

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

Der Stellenwert der T-Drainage zur Prophylaxe von Galleleckagen
nach Leberresektionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Katharina Rosalie Stoev

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. A. Rehders

Zweitgutachter: PD Dr. med. T. Hesper

Zur besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und jegliche sonstige Geschlechteridentitäten werden dabei aber ausdrücklich ebenfalls gemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Zusammenfassung

Im Laufe der vergangenen Jahre und Jahrzehnte hat sich die hepatobiliäre Chirurgie stetig weiterentwickelt, sodass zunehmend auch komplexere Leberresektionsverfahren Anwendung finden. Die Morbidität sowie Mortalität nach Leberresektionen konnte dabei unter anderem durch Erkenntnisse über die Anatomie wie auch durch Verbesserung der Operationsverfahren gesenkt werden. Die postoperative Galleleckage stellt jedoch weiterhin eine relevante postoperative Komplikation dar, welche mit schwerwiegenden Folgen für den Patienten einhergehen kann. Dabei ist neben der Ausbildung eines Bilioms, einer biliären Peritonitis oder bei Kombination eines septischen Herdes mit reduziertem Lebervolumen auch das Leberversagen zu nennen. Geringfügige Leckagemengen bedürfen häufig keiner interventionellen Therapie. Ist die Galleleckage jedoch nicht selbstlimitierend oder kommen komplizierende Faktoren wie die Ausbildung einer Sepsis hinzu, ist eine endoskopische, radiologisch-interventionelle oder operative Therapie notwendig. Die operativen Möglichkeiten sind hierbei vielfältig und beinhalten unter anderem die Einlage einer Drainage. Das Für und Wider der Prophylaxe einer T-Drainage zur Vermeidung von postoperativen Galleleckagen wird in der Literatur diskutiert. Ein Konsens wurde bisher nicht gefunden. In dieser Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass die initiale Einlage einer T-Drainage die Ausbildung einer postoperativen Galleleckage nach Leberresektionen verhindern kann. Eine verlängerte Operationszeit hatte sich in bisher veröffentlichten Studien als negativer prädiktiver Faktor für die Ausbildung eines postoperativen Gallecks nach Leberteilresektionen erwiesen. Um das Risiko eines statistischen Bias zu minimieren, wurde daher für die hier vorliegenden retrospektiven Betrachtungen von Patienten, welche sich zwischen Mai 2004 und November 2013 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf einer partiellen Hepatektomie unterzogen, ein *Matched-Pairs*-Studiendesign mit der Operationsdauer als Gruppierungsvariable, verwendet. So bildeten 166 Patienten das Gesamtkollektiv, auf welchem die Berechnungen und Aussagen in dieser Arbeit basieren. Es zeigte sich, dass die T-Drainage eine postoperative Galleleckage nicht verhindern kann, jedoch senkte sie die Revisionsrate signifikant. Die Hospitalisierungszeit der mit T-Drainage versorgten Patienten verlängerte sich jedoch auch. Zusammenfassend konnte die aufgestellte Hypothese eines prophylaktischen Wertes einer T-Drainage gegen Galleleckagen nach Leberresektionen nicht bestätigt werden, jedoch wurde der T-Drainage auch kein negativer Effekt auf die Morbidität oder Mortalität des Patienten nachgewiesen.

