einhergehenden hohen Rate an frühen Rezidiven innerhalb der ersten Monate trotz kurativem operativen Eingriff (R0-Resektion) und dadurch bedingter hoher Letalität, bietet sich dieses Krankheitsbild für die Bestätigung der bei den weniger aggressiven Karzinomen der Brust und Prostata beobachteten günstigen Effekte eines Regionalanästhesieverfahrens auf die Tumorrezidivrate an. Die Überlebenszeit bzw. Letalität stellt dabei eine eindeutig definierte Zielvariable für die Evaluation einer

Intervention dar. Wir testeten daher im Rahmen dieser retrospektiven Studie die Hypothese, dass bei Patienten mit einem primär kurativ operierten Pankreaskarzinom (histologisch bestätigte R0-Resektion) durch zusätzlich zur Allgemeinanästhesie durchgeführten thorakalen Periduralanästhesie die langfristige tumorbedingte Letalität reduziert wird.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf stimmte dem Aufbau einer Datenbank zur postoperativen Verlaufsbeobachtung onkologischer Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie sowie damit einhergehenden systematischen Auswertungen zu. Nach Aufklärung und Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses aller Patienten zur Teilnahme an solchen postoperativen Verlaufsstudien, wurden Akten von einhundertvierundfünfzig konsekutiven Patienten eingesehen, die sich an der Universitätsklinik Düsseldorf im Zeitraum von 2003 bis 2008 einer Pankreasoperation unterzogen haben und in einem ersten Schritt in Hinblick auf die Grunderkrankung der Bauchspeicheldrüse sortiert.

In diesem Gesamtkollektiv befanden sich neben Patienten mit Karzinomen auch solche mit gutartigen Pankreasprozessen. Eingeschlossen in die Studie wurden nur Patienten mit Adenokarzinomen ICD-10 (internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und Gesundheitsproblemen): C25.4 (bösartige Neubildung endokriner Drüsenanteil Pankreas) und C25.0 (bösartige Neubildung Pankreaskopf), die sich einer Operation nach Whipple oder Pankreaslinksresektion unterzogen haben. Weitere Kriterien waren ein histologisch gesichertes, vollständig reseziertes Karzinom und keine Fernmetastasen im präoperativen Tumorscreening.

Einhunderteins Patienten mit Pankreaskarzinom und operativer Therapie in der Universitätsklinik Düsseldorf wurden somit zwischen 2003 und 2008 in diese retrospektive Untersuchung aufgenommen. Unter den Patienten befanden sich 50 Männer und 51 Frauen.

Die Patienten wurden aufgrund der lokalen Tumorausdehnung, der Malignität sowie der Metastasierung in Lymphknoten und andere Organe (TNMGR-System) klassifiziert. 76 Patienten wurden mit N1 und 25 Patienten mit N0 klassifiziert.

Alle Patienten wurden in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und anhand des vorliegenden Befundes ggf. zusätzlich mit einer Radio-/Chemotherapie entsprechend des Tumorstadiums behandelt.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht histologisch gesichert vollständig reseziert wurden oder innerhalb der ersten 60 postoperativen Tage verstorben sind. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die laut Datenbank definitiv nicht an einem Pankreaskarzinom, sondern aufgrund anderer nicht tumorassoziierter Erkrankungen oder an Unfallfolgen verstorben sind. Die onkologische Verlaufskontrolle erfolgte halbjährig durch Gespräche mit einbestellten Patienten und dem zuständigen Hausarzt.

2.2 Tumorklassifikation

Die Einteilung des Pankreaskarzinoms in Tumorstadien erfolgt mittels der TNM-Klassifikation der malignen Tumoren der UICC von 2002.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des exokrinen Pankreaskarzinoms nach UICC 2002 (Union internationale contre le cancer 2002)

TNM	UICC 2002	Ergänzungen
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas und ≤ 2 cm	
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas > 2 cm	
T3	Tumor überschreitet die Grenzen des Pankreas, keine Infiltration Tr. coeliacus oder A. mesenterica	
T4	Tumor überschreitet die Grenzen des Pankreas, Infiltration Tr. coeliacus oder A. mesenterica	
N0	Keine regionären Lymphknoten befallen	Lymphadenektomie von 10 oder mehr regionären LK, sonst NX
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Tabelle 2: Stadieneinteilung des exokrinen Pankreaskarzinoms (UICC 2002)

Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T1,2,3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

UICC Stadium I

T1-/T2-Tumoren ohne Lymphknotenbeteiligung und ohne präoperativ nachgewiesene Fernmetastasen sind potentiell resektabel. Derzeit wird geprüft, ob eine zusätzliche intraoperative Radiochemotherapie die Ergebnisse verbessern kann.

UICC Stadium II/III

Im Stadium II/III sollte die Resektabilität ggf. auch durch eine explorative Laparotomie geklärt werden (z. B. bei Gefäßinfiltrationen).

UICC Stadium IV

Im UICC Stadium IV mit Nachweis von Fernmetastasen sind lokale Therapiemaßnahmen nur bei Komplikationen gerechtfertigt.

Grading

Im Grading wird der histologische Differenzierungsgrad des Gewebes untersucht.

GX keine Beurteilung des Differenzierungsgrades

G1 gut differenziert (<5 Mitosen)

G2 mäßig differenziert (6-10 Mitosen)

G3 wenig differenziert (>10 Mitosen)

G4 undifferenzierter Tumor

R-Stadien

Weiterhin ist es nach einer Operation von entscheidender Bedeutung, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Hierzu wird der Operationserfolg wie folgt beschrieben:

RX: Residualtumor kann nicht bestimmt werden

R0: Tumor ist histologisch validiert vollständig entfernt

R1: Tumor ist mit histologisch gesicherten Tumorresten unvollständig reseziert

R2: makroskopisch sichtbare verbliebene Tumorreste

2.3 Anästhesieverfahren

Anhand der Anästhesieprotokolle der Klinik für Anästhesiologie wurden die in die Studie eingeschlossenen 101 Patienten abhängig davon, ob sie im Rahmen der tumorresezierenden Operation zusätzlich zur Allgemeinanästhesie ein Regionalanästhesieverfahren erhalten haben, in zwei Gruppen unterteilt. Diese Einteilung ergab 73 Patienten, die mit Periduralanästhesie und 28 Patienten die ohne zusätzliche Periduralanästhesie operiert wurden. Neben der Dauer des operativen Eingriffs erhoben wir die folgende Variablen: die Dosis [mg] der verabreichten Lokalanästhetika als Bolus [mg], die Dosis der kontinuierlichen peridural verabreichten Lokalanästhetika [mg/h] und die Dosis der intravenös und peridural verabreichten Opioiden [µg]. Weiterhin wurden die endexpiratorische Konzentration des volatilen Anästhetikums [Vol.-%], die Körpertemperatur in Celsius [Celsius], Operationsdauer [Minuten] und der Verbrauch an Blutprodukten [Anzahl] ermittelt.

2.3.1 Allgemeinanästhesie

Die Allgemeinanästhesie wurde standardisiert mit dem Barbiturat Thiopental 3-7 mg/kg Körpergewicht und dem Opioid Sufentanil 1-5 µg/kg Körpergewicht intravenös eingeleitet. Zur Muskelrelaxierung wurde Rocuronium mit 0,6 mg/kg Körpergewicht gewählt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte nach Maßgabe des behandelnden Anästhesisten durch das volatile Anästhetikum Sevofluran, intravenösen Repetitionsdosen von Sufentanil (0,15-0,7 µg/kg Körpergewicht) und Rocuronium (0,1-0,6 mg/kg Körpergewicht).

2.3.2 Thorakale Periduralanästhesie

Die Periduralanästhesie ist eine Form der rückenmarksnahen Regionalanästhesie. Sie bewirkt die zeitweilige, umkehrbare Funktionshemmung von ausgewählten Nervensegmenten, führt dabei zur je nach Dosis des verwandten Lokalanästhetikums zu einer Sympathikolyse, Empfindungslosigkeit, Schmerzfreiheit und Hemmung der aktiven Beweglichkeit im zugehörigen Körperabschnitt und ermöglicht die Durchführung schmerzhafter medizinischer Prozeduren. Die Wahl der Höhe des Punktionsortes ist in erster Linie abhängig vom Ort der Operation. Nach Desinfektion und Lokalanästhesie der Haut wird zwischen zwei Dornfortsätzen der Wirbelsäule eine sogenannte Touhy-Nadel in den Rücken des Patienten eingeführt. Die Nadel durchtritt beim Einstechen die folgenden Strukturen: Haut-Zwischenwirbelbänder Ligamentum flavum. Unter ständiger Kontrolle des Einspritzwiderstandes wird die Nadel vorsichtig mehrere Zentimeter weiter vorgeschoben bis plötzlich widerstandsfrei Flüssigkeit eingespritzt werden kann (Widerstandsverlustmethode der Punktion). Über die peridural einliegende Hohnadel wird ein Katheter in den Periduralraum vorgeschoben und über diesen Katheter dann zunächst Lokalanästhetika verabreicht. Für die volumenbezogene Dosierung eines Lokalanästhetikums bei thorakaler Periduralanästhesie gilt als Anhaltszahl die Regel, dass pro zu blockierendes Spinalsegment 1,5 ml Volumen zu verabreichen ist. Je mehr Volumen desto ausgedehnter die Anästhesieausbreitung. Die Qualität der Anästhesie, Wirkungseintritt und Dauer der motorischen und sensorischen Blockade hängen im Wesentlichen von der Dosis (Volumen x Konzentration) des Lokalanästhetikums ab.