Abstract

Over the course of the last years and decades the hepatobiliary surgery steadily improved so that more and more complex liver resection procedures have been applied. Due to more knowledge about the anatomy as well as the improvement of the surgical procedures, the morbidity and mortality after liver resections could be reduced. However, biliary leakage is still a relevant postoperative complication which can lead to serious consequences for the patient. These include the development of a bilioma, biliary peritonitis or, in combination with a septic focus and reduced liver volume, liver failure. Minor amounts of leakage often do not require interventional therapy. However, if the bile leakage is not self-limiting or if complicating factors such as the development of sepsis occur, endoscopic, radiological-interventional or surgical therapy is necessary. The surgical options are manifold and include, among other things, the insertion of a drainage tube. The reasons for and against the T-drainage as a prophylaxis to prevent postoperative bile leakage are discussed in many publications. A consensus has not yet been found. In this paper, it was hypothesised that the initial insertion of a T-drainage can prevent the formation of postoperative bile leakage after partial hepatectomies. Prolonged operative time had been shown to be a negative predictive factor for the development of postoperative bile leakage after liver resections in previously published studies. Therefore, a matched-pairs study design was used for the retrospective review of patients who underwent partial hepatectomy at the Department of General, Visceral and Paediatric Surgery at the University Hospital Düsseldorf between May 2004 and November 2013. The grouping variable was the duration of surgery. Thus, 166 patients could be included in the final sample of this study, with 83 patients receiving an initial T-drainage and 83 patients being operated on without a T-drainage insertion. T-drainage was not shown to prevent postoperative bile leakage, but it significantly reduced the revision rate. However, the hospitalisation time of patients treated with T-drainage was prolonged. In summary, the hypothesis of a prophylactic value of a T-drainage to prevent bile leakage after partial hepatectomies could not be confirmed, but the T-drainage was also not shown to have a negative effect on patient morbidity or mortality.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
BDA	Biliodigestive Anastomose
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
cm	Zentimeter
CUSA	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
et al.	<i>et alii</i> (Maskulinum), <i>et aliae</i> (Femininum)
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
Hrsg.	Herausgeber
IQR	<i>interquartil range</i> , Interquartilsabstand
Lig.	Ligamentum
M	Mittelwert
Max.	Maximum
Md.	Median
min	Minute
Min.	Minimum
mL	Milliliter
mm	Millimeter
n	absolute Häufigkeit, Stichprobe

N	absolute Häufigkeit, Grundgesamtheit
OP	Operation
r_s	Korrelationskoeffizienten nach Spearman
SD	Standardabweichung
Sg.	Segment
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TD	T-Drainage
u. a.	und andere
V	Cramers V
V.	Vena
Vv.	Venae

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Einleitung	1
1 Anatomie des hepatobiliären Systems	1
1.1.1 Die Lebersegmente nach Couinaud.....	2
2 Physiologie des hepatobiliären Systems	3
3 Leberresektionsverfahren	4
3.1.1 Anatomische Leberresektionen	4
3.1.1.1 Rechte Hemihepatektomie	5
3.1.1.2 Linke Hemihepatektomie	6
3.1.1.3 Rechte Trisektorektomie	6
3.1.1.4 Linke Trisektorektomie.....	6
3.1.1.5 Zentrale Leberresektion	7
3.1.2 Nichtanatomische Leberresektionen	7
3.1.3 Techniken zur operativen Durchtrennung des Leberparenchyms	8
3.1.3.1 (CUSA®) Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator	8
3.1.3.2 Habib® 4X.....	8
3.1.4 Postoperative Galleleckage als Komplikation nach Lebereingriffen	9
3.1.4.1 Therapie der postoperativen Galleleckage	11
3.1.5 Die T-Drainage: Anwendung, Nutzen, Komplikationen.....	11
4 Zielsetzung der Arbeit	12
Material und Methoden	14
5 Patientenkollektiv	14
6 Datenerhebung	14
7 <i>Matched-Pairs</i> -Analyse	15
8 Statistische Methoden	16
Ergebnisse	18
9 Deskriptive Statistik.....	18

9.1.1	Demographische Daten	20
9.1.2	Operationsindikationen und Leberzirrhosestadien.....	20
9.1.3	Resektionsart, -technik, -ausmaß und Operationsdauer	20
9.1.4	Die T-Drainage.....	22
9.1.5	Postoperativer Verlauf und Komplikationen.....	25
10	Analytische Statistik	27
10.1.1	Demographische Daten und ihr Einfluss auf den perioperativen Verlauf.....	27
10.1.2	Auswirkungen von Operationsindikationen oder einer Leberzirrhose auf den perioperativen Verlauf	28
10.1.3	Einfluss von Resektionsart, -technik und -ausmaß auf den perioperativen Verlauf	29
10.1.4	Einflussfaktoren auf die OP-Dauer und Auswirkungen der OP-Dauer auf den postoperativen Verlauf.....	32
10.1.5	Einfluss einer Galleleckage auf den postoperativen Verlauf.....	35
10.1.6	Auswirkungen der T-Drainage auf den postoperativen Verlauf.....	35
Diskussion	38
11 Ausblick	44
12 Schlussfolgerungen.....		45
Literaturverzeichnis.....		46
Tabellenverzeichnis		50
Abbildungsverzeichnis.....		51
Danksagung		

Einleitung

1 Anatomie des hepatobiliären Systems

Die Leber ist mit einem Gewicht von ca. 1400-1800 g das größte parenchymatöse Organ und die größte Drüse des menschlichen Körpers. Sie liegt im rechten Subphrenium und ist durch ihre Verwachsung mit dem Zwerchfell atemverschieblich. In tiefer Inspiration wird der kaudale Leberrand in der rechten Medioclavicularlinie unterhalb des Rippenbogens tastbar. Umgeben ist die Leber von einer bindegewebigen Kapsel, der Glisson-Kapsel (*Capsula fibrosa hepatis*). Von ihr aus ziehen Bindegewebssepten in das Lebergewebe und teilen die Leber so in vier rein morphologisch definierte Lappen auf. Dazu gehören der *Lobus hepatis dexter*, welcher der größte der vier Leberlappen ist, der *Lobus hepatis sinister*, der ventralseitige *Lobus quadratus* und der dorsal des letztgenannten liegende *Lobus caudatus*. Das Leberparenchym ist schwach bindegewebig in Leberläppchen (*Lobuli hepatis*) unterteilt, welche sich um eine zentrale, abführende Vene (*V. centralis*) anordnen. An den Verbindungsstellen mehrerer solcher Läppchen liegen die periportalen Felder, welche die zuführenden Gefäße beinhalten. Dazu gehören die *Vv. interlobulares* aus der *V. portae hepatis* und die *Aa. interlobulares* aus der *A. hepatica propria*. Des Weiteren führen die periportalen Felder die ableitenden Gallenwege. Diese drei Gefäßarten werden gemeinsam als Glisson-Trias bezeichnet. Die Gallenflüssigkeit wird von den Hepatozyten gebildet und gelangt zunächst in die intrahepatischen Gallenwege. Dazu zählen die epithellosen *Canaliculi biliferi* (Gallenkanälchen), welche peripherwärts in die *Ductuli biliferi interlobulares* übergehen. Diese münden in die *Ductus hepatici dexter* und *sinister*. An der Leberpforte gehen die intrahepatischen in die extrahepatischen Gallenwege über. Hier vereinigen sich der rechte und linke Gallengang zum ca. 4-6 cm langen *Ductus hepaticus communis*, welcher einen Ast, den *Ductus cysticus* zur Gallenblase abgibt. Ab dieser Gabelung heißt der nun ca. 0,4-0,9 cm im Durchmesser messende Gallengang für seine restliche Länge von ca. 6-8 cm *Ductus choledochus*. Bis zu seiner Mündung auf der *Papilla duodeni major* vereinigt er sich noch beim Durchtritt durch das *Caput pancreatis* mit dem *Ductus pancreaticus* und erweitert sich zur *Ampulla hepatopancreatica*. Verschlussen wird der gemeinsame Ausführungsgang des Hauptgallengangs und des Pankreasausführungsgangs durch den *M. sphincter ampullae hepatopancreaticae*. Die Gallenblase (*Vesica biliaris*), in die der *Ductus cysticus* mündet, liegt als birnenförmiges Hohlorgan mit einem physiologischen Fassungsvermögen von 40-50 mL in der *Fossa vesicae biliaris* der Leber [1-4].