Alle periduralen Katheter wurden vor Induktion der Allgemeinanästhesie beim wachen Patienten thorakal auf Höhe des 6. bis 10. Brustwirbels

unter sterilen Bedingungen gelegt. Jeder Patient erhielt unmittelbar nach Katheteranlage zunächst eine Testdosis von 3 ml Ropivacain 0,75 Prozent oder Carbostesin 0,5 Prozent zum Ausschluss einer intrathekalen Lage. Danach wurden vor Beginn des operativen Eingriffs fraktioniert 6-20 ml des Lokalanästhetikums derselben Konzentration peridural appliziert.

Während der gesamten Operation wurde Ropivacain 0,375 Prozent oder Carbostesin 0,25 Prozent zwischen 6-10 ml/h mittels Perfusor kontinuierlich peridural und bei 28 Patienten zusätzlich Sufentanil als Bolus 20-40 µg und 0,1-0,3 µg/kg mit dem Lokalanästhetikum als kontinuierliche Gabe appliziert.

Eine ausreichende Analgesie über den Periduralkatheter und damit die „Funktion des Verfahrens“ wurde immer dann angenommen, wenn intraoperativ keine weiteren Analgetika/ Opiode intravenös verabreicht wurden. Acht Patienten, die anhand dieses Kriteriums keine ausreichende Analgesie über den Periduralkatheter zeigten, wurden in einem konservativen Studienansatz der Patientengruppe ohne Periduralkatheter zugeordnet.

2.4 Einfluss der thorakalen Periduralanästhesie auf das Überleben

Primärer Endpunkt der statistischen Analyse war die tumorbedingte Letalität. Alle Testverfahren wurden zum Signifikanzniveau von 5 Prozent ($p < 0.05$) ausgeführt. Für alle Schätzwerte werden Bereichsschätzer in Form von Standardabweichungen oder 95 Prozent Konfidenzintervallen angegeben. Da 46 Prozent der beobachteten Überlebenszeiten zensiert waren, wurden Testverfahren und Regressionsmodelle aus dem Bereich der Survival Analysis eingesetzt.

Die Besonderheit der Survival Analysis im Vergleich zu anderen hier anwendbaren Testverfahren (z.B. Rangtests) besteht darin, dass auch die Information aus inkompletten (=zensierten) Beobachtungen in die Analyse einbezogen wird. In die Analyse geht also nicht nur die Messgröße „Zeitpunkt“, sondern auch ein Zensierungsindikator ein, der anzeigt, ob zum beobachteten Zeitpunkt das Endpunktereignis (tumorbedingter Letalität) oder ein anderes Ereignis (=Zensierung) stattgefunden hat.

In der Survival Analysis werden zur Modellierung systematischer Effekte anstelle von Wahrscheinlichkeitsdichten Hazardraten verwendet, die eine Art instantan bedingte Ereignis-Wahrscheinlichkeit darstellt:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t]}{\Delta t}$$

Die Größe T stellt hier die Eintrittszeit eines beobachteten Ereignisses dar.

2.4.1 Überlebenskurve

Um einen Einfluss der Periduralanästhesie auf die tumorbedingte Sterblichkeit festzustellen wurde ein (ungewichteter) Log-Rank Test durchgeführt.

Es werden Kaplan-Meier Schätzwerte für die Überlebenswahrscheinlichkeit dargestellt und die Nullhypothese getestet, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von einer Periduralanästhesie nicht unterscheiden.

2.4.2 Regressionsanalysemodell und „Goodness-of-Fit“

Um einen möglichen Einfluss des Kofaktors Periduralanästhesie auf die tumorbedingte Letalität darstellen zu können, wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Die Überlebenszeiten wurden im Standard Cox Proportional Hazard Modell und in der erweiterten Version des Cox Proportional Hazard Modells mit zeitveränderlichen Kovariablen Schätzwerte für Regressionskonstanten berechnet.

Die in das Modell eingeschlossenen Kofaktoren sind: Alter, Geschlecht, Lymphknotenstatus (N-Status), Tumor-Grade, Tumor Status, Sufentanil gesamt, Periduralanästhesie (PDK) und ASA-Status (American Society of Anaesthesiology).

Das Cox Proportional Hazard Modell ist ein semiparametrisches Modell, indem die Parameterinteraktion multiplikativ gekoppelt ist. Im Cox-Modell hat die oben beschriebene Hazardrate die Form:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(X_1(t)\beta_1 + \dots + X_p(t)\beta_p).$$

Dabei stellt der erste Faktor den nichtparametrischen Teil des Modells dar (die Basalrate) und der zweite Faktor den parametrischen Teil. Die X_i sind die gemessenen Einflussgrößen (hier: Alter, Geschlecht, Lymphknotenstatus (N-Status), Periduralanästhesie (PDK), ASA-Status) und die β_i die Regressionskoeffizienten, die festlegen, wie stark sich das Auftreten einer bestimmten Eigenschaft (z.B. PDK) auf die Hazardrate auswirkt. Bei der Regression werden Schätzwerte für die Größen β_i berechnet.

Weicht der Schätzwert eines Regressionskoeffizienten nicht signifikant von 0 ab, dann kann die Nullhypothese, dass dieser Faktor keinen Einfluss auf die tumorbedingte Letalität hat, nicht abgelehnt werden.

Im erweiterten Cox Proportional Hazard Modell wird zugelassen, dass die Regressionskoeffizienten zeitlich veränderlich sind:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(X_1(t) \beta_1(t) + \dots + X_p(t) \beta_p(t))$$

Die Schätzwerte für die $\beta_i(t)$ sind jetzt keine numerischen Werte mehr, sondern Funktionen der Zeit.

Sollen innerhalb eines Modells Schätzwerte aus realen Daten berechnet werden, so sind Rückschlüsse daraus nur dann haltbar, wenn das Datenmaterial keine wesentlichen Modellvoraussetzungen verletzt. Um dies erkennen zu können, verwendet man Goodness-of-Fit Prozeduren.

Um Abweichungen von der Modellannahme der proportionalen Hazards feststellen zu können, wurde als Goodness-of-Fit Prozedur ein auf kumulativen Martingalresiduen basierender Score Prozess Test von Lin,

Wei und Ying verwendet. Dabei werden Werte des Score Prozesses mit Schätzwerten aus einem Resampling Verfahren verglichen [Lin].

2.4.3 Erweitertes Cox Modell

Die statistischen Tests wurden mit dem Programm der R Version 2.10.1. durchgeführt. Der (ungewichtete) Zweistichproben-Log-Rank Test wurde mit der „surdiff“ -Routine aus dem Paket „survival“ durchgeführt. Die Regressionskoeffizienten im „Proportionalen Hazard Model (Cox)“ wurden mit der „coxph“ Routine im Paket „survival“ berechnet. Die Analyse im erweiterten Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariablen wurden mit der „timecox“ Routine aus dem Modell „timereg“ mit 1000 Simulationen im Resamplingverfahren durchgeführt.

Der „Lin, Wie und Ying Score process test for proportionality“ wurde mit der „cox.aalen“ Routine aus dem Paket „timereg“ mit 1000 Simulationen im Resamplingverfahren ausgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden einhundertundeins aufeinanderfolgende Patienten, bei denen bei einem Pankreaskarzinom eine R0 Resektion durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten die R1 und R2 reseziert wurden und innerhalb der ersten 60 postoperativen Tage bzw. an einer nicht tumorassoziierter Ursache verstorben sind.

Bei 90 Prozent der Patienten wurde ein fortgeschrittenes Tumorstadium diagnostiziert (pT3 oder pT4), bei 77 Patienten waren Lymphknotenmetastasen zu finden (pN1).

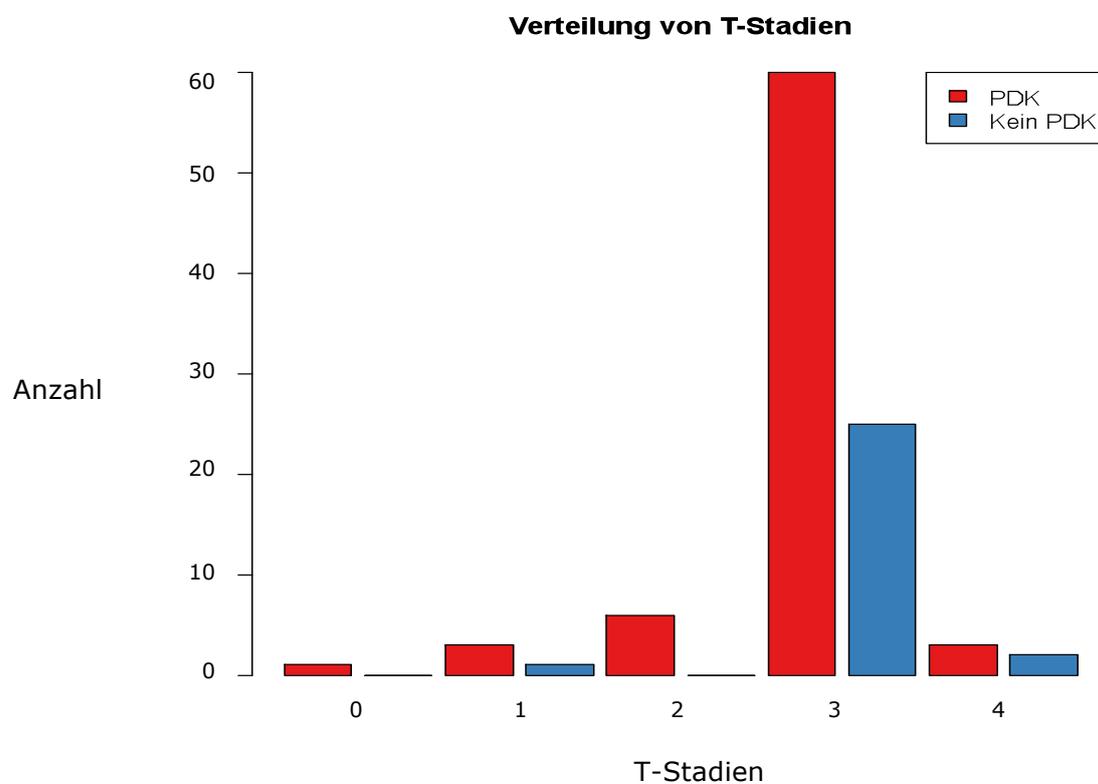


Abbildung 1:

Bei 90 Prozent der Patienten wurde ein fortgeschrittenes Tumorstadium diagnostiziert.

38 Patienten wurden ASA 1-2 und 63 Patienten ASA 3-4 eingestuft.

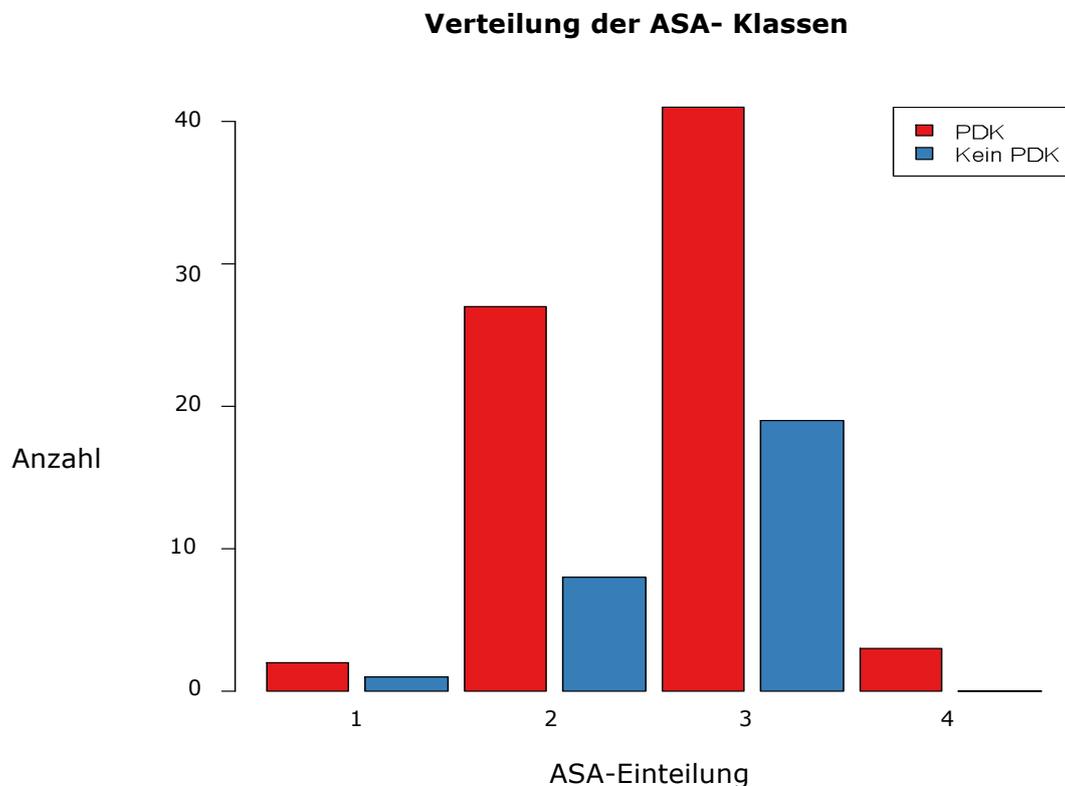


Abbildung 2:

38 wurden ASA 1-2 und 63 Patienten ASA 3-4 eingestuft

Der Beobachtungszeitraum nach der Operation betrug 17,3 Monate und reichte von 33 bis 66 Monaten. Das Alter der Patienten betrug 41 bis 85 Jahre. Der Mittelwert des Alters der Patienten in beiden Gruppen betrug 66 ± 10 Jahre. Die ASA-Einteilung zeigte einen statistischen Mittelwert von 3.

Als sekundäre Variablen wurden die Menge der volatilen Anästhetika [Vol.-%], OP- Zeit [Minuten], Opioidgabe intravenös/ peridural [μg] und die Anzahl der Blutprodukte [Erythrozytenkonzentrate, Frischplasmen, Thrombozytenkonzentrate] verglichen.

Bei den Patienten mit periduralem Katheter wurden eine niedrigere Konzentration von volatilen Anästhetika und eine niedrigere Opioiddosierung festgestellt. Die Operationszeiten zeigten keinen Unterschied. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied bei der Anzahl der Transfusionen gefunden werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Zusätzlich erhobene Variablen (GA: Allgemeinanästhesie, GA + PDA: Allgemeinanästhesie + Periduralanästhesie)

	Sevofluran [% et]	Sufentanil iv. [µg]	Sufentanil iv. [µg]	OP-Zeit [Minuten]	Erythrozyten- konzentrat	Frischplasma
GA	2.1 ± 0.2	77 ± 30	0	430 ± 114	1.6 ± 2.6	1.1 ± 2.6
GA+PDA	2.0 ± 0.3*	53 ± 23*	21 ± 16	404 ± 96	1.2 ± 1.8	0.9 ± 2.2

3.2 Einfluss der thorakalen Periduralanästhesie auf das Überleben

3.2.1 Überlebenskurve

Die mittlere Überlebenszeit für alle Patienten betrug 527 Tage (17,33 Monate). Der Kaplan–Meier Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtpopulation gibt in Abbildung 3. gibt eine Wahrscheinlichkeit für eine Überlebenszeit über 46 Monate von 23,8 Prozent an (Abbildung 3).

Überlebenswahrscheinlichkeit

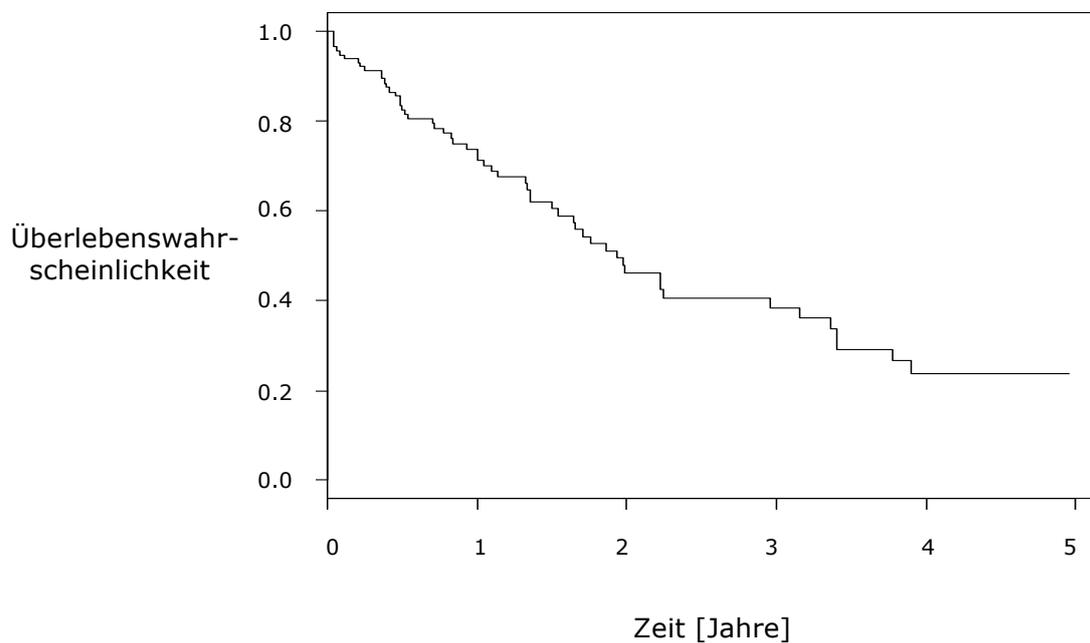


Abbildung 3.

Der Kaplan-Meier Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtpopulation gibt eine Wahrscheinlichkeit für eine Überlebenszeit über 46 Monate von 23,8 Prozent an.

In Abbildung 4. sind die mittleren Überlebenszeiten für die beiden Patientengruppen mit und ohne Periduralanästhesie gegenübergestellt. Bei 73 Patienten mit periduralem Katheter wurde keine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit festgestellt. Der ungewichtete Log-Rank Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit PDK und ohne PDK ($p=0,524$; PDK = gestrichelt, kein PDK = schwarz).