1.1.1 Die Lebersegmente nach Couinaud

Für die heutige hepatobiliäre Chirurgie ist nicht die deskriptiv-morphologische Anatomie der Leber von Bedeutung, sondern vielmehr ihre funktionelle Gliederung [5]. Hierzu entwickelte Claude Couinaud, französischer Chirurg und Anatom [6], 1957 in seinem Buch: *Le Foie: Études Anatomique et Chirurgicales* eine Einteilung der Leber in acht Segmente (siehe Tabelle 1). Couinauds Klassifikation orientiert sich an der Versorgung der einzelnen Segmente durch den entsprechenden Ast der *A. hepatica propria*, *V. portae hepatis* und den zugehörigen Gallengängen, wobei die Pfortaderäste die Triade dominieren (siehe Abbildung [Abb.] 1). Daher können die acht Lebersegmente auch als Pfortadersegmente beschrieben werden. Die Lebervenen (*Vv. centrales*) drainieren das Blut in die *V. cava inferior*. Couinaud beschreibt die Grenze zwischen der funktionell rechten und linken Leberhälfte am Verlauf der mittleren Lebervene. Die rechte Lebervene teilt den rechts posterioren vom rechts anterioren Sektor. Versorgt werden diese Sektoren durch die rechten Äste zweiter Ordnung von Leberarterie und Pfortader, welche sich jeweils nach 1-2 cm weiter in einen superioren und einen inferioren Ast aufteilen. So entstehen die Lebersegmente V, VI, VII und VIII. Die linke Leberhälfte wird durch die linke Lebervene in einen links lateralen Sektor mit den Segmenten II und III sowie einen links medialen Sektor mit dem Segment IV, bestehend aus den Subsegmente IVa und IVb, unterteilt. Diese werden durch die linken Äste der Pfortader versorgt, welche zum Segment II einen posterioren und zu den Segmenten III und IV einen rechten und einen linken anterioren Ast zweiter Ordnung abgibt. Der *Lobus caudatus* wird von Couinaud als Lebersegment I bezeichnet. Dieses Segment I drainiert in den linken und rechten Lebergallengang. Portalvenös und arteriell wird es zumeist von linkem und rechtem Ast der *A. hepatica propria* und der *V. portae hepatis* gemeinsam versorgt. Zusammenfassend bilden die Segmente II bis IV die linke und die Segmente V bis VIII die rechte Leberhälfte. Das Segment I gehört sowohl zur rechten als auch zur linken Leber [5, 7, 8].

Funktionell-anatomische Aufteilung der Leber	Anatomische Nomenklatur	Klassifikation nach Couinaud
Linke und rechte Leberhälfte	<i>Lobus caudatus</i>	I
Linke Leberhälfte	<i>Segmentum laterale superius</i>	II
	<i>Segmentum laterale inferius</i>	III
	<i>Segmentum mediale superius</i>	IVa
	<i>Segmentum mediale inferius</i>	IVb
Rechte Leberhälfte	<i>Segmentum anterius inferius</i>	V
	<i>Segmentum posterius inferius</i>	VI
	<i>Segmentum posterius superius</i>	VII
	<i>Segmentum anterius superius</i>	VIII

Tabelle 1: Die Lebersegmente nach C. Couinaud [7]