Vergleich PDK=gestrichelt / kein PDK=durchgehende Linie

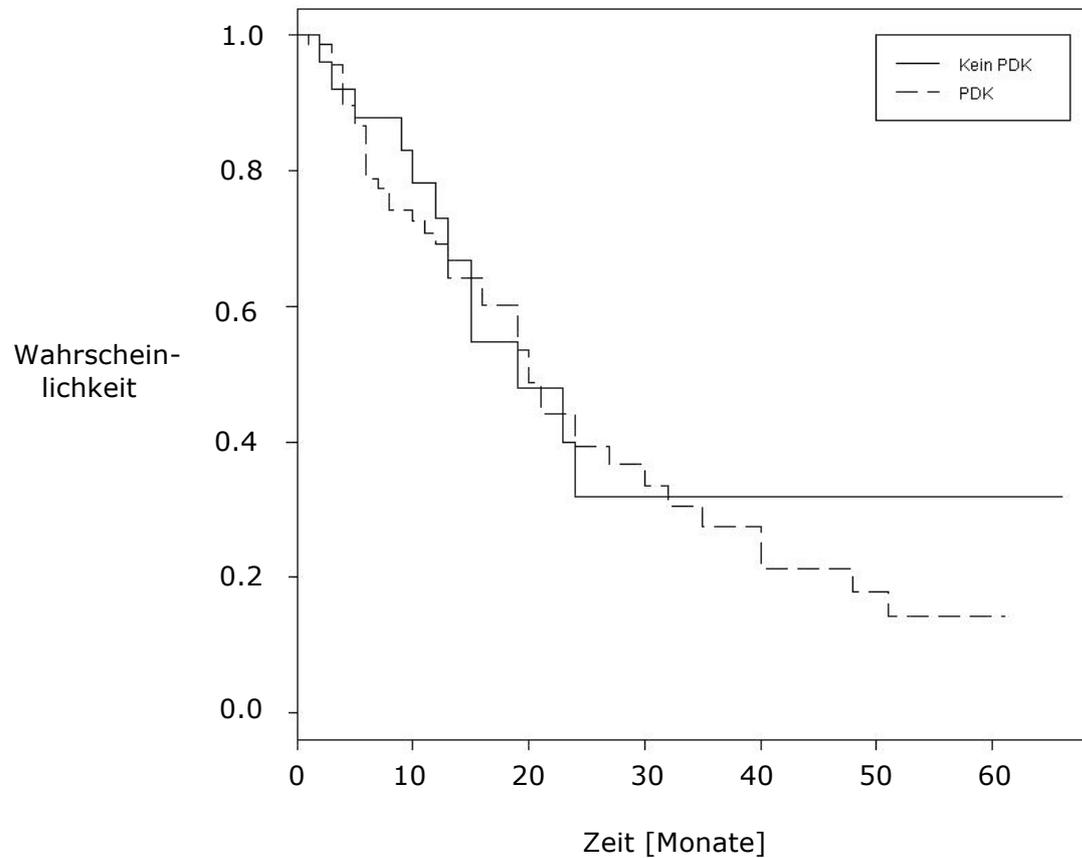


Abbildung 4.

Patienten mit zusätzlicher Periduralanästhesie (gestrichelte Kurve) unterscheiden sich im Hinblick auf die onkologische Letalität nicht von denen, die unter einer Allgemeinanästhesie ohne zusätzliches Regionalanästhesieverfahren operiert wurden.

3.2.2 Regression im Standart Cox-Modell

In einer zweiten statistischen Auswertung wurde ein möglicher Einfluss der Periduralanästhesie auf die Überlebenszeit mit Hilfe des Cox Modells untersucht.

Standard Cox Modell (zeitlich konstante Koeffizienten):

Im ersten Schritt wurde das Standard Cox-Modell mit zeitkonstanten Regressionskoeffizienten angesetzt. Der errechnete Regressionskoeffizient für den Parameter PDK beträgt $0,181 \pm 0,293$. Dieser Wert unterscheidet sich nicht signifikant von Null ($p=0,82$). Ein Regressionskoeffizient von Null bedeutet, dass die untersuchte Variable keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat.

Tabelle 4: Einfluss der Kofaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit

Kofaktor	Koeffizient β	Standard-abweichung	Exp (β)	P- Wert
Alter	0,02	0,02	1,02	0,30
PDK	0,07	0,33	1,07	0,82
Lymphknoten	0,53	0,35	1,69	0,14
ASA	-0,10	0,25	0,90	0,68

In der tabellarischen Darstellung (Tabelle 4.) wird durch den Koeffizient β der geschätzte Wert für die Größe des Einflusses auf die Überlebenswahrscheinlichkeit dargestellt. Alter, PDK und ASA Klassifikation zeigen mit einem Wert von 0 [Alter=0,02, PDK=0,09, ASA=-0,15] keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Der positive Lymphknotenstatus könnte mit einem $P= 0,15$ bestenfalls einen Trend für eine verkürzte Überlebenszeit darstellen.

3.2.3 Regression im erweiterten Cox-Modell

In einem zweiten Schritt wurde das erweiterte Cox-Modell mit zeitveränderlichen Regressionskoeffizienten angewendet.

Abbildung 5. zeigt die kumulativen Schätzwerte des Regressionskoeffizienten (mittlere Kurve) für die Parameter Alter, Geschlecht, PDK, Lymphknotenstatus N1, Tumorstatus, Sufentanil gesamt, Tumor-Grade und ASA-Klassifikation mit den zugehörigen punktwisen Konfidenzintervallen (obere und untere Kurve). Auch bei Zulassen einer Variation im zeitlichen Verlauf unterscheidet sich der Regressionskoeffizient für die Variable PDK nicht signifikant von Null. Damit hat die Variable PDK keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Man sieht jedoch dass für Lymphknoten das Konfidenzintervall nach 40 Monaten vollständig im positiven Bereich liegt (d.h. die untere Kurve liegt über der x-Achse). Das legt nahe, dass hier ein signifikanter Einfluss in Richtung auf kürzere Überlebenszeit vorliegt.

Aus dem Verlauf des kumulativen Koeffizienten für Lymphknoten Status erkennt man, dass ab 20 Monate ein zunehmend stärkerer Einfluss in Richtung auf kürzere Überlebenszeit einsetzt. Ab 40 Monate liegt das 95 Prozent Konfidenzintervall zunehmend und deutlich im positiven Bereich so dass man hier von einem signifikanten Einfluss ausgehen muss.

Einfluss der Kofaktoren

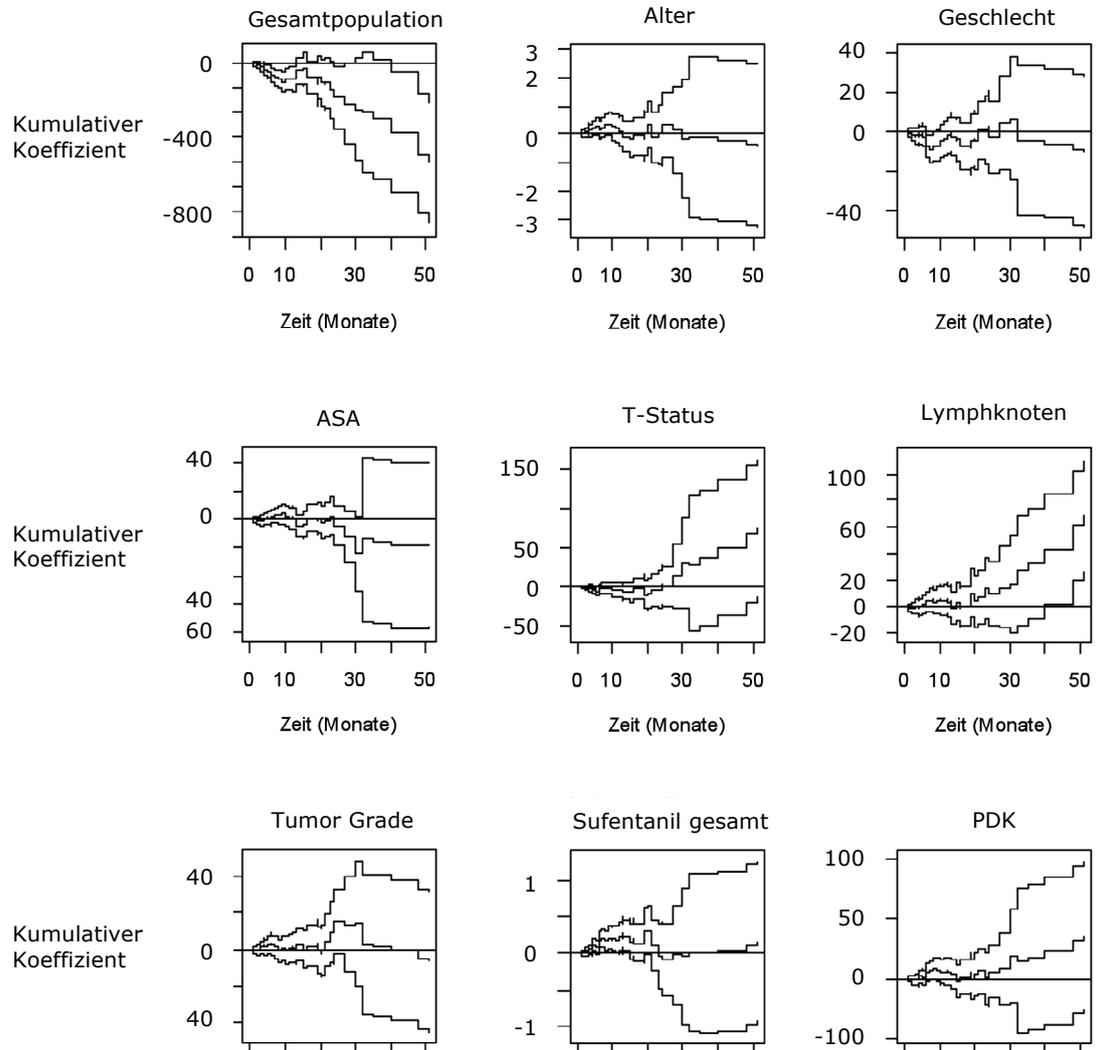


Abbildung 5.

Berechnung kumulativer Regressionskoeffizienten (mittlere Linie) zusammen mit punktweisen 95 Prozent Konfidenzintervallen (obere und untere Linie).

Das erweiterte Cox Modell zeigt dass ein positiver Lymphknotenstatus einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer hat

3.2.4 Goodness-of-Fit Test

Um Abweichungen vom proportional Hazard Modell nachweisen zu können, führten wir als Goodness-of-Fit Test einen Lin Wei Ying Score Prozess Test durch (Tabelle 5).

Tabelle 5: Lin Wie Ying Score Prozess

	$\sup \hat{U}(t) $	p-Wert
Geschlecht	2,289	0,308
Alter	2,782	0,084
PDK	1,931	0,478
N-Status	2,755	0,080
ASA	2,255	0,278

Für keinen der eingeschlossenen Parameter kann die Nullhypothese, d.h. die Annahme proportionaler Hazards, zum Niveau von 5 Prozent abgelehnt werden.

Abbildung 6 visualisiert das Testergebnis. Der Test vergleicht den Verlauf des beobachteten Score-Prozesses (schwarz) mit simulierten Score Prozessen (grau). Die simulierten Score-Prozesse werden im durch die Nullhypothese (d.h. Proportionale Hazards) festgelegten Modell berechnet.

Proportionales Hazardmodell

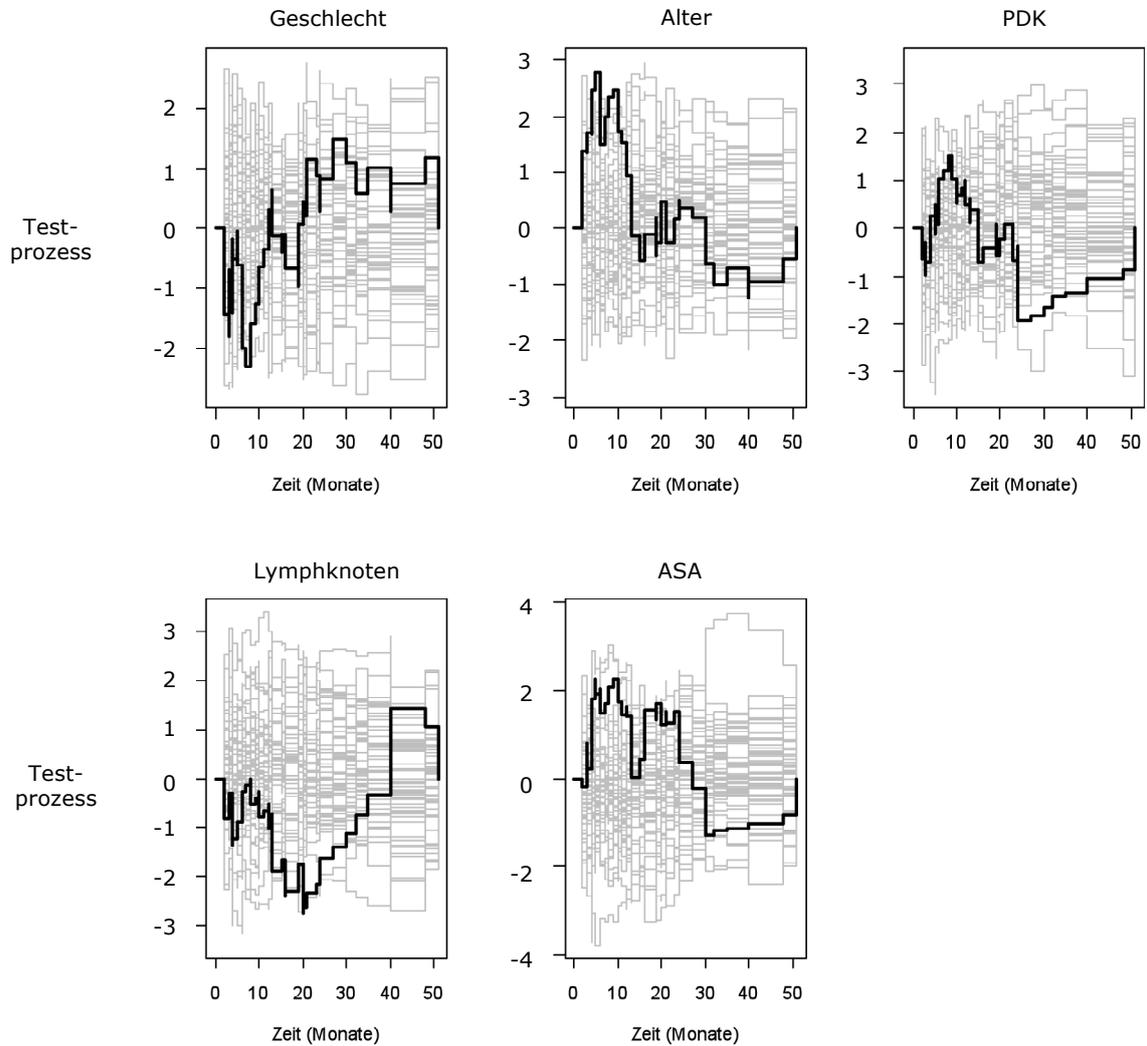


Abbildung 6:

Beobachtete Score Prozesse (schwarz) zusammen mit 50 simulierten Testprozessen unter der Nullhypothese (proportionaler Hazards)

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Gruppen der Patienten mit und ohne PDK unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer demographischen Zusammensetzung und ihres Tumorstadiums. Der Zweistichproben LogRank-Test konnte keinen Unterschied der Überlebenszeiten zwischen der Gruppe mit Kombinationsanästhesie und der Gruppe mit Allgemeinanästhesie feststellen.

Darüber hinaus ergab eine Regressionsanalyse im Standard Cox-Modell und im erweiterten Cox-Modell, dass die Schätzwerte für Regressionskoeffizienten für den Parameter PDK sehr nahe bei Null liegen. Das erweiterte Cox-Modell zeigte dass ein positiver Lymphknotenstatus signifikant mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert ist. Mit einem Goodness-of-Fit Test konnte gezeigt werden, dass die vorliegenden Daten die Annahme proportionaler Hazards nicht verletzen.

4. Diskussion

4.1 Ergebnis und Schlussfolgerung

In dieser retrospektiven Studie wurde das postoperative Outcome in Bezug auf die Tumorrezidivrate und mittlere Überlebenszeit von Patienten mit Pankreaskarzinomen in Abhängigkeit von einer zusätzlich zur Allgemeinanästhesie durchgeführten thorakalen Periduralanästhesie untersucht.

Zusammenfassend ergab sich bei diesem retrospektiven Studienansatz für die Patienten mit Allgemeinanästhesie und zusätzlicher Regionalanästhesie keine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit sowie keine Reduktion der Karzinomrezidivrate gegenüber den Patienten, die ohne Periduralanästhesie operiert wurden.

Die aufgestellte Hypothese wird verworfen und wir folgern, dass bei Patienten mit aggressiven Karzinomtypen, wie dem Pankreaskarzinom, eine zusätzliche Periduralanästhesie keinen Einfluss auf das onkologische Outcome bzw. die Überlebenszeit hat.

4.2 Perioperative Stressreaktion

Operative Eingriffe stellen im Wesentlichen in Abhängigkeit vom chirurgischen Trauma und postoperativen Schmerzen massiven Stress für den Organismus dar. Die hieraus resultierende Stressreaktion des Organismus übt mannigfaltige Effekte auf das Immunsystem aus (11,13,18,19).

Diese Effekte manifestieren sich in einer Funktionshemmung der natürlichen Killerzellen, T-Lymphozyten und Monozyten und bewirken

im Zusammenspiel eine ausgeprägte perioperative Immunsuppression. (11,20,30, 44,49)

Dabei beeinträchtigt der chirurgische Eingriff per se die Funktion der T-Killerzellen und Lymphozyten. Darüber hinaus ist für viele der gängigen Anästhetika/Analgetika, insbesondere Opiode und volatile Anästhetika, eine Hemmung der zellulären und humoralen Immunantwort bereits vor 30 Jahren experimentell nachgewiesen worden (18). Über die klinische Relevanz lässt sich an dieser Stelle lediglich spekulieren. Dennoch stellen die beschriebenen Effekte einen Erklärungsansatz in Hinblick auf das onkologische Outcome dar.

4.3 Anästhetika und Immunsystem: volatile Anästhetika, Opiode, Hypnotika

Anästhetika wie volatile Anästhetika, Barbiturate und Opiode beeinflussen das Immunsystem und könnten durch diese Effekte auch einen Einfluss auf die Inzidenz von Metastasen und Tumorrezidiven nach onkologischen Eingriffen nehmen (13,14,19,24,50).