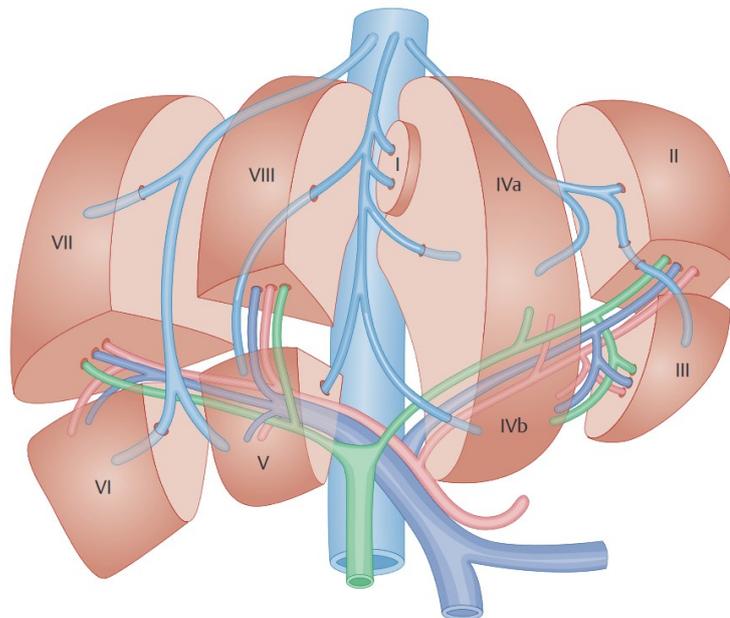


Abb. 1: Die Lebersegmente nach Couinaud (MRT in der Gastroenterologie, Adamek/Henning, Seite 51 [9])

2 Physiologie des hepatobiliären Systems

Die Hauptaufgaben der Leber eines Erwachsenen bestehen in der Speicherung von unter anderem Glykogen und Fett, der Synthese- und Metabolisierungsleistung sowie

der Entgiftung durch Oxidierung und Glukuronierung körpereigener und körperfremder Substanzen. Des Weiteren ist eine wesentliche Funktion der Leber als exokrine Drüse die Produktion von Gallenflüssigkeit. Pro Tag werden so etwa 500-1500 mL Galle gebildet. Der Großteil der Gallenproduktion erfolgt in den Hepatozyten, etwa 125 mL Galle werden pro Tag vom Gallengangsepithel produziert. Lebergalle ist plasmaisoton und kann in Phasen der Verdauung über die intra- und extrahepatischen Gallenwege in das *Duodenum* abfließen. In den interdigestiven Phasen verschließt der *M. sphincter ampullae hepatopancreaticae* den Weg in den Zwölffingerdarm, sodass die in diesen Phasen gebildete Gallenflüssigkeit in die Gallenblase läuft. Die Gallenblase dient der Zwischenspeicherung und fünf- bis zehnfachen Konzentrierung der Gallenflüssigkeit durch elektroneutrale, sekundär-aktive Na⁺- und Cl⁻-Resorption und der osmotisch bedingten Wasserrückresorption. Die Blasengalle ist dadurch und durch die Bildung von Mizellen, welche die organischen Gallenbestandteile einschließen, wie die Lebergalle plasmaisoton [1, 3, 4].

3 Leberresektionsverfahren

3.1.1 Anatomische Leberresektionen

Zu den anatomischen Leberresektionen zählen Operationen, bei denen sich die Resektionsränder der Leber an den anatomischen Fissuren orientieren. Dazu gehören die rechte und linke Hemihepatektomie sowie ihre Erweiterungen und die Mono- und Bisegmentektomie [8] (siehe Tabelle 2). Die *in situ* verbleibenden Segmente werden hierbei in ihrer Funktion nicht beeinflusst. Feste Kombinationen für eine Bisegmentektomie sind die rechte anteriore, bzw. rechte posteriore Sektorektomie und die linkslaterale Sektorektomie. Generell ist es möglich, jedes Segment einzeln oder auch in Kombination mit einem angrenzenden Lebersegment anatomisch zu reseziieren. In der Praxis stellt sich dies allerdings insbesondere bei den Segmenten VIII und IVa als schwierig dar, da die Zuordnung der Gefäße zu einem Lebersegment vor allem zentral erschwert ist [5].

Anatomische Nomenklatur	Lebersegmente nach Couinaud	Bezeichnungen der chirurgischen Resektion
Rechte Leberhälfte	Sg. V - VIII (+/- Sg. I)	Rechte Hemihepatektomie, rechte Hepatektomie
Linke Leberhälfte	Sg. II - IV (+/- Sg. I)	Linke Hemihepatektomie, linke Hepatektomie
Rechter anteriorer Sektor	Sg. V, VIII	