Opiode inhibieren auf zellulärer und humoraler Ebene (Makrophagen, Granulozyten, NK-Zellen) und beeinflussen die Ausschüttung verschiedener Mediatoren des Immunsystems (13). Gleichzeitig schränken Opiode die Funktion der T-Lymphozyten unabhängig von der initialen Aktivierung (antigenspezifische Reize, Mitoseaktivität) ein (13). Sie reduzieren die Plasmakonzentrationen der meisten proinflammatorischen Zytokine wie zum Beispiel Interleukin 2 und Interferon über eine Beeinträchtigung der Genexpression (6,13). Ebenso vermindern sie die Bildung spezifischer Antikörper die ebenfalls bei der Tumorausbildung eine große Rolle spielen (13). Eine konsequente postoperative Gabe von Nichtopioiden zur Schmerztherapie zeigte eine gleich bleibende Anzahl von T-Killerzellen und eine protektive Wirkung gegenüber Tumorrezidiven (6,13). Bei den meisten Anästhesien werden

nach wie vor volatile Anästhetika eingesetzt. In der klinischen Anwendung kommen im Wesentlichen Sevofluran, Isofluran und Desfluran zum Einsatz. Diese beeinträchtigen die Funktion immunkompetenter Zellen direkt und beeinflussen indirekt die Modulation der Immunantwort. Nach der Anwendung volatiler Anästhetika beobachtete man eine stärkere Abnahme der Lymphozyten- und Alveolarmakrophagenzahl, als bei vergleichbaren Eingriffen unter Regionalanästhesie (6,29)

Bei Sevofluran und Isofluran konnte die Induktion einer Apoptose der T-Lymphozyten durch Zunahme der mitochondrialen Membranpermeabilität gezeigt werden (6,29). Demgegenüber liegen für Desfluran bisher keine divergierenden Ergebnisse zur Beeinflussung des Immunsystems vor (24). Die Arbeitsgruppe um Pannen und Mitarbeiter zeigte 2005 (24) den Einfluss von Sevofluran auf T-Lymphozyten. Vor dem Hintergrund, dass volatile Anästhetika proapoptotische Effekte zeigen und mit einer Depression von Immunzellen einhergehen, wurde der Effekt von Sevofluran, Isofluran und Desfluran in menschlichen T-Lymphozyten und Jurkat T-Zellen getestet.

Operationstrauma und Narkose modulieren die Immunfunktion durch unterschiedliche Mechanismen während der perioperativen Phase. Insbesondere gibt es eine Aktivierung von entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Reaktionen verbunden mit einer Modulation von Lymphozyten

Vorausgegangene Untersuchungen haben gezeigt, dass volatile Anästhetika die Funktion von Transkriptionsfaktoren, die bei der Expression von inflammatorischen Genen wie zum Beispiel Interleukine, Wachstumsfaktoren und akute Phase Proteine eine Rolle spielen, beeinflussen. Jurkat T-Lymphozyten wurden bei 37° Celsius mit volatilen Anästhetika 24 Stunden inkubiert. Nach einer Färbung mit Annexin und Propidiumiodid wurden die apoptotischen Zellen mittels Durchflußzytometrie detektiert. Bei vergleichbaren MAC-Konzentrationen führte Sevofluran ($p=0.05$) zu einer stärkeren

Apoptose (16 Prozent) im Gegensatz zu den Kontrollzellen (4 Prozent). Für Desfluran konnte keine Apoptose nachgewiesen werden. In einem zweiten Schritt wurde die Aktivität von Caspase 3 untersucht. Caspasen sind die wichtigsten Enzyme der Apoptose, dem programmierten Zelltod. Sie sind essentiell für die korrekte Entwicklung einer Zelle, aber auch für die Antwort einer Zelle auf schwere Beschädigung z.B. Infektionen. Das Ergebnis zeigte bei den Zellen, die mit Sevofluran inkubiert waren eine deutlich erhöhte Caspase 3 Aktivität im Gegensatz zu den unbehandelten Zellen ($p=0.05$).

Mittels eines elektrophoretischen Shifts konnte gezeigt werden, dass Cytochrom C nach Inkubation mit Sevofluran deutlich reduziert war. Die Apoptose wird vermutlich durch die Freisetzung von Cytochrom C aus dem Mitochondrium induziert und erfolgt Caspase abhängig.

Diese Daten demonstrieren, dass volatile Anästhetika eine Apoptose in menschlichen T-Lymphozyten induzieren und damit immunsuppressiv wirken könnten.

Die Beeinträchtigung des Immunsystems spielt eine zentrale Rolle bei der Tumorprävention und Entstehung von Tumorrezidiven (12). Retrospektive Studien haben gezeigt, dass die Funktion des Immunsystems bei Patienten mit kombinierter Allgemein- und Regionalanästhesie weniger beeinträchtigt ist als bei einer Operation ohne zusätzliche Regionalanästhesie (1,5).

Tierexperimentelle Arbeiten (1,5) unterstützen diese Theorie und weisen darauf hin, dass die zusätzliche peridurale Anästhesie das Risiko eines Rezidives oder von Metastasen verringern kann.

2001 wurden in einer Studie von Shakar und Mitarbeitern Ratten untersucht, die mit Bronchialtumorzellen (MADB 106) geimpft wurden. Bei diesen Tumorzellen handelte es sich um MADB 106-Zellen, einer selektierten Zellgruppe eines in die Lunge metastasierten Mammakarzinoms (37).

Die erste Gruppe erhielt eine Allgemeinanästhesie mit Halothan und Morphin mit 10mg/kg, die zweite Tiergruppe eine Spinalanästhesie bei L4-L5 mit Bupivacain 50 µg und mit Morphin 10 µg. Fünf Stunden postoperativ, nach 24 Stunden und nach drei Wochen wurde den Tieren 1 ml Blut zur Beurteilung der Funktion von natürlichen Killerzellen entnommen und das Tumorwachstum bzw. die Anzahl der Metastasen beurteilt. Das Ergebnis zeigte, dass bei der Gruppe mit alleiniger Allgemeinanästhesie ein Tumorwachstum um das 17-fache ($p < 0,01$) im Gegensatz zu den Tieren mit Regionalanästhesie erhöht war. Der Zusatz einer spinalen Blockade reduzierte diesen Effekt um 70 Prozent. Die Aktivität der natürlichen Killerzellen wurde 5 Stunden postoperativ auf einem Medium mit Targetzellen gemessen wo sich eine deutliche Abnahme der Aktivität zeigte [Lyse Einheit 100/ET 7,5% ET: Effektor Target]. Somit können sowohl für die Gabe von Morphin und Halothan als auch der Spinalanästhesie selbst entgegen gesetzte Effekte angenommen werden.

Ebenso untersuchte die Arbeitsgruppe um Yehuda Shavit 2004 (51) den Effekt von Fentanyl auf die natürlichen Killer Zellen an Ratten. Zu diesem Zweck wurde Ratten Fentanyl in geringer Dosis mit 0,01-0,3 mg/kg und in einer höheren Dosis zwischen 0,15 mg/kg injiziert. Einer Kontrollgruppe wurde Natriumchlorid injiziert. Nach einer Stunde wurden die Ratten mit 400000 Tumorzellen /kg KG Ratte eines Mammakarzinoms geimpft. Diese Zellgruppe metastasiert ausschließlich pulmonal. Die Begutachtung der Tumorzellen wurde drei Wochen später durchgeführt. In einem zweiten Experiment wurden bei gleicher Fentanyldosierung eine Stunde später mit einer Blutabnahme (1 ml) die Aktivität der natürlichen Killer Zellen untersucht. Das Ergebnis der ersten Studie zeigte in beiden Fentanyl Gruppen nach zwei Stunden, nach sechs Stunden und nach drei Wochen eine Verdoppelung des Tumorwachstums in der Lunge. Auch die Funktion der natürlichen Killerzellen die in einem Medium mit Targetzellen getestet wurden war

hochsignifikant reduziert ($p=0.001$). Dieses Ergebnis zeigt, dass Fentanyl die Funktion der natürlichen Killerzellen unterdrückt und das Risiko der Metastasierung erhöhen kann. Systemische Opiode hemmen also die Immunfunktion und könnten hierdurch zu einer Begünstigung postoperativer Rezidive beitragen.

4.4 Regionalanästhesie und onkologisches Outcome

In einer retrospektiven Studie der Universitätsklinik Düsseldorf haben wir die Hypothese aufgestellt, dass Allgemeinanästhesie in Kombination mit einer Periduralanästhesie die Rezidivrate bei Patienten mit Pankreaskarzinomen verringert und die mittlere Überlebenszeit günstig beeinflusst. Bei den Patienten mit periduralem Katheter wurde erwartungsgemäß eine niedrigere Konzentration volatiler Anästhetika und eine niedrigere Opioiddosierung gemessen. Im Gegensatz zu Studien, die Patienten nach operativer Entfernung eines Mamma- bzw. Prostatakarzinoms retrospektiv untersuchten (1,6) zeigte sich in unserer Studie nach statistischer Auswertung im Log Rank Test keine signifikante verlängerte Überlebenszeit ($p= 0.739$).

Eine erste retrospektive Studie zu dieser Thematik wurde von der Arbeitsgruppe um Professor Daniel Sessler im Jahr 2006 durchgeführt (1). Einhundertneunundzwanzig Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die sich einer Mastektomie mit axillärer Lymphknotendissektion unterziehen mussten, wurden für die Untersuchung eingeschlossen. 50 Patientinnen wurden mit alleinigem Paravertebralblock und 79 unter Allgemeinanästhesie mit postoperativer Opioidanalgesie operiert.

Die Punktion des Paravertebralblocks erfolgte auf der Ebene Th2 oder Th3. Nach dem Kathetereinschub erhielten die Patientinnen als Bolus

0,2ml/kg Bupivacain 0,25 Prozent. Nach der Einleitung wurde eine Infusion mit Bupivacain 0,25 Prozent über 48 Stunden fortgesetzt.

Die Gruppen unterschieden sich nicht in Hinblick auf das Tumorstadium, den operativen Eingriff und weitere Prognosefaktoren (z.B. Rezeptorstatus). Die Nachuntersuchungen nach 24 und 36 Monaten zeigten einen signifikant höheren Anteil an Patientinnen ohne Rezidiv/Metastasen in der Gruppe mit Paravertebralblockade. Nach 24 Monaten waren 94 Prozent der Patientinnen mit Regionalanästhesie rezidiv- bzw. metastasenfrei. Der Prozentsatz bei den Patientinnen mit alleiniger Allgemeinanästhesie lag bei 82. Nach 36 Monaten lag das prozentuale Verhältnis bei 94 Prozent versus 77 Prozent.

In einer zweiten retrospektiven Studie derselben Arbeitsgruppe (6) aus dem Jahr 2008 wurden 225 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mittels Kontrolle des PSA-Wertes (Prostata spezifisches Antigen) auf Rezidive untersucht. Unter den Patienten befanden sich 102 mit kombinierter Allgemein- und rückenmarksnaher Regionalanästhesie und 123 Patienten mit alleiniger Allgemeinanästhesie. Ein erneuter PSA-Anstieg wurde als Endpunkt der Studie festgelegt. Der Beobachtungszeitraum betrug neun Jahre (1994 bis 2006).

Es wurde gezeigt, dass sich die zusätzliche Regionalanästhesie positiv auswirkt und die Rezidivrate signifikant gesenkt wurde.

Nach der letzten Patientenuntersuchung betrug die Überlebenszeit der Patienten mit periduraler Anästhesie 76 Prozent versus 49 Prozent für die Patienten mit Allgemeinanästhesie. In dieser Studie konnte gezeigt werden dass eine zusätzliche Regionalanästhesie die Tumorrezidivrate positiv beeinflusst.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse retrospektiver Untersuchungen bei Mamma- und Prostatakarzinomen, sowie der eigenen Daten bei den sehr viel aggressiveren Pankreaskarzinomen erscheinen in einem weiteren Schritt prospektive randomisierte Studien zur Untersuchung

von Regionalanästhesie auf das Tumor-„Outcome“ zur Prüfung der Hypothese erforderlich. Unsere Untersuchungen unterstreichen dabei die Bedeutung der Aggressivität des Primärtumors, die ebenfalls bei zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden muss.

4.5 Methodenkritik

Bei negativen Ergebnissen stellt sich zunächst immer die Frage nach der Power einer Studie. Statistisch ließ sich jedoch keine Power-Analyse für unseren Rechenmodell durchführen. Die Power ist definiert, als die Wahrscheinlichkeit, dass unter der Voraussetzung, dass Hypothese H1 wahr ist, unser Testverfahren tatsächlich die Nullhypothese H0 verwirft. Die Wahrscheinlichkeit sollte möglichst hoch sein (üblicherweise wird >80% angesetzt). Man müsste beide Hypothesen (H0 und H1) ausreichend genau definieren, um so eine Wahrscheinlichkeit berechnen zu können. Die zweite Möglichkeit besteht darin, dass man annimmt, dass unter beiden Hypothesen (H0 und H1) die Verteilung der Zensierungszeit gleich ist. Es würde eine Möglichkeit geben, die Zensierungsverteilung aus unseren beobachteten Daten zu schätzen. Die Schätzung würde dann für H0 gelten und müsste dann noch auf H1 übertragen werden. Bei den Ausfallzeiten wiederum besteht das Problem darin, dass man nicht wie bei Mittelwerten den Unterschied zwischen zwei Zahlen, sondern den Unterschied zwischen zwei Funktionen (hier Hazardraten) modellieren muss.

Einen weiteren Einflussfaktor stellt sicherlich der Operateur bzw. der Anästhesist dar. Der häufigere Einsatz der Periduralanästhesie im Laufe der Zeit zeigt eine Zunahme der suffizient platzierten Katheter. Hier spielt ein Lerneffekt eine Rolle. Zusätzlich stieg die Menge des applizierten Lokalanästhetikums über die Jahre an. Letztendlich bleibt

zu überprüfen in wie weit diese schwierig zu erfassenden Einflussgrößen in weiteren Studien mit einbezogen werden können.

5. Zusammenfassung

Retrospektive Untersuchungen bei Patienten nach kurativer Resektion von Mamma- und Prostatakarcinomen weisen darauf hin, dass bei Durchführung eines Regionalanästhesieverfahrens die Inzidenz für Tumorrezidive signifikant gesenkt wird. Erklärt wird diese Beobachtung durch einen geringeren Bedarf an volatilen Anästhetika, Hypnotika und Opioiden, die das Immunsystem beeinträchtigen und dadurch eine intraoperative Tumorstreuung begünstigen könnten. Ob Patienten mit aggressiven Pankreaskarzinomen ebenfalls ein besseres Überleben auf Grund geringerer Inzidenz an Tumorrezidiven zeigen, ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission wurden alle Patienten, die sich einer radikalen Pankreasresektion zur Behandlung eines Pankreaskarzinoms im Zeitraum von Oktober 2005 bis August 2008 unterzogen haben, nachuntersucht. Patienten mit R1-/R2-Resektion sowie Tod innerhalb der ersten 60 postoperativen Tage wurden nicht berücksichtigt. Einhundert Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie mit Thiopental, Sufentanil, Cisatracurium und Sevofluran. Bei 71 Patienten wurde zusätzlich eine thorakale Periduralanästhesie vor Anästhesieeinleitung nach Maßgabe des behandelnden Anästhesiologen angelegt und vor dem Hautschnitt „aufgespritzt“ (Ropiviacain 0.75% 6-20ml + 0.375% 6-12 ml/h, ± Sufentanil oder Carbostesin 0.5% 6-20 ml + 0.25% 6-12 ml/h ± Sufentanil)

Die meisten Patienten wurden mit fortgeschrittene Tumorstadien (T3 oder T4: 90%, N1: 76%) operiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 17 Monate bei einer 5-Jahres Überlebensrate von 17 Prozent. Die Kaplan-Meier Überlebenskurven zeigen eine Überlebenswahrscheinlichkeit über 46 Monate von 24 Prozent ohne Gruppenunterschiede ($p=0.5$).

Eine peridurale Anästhesie bei Patienten mit Pankreaskarzinomen hat bei der retrospektiven Analyse unseres Patientenkollektives keinen positiven Einfluss auf das onkologische Outcome.

Somit müssen zukünftige prospektive Studien, die den Einfluss regionaler Anästhesieverfahren auf das Auftreten von Tumorrezidiven untersuchen, besonders auch die Aggressivität des Primärtumors berücksichtigen.

gez.: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

6. Literaturverzeichnis

1. Aristomenis K, Donal J, Moriaty DC, Mascha E, Sessler D: Can Anesthetic Technique for Primary Breast Cancer Surgery Affect Recurrence or Metastasis?
Anesthesiology 2006; 105: 660-4

2. Bakhtiary F, Therapidis P, Omer D, Koray A, Ackermann H, Meininger D, Kessler P, Kleine B, Moritz A: Impact of high thoracic epidural anesthesia on incidence of perioperative atrial fibrillation in off-pump coronary bypass grafting: A prospective randomized study.
J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134: 460-464

3. Barrington MJ, Scott Beattie W, Vincent V, Chan S: Epidural Anesthesia for Coronary Artery Bypass Surgery Compared with General Anesthesia Alone Does Not Reduce Biochemical Markers of Myocardial Damage.
Anesth Analg 2005; 100: 921-5

4. Beattie WS, Badner N, Choi P: Epidural Analgesia Reduces Postoperative Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. .
Anesth Analg 2001; 93: 853-8

5. Bruns C, Diebold J, Heinemann V, Wilkowsky R, Wagner A: Chirurgische Resektion und adjuvante Therapiestrategien.
Onkologie Ausgabe 06-07

6. Biki B, Mascha E, Sessler DI, Buggy D, Moriarty C, John M: Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence.
Anesthesiology 2008; 109: 180-187
7. Chae BK, Lee H, Sun K, Choi Y, Kim HM: The effect of combined epidural and light general anesthesia on stress hormones in open heart surgery patients.
Surg Today 1998; 28: 727-31
8. Cox DR, Roy J: Regression models and life tables (with discussion).
Statist Soc Ser B 1972; 34: 187-220
9. Daudel F, Freise H, Westphal M, Henning D, Van Aken H, Sielenkämpfer A: Continuous thoracic epidural anesthesia improves gut mucosal microcirculation in rats with sepsis.
Schock 2007; 28 No. 5: 610-614
10. Deegan CA, Murray D, Doran P, Ecimovic P, Moriarty DC, Buggy DJ: Effect of anesthetic technique on oestrogen receptor-negative. Breast cancer cell function in vitro.
Brit J Anesth 2009; 103 (5): 685-90
11. Deutsche Krebsgesellschaft: Berger H: Bauchspeicheldrüsenkrebs- Heilung minimal.
Ärzteblatt 2008; 105/14: 255-62

12. Deutsche Krebsgesellschaft, Exokrines Pankreaskarzinom Leitlinien 2002

13. Ernst G, Pfaffenzeller B: Effect on morphine and other opioids on immune function.
Der Schmerz 1998; Vol.12: 178-194

14. Exadaktylos AK, Buggy D, Moriaty D: Can anesthetic technique for primary breast surgery affect recurrence of metastasis?
Anesthesiology 2006; 4: 660-664

15. Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S, Serra E, Milevoj M: Epidural Anesthesia and Analgesia in Liver Resection and Living Donor Hepatectomy.
Transplant Proc 2008; 40: 1165-1168

16. Funayama T, Aida S, Matsukawa T, Okada T, Kumazawa T: Systemic, but not pulmonary, hemodynamics are depressed during combined high thoraco-cervical epidural and general anesthesia in dogs.
Can J Anesth 2003; 50/5: 454-459

17. Groeben H: Epidural anesthesia and pulmonary function.
J Anesth 2006; 20: 290-299

18. Habermann RB, Ortaldo JR: Natural killer cells: their roles in defence against disease.
Science 1981; 214: 24-30

19. Hole A, Bakke O: T-lymphocytes and the subpopulation of T-helper and T-suppressor cells measured by monoclonal antibodies.
Acta Anesth Scand. 1984; 28(3): 296-300

20. Hong JY, Lim KT: Effect of Epidural Analgesia on Cytokine Response and Postoperative Pain in Laparoscopic Radical Hysterectomy for Cervical Cancer.
Regional Anesthesia and Pain Medicine 2008; 33/1: 44-51

21. Jahn UR, Waurick R, Van Aken H, Hinder F, Booke M, Bone HF, Schmidt C, Meyer J: Therapeutic administration of thoracic epidural anesthesia reduces cardiopulmonary deterioration in ovine pulmonary embolism.
Crit Care Med 2007; 35/11: 2653-4

22. Kilickan L, Yumuk Z, Bayindir O: The effect of combined preinduction thoracic epidural anesthesia.
J Cardiovasc Surg 2008; 49/1: 87

23. Liu Spencer S, Block B, Wu C: Effects of Perioperative Central Neuroaxial Analgesia on Outcome after Coronary Artery Bypass Surgery.
Anesthesiology 2004; 101: 153-61
24. Loop T, Dovi-Akue C, Frick M, Roesslein M, Egger L, Humar M, Hoetzel A, Schmidt R, Bomer C, Pahl H, Pannen B: Volatile anesthetics induce caspase-dependent mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro.
Anesthesiology 2005; 102: 1147-1157
25. Lee Trevor WR, Grocott H, Swinn D, Jackubson E: High Spinal Anesthesia for Cardiac Surgery.
Anesthesiology 2003; 98: 499-510
26. Lin D, Wei LJ, Ying Z: Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals.
Biometrika 1993; 80: 557-572.
27. Martinussen T, Scheike TH: Dynamic Regression Models for Survival Data.
Springer-Verlag 2006; ISBN-10: 0-387, 20274-9.
28. Michard F: Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation.
Anesthesiology 2005; 108: 419-28

29. Neoptolemus JP, Baker P, Beger H, Link K: A randomized Trial of chemoradiotherapy after Resection Pancreatic Cancer.
N Engl J Med 2004; 250/12: 97-101

30. Özan PE, Senturk M, Sungur Ulke C: Effects of thoracic epidural anaesthesia on pulmonary venous admixture and oxygenation during one-lung ventilation.
Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 1117-1122

31. Page A, Rostad B, Stanley C, Levy J, Park J, Goodman M, Sariento J, Galloway J, Delman K: Epidural Analgesia in Hepatic Resection.
Anesth Analg 2008; 206/6: 1184-1192

32. Park WY, Thompson JS, Lee KK: Effect of Epidural Anesthesia and Analgesia on Perioperative Outcome.
Ann Surg 2001; Vol. 234, No. 4: 360-571

33. R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing, reference index version 2.8.1. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-11-9, URL <http://www.R-project.org>.

34. Richman JM, Rowlingson AJ, Maine D, Courpas G, Weiler J, Wu C: Does neuroaxial anesthesia reduce intraoperative blood loss? A meta-analysis.
J Clinic Anesth 2006; 18: 427-435

35. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ: Epidural anesthesia and analgesia and outcome of major surgery: A randomised trial.
The Lancet 2002; Vol. 359, April 13: 1276-82
36. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi P, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Paneira P: The effects of tramadol and morphine on immune response and pain after surgery in cancer patients.
Anesth Analg.2000; 90: 1411-4
37. Shahar BY, Melamed R, Page GG, Shakar G, Shakar K: Attenuation of the Tumor-promoting Effect of Surgery by Spinal Blockade in Rats.
Anesthesiology 2001; 94: 1066-73
38. Scheike TH, Martinussen T: On efficient estimation and tests of time-varying effects in the proportional hazards model.
Scand. J. Statist. 2004; 31: 51-62
39. Steingrub JS, Tidswell M, Higgins T, Pallante M, Coutsos M, O`Leary DS: Hemodynamic Consequences of Heart-Lung Interactions.
J Int Care Med. 2003; 18 (2): 92-99

40. Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M: Epidural Anesthesia Enhances Sympathic Nerve Activity in the Unanesthetized Segments in cats.
Anesth Analg 1997; 84: 391-7
41. Tenenbain PK, Debrouwere R: Thoracic epidural analgesia improves pulmonary function in patients undergoing cardiac surgery.
Can J Anesth 2008; 55; 6: 344- 350
42. Timmers HJL, Wietling W: Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans.
J Physiol 2003; 553: 3-11
43. Tschaikowsky K, Ritter J, Schröppel K, Kühn M: Volatile Anesthetics Differentially Affect Immunostimulated Expression of inducible Nitric Oxide Synthase: Role of intracellulare Calcium.
Anesthesiology 2000; 109: 1-102
44. Velez-Roa S, Renard M, Degaute JP, van de Borne P: Peripheral Sympathetic Control During Dobutamine Infusion: Effects of Aging and Heart Failure.
J Am Coll Cardiol 2003; Vol. 42, No. 9: 1605-10

45. Wada H, Seki S, Takahaschi T, Kawarabayaschi N, Higuchi H, Habu Y, Sugahara S, Kazama T: Combined Spinal and General Anesthesia Attenuates Liver Metastasis by Preserving Th1 / Th2 Cytokine Balance.
Anesthesiology 2007; 106: 499-506
46. Weber T, Mätzl J, Rokitansky H, Klimscha W, Neumann K, Deutsch E: Superior postoperative pain relief with thoracic epidural analgesia versus intravenous patient- controlled analgesia after minimally invasive pectus excavatum repair.
J Thorac and Cardiovasc Surg 2007; Vol. 134, Nr. 4: 865-70
47. Weinbroum AA, Glick A: Halothane, Isoflurane and Fentanyl Increase the Minimally Effective Defibrillation Threshold of an Implantable Cardioverter Defibrillator: First Report in Humans.
Anesth Analg 2003; 95: 1147-53
48. Wijesundera DN, Beattie W, Karkouti K, McCluskey S, Tait G: Epidural anesthesia and survival after intermediate to high risk non – cardiac surgery: a population based cohort study.
Lancet 2008; 372: 562-69
49. Wu C, Cohen SR, Richman JM, Rawlingson AJ: Efficacy of Postoperative Patient-controlled and Continuous Infusion Epidural analgesia versus Intravenous Patient-controlled Analgesia with Opioids.
Anesthesiology 2005; 108: 1079-88

50. Yaeger MP, Collacchio T, Yu CT, Hildebrandt L, Howell A, Weiss L, Guyre P: Morphine inhibits spontaneous and cytokine- enhanced natural killer cells cytotoxicity in volunteers.
Anesthesiology 1995; 83: 500-8

51. Yehuda S, Shamgar BE, Zeidel A, Benzion B: Effects of Fentanyl on Natural Killer Cell Activity and on Resistance to Tumor Metastasis in Rats.
Neuroimmunomodulation 2004; 11: 255-260

7. Lebenslauf

8. Danksagung

Stefanie Unzeitig
**Beeinflusst eine zusätzliche thorakale Periduralanästhesie das
Auftreten von Rezidiven nach radikaler Operation eines
Pankreaskarzinoms?**

Retrospektive Untersuchungen bei Patienten nach kurativer Resektion von Mamma- und Prostatakarzinomen weisen darauf hin, dass bei Durchführung eines Regionalanästhesieverfahrens die Inzidenz für Tumorrezidive signifikant gesenkt wird. Erklärt wird diese Beobachtung durch einen geringeren Bedarf an volatilen Anästhetika, Hypnotika und Opioiden, die das Immunsystem beeinträchtigen und dadurch eine intraoperative Tumorstreuung begünstigen könnten. Ob Patienten mit aggressiven Pankreaskarzinomen ebenfalls ein besseres Überleben auf Grund geringerer Inzidenz an Tumorrezidiven zeigen, ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission wurden alle Patienten, die sich einer radikalen Pankreasresektion zur Behandlung eines Pankreaskarzinoms im Zeitraum von Oktober 2005 bis August 2008 unterzogen haben, nachuntersucht. Patienten mit R1-/R2-Resektion sowie Tod innerhalb der ersten 60 postoperativen Tage wurden nicht berücksichtigt. Einhundert Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie mit Thiopental, Sufentanil, Cisatracurium und Sevofluran. Bei 71 Patienten wurde zusätzlich eine thorakale Periduralanästhesie vor Anästhesieeinleitung nach Maßgabe des behandelnden Anästhesiologen angelegt und vor dem Hautschnitt „aufgespritzt“ (Ropivacain 0.75% 6-20ml + 0.375% 6-12 ml/h oder Carbostesin 0.5% + 0.25% 6-12 ml/h ± Sufentanil).

Die meisten Patienten wurden mit fortgeschrittene Tumorstadien (T3 oder T4: 90%, N1: 76%) operiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 17 Monate bei einer 5-Jahres Überlebensrate von 17 Prozent. Die Kaplan-Meier Überlebenskurven zeigen eine Überlebenswahrscheinlichkeit über 46 Monate von 24 Prozent ohne Gruppenunterschiede ($p=0.5$).

Eine peridurale Anästhesie bei Patienten mit Pankreaskarzinomen hat bei der retrospektiven Analyse unseres Patientenkollektives keinen positiven Einfluss auf das onkologische Outcome.

Somit müssen zukünftige prospektive Studien, die den Einfluss regionaler Anästhesieverfahren auf das Auftreten von Tumorrezidiven untersuchen, besonders auch die Aggressivität des Primärtumors berücksichtigen.

gez.: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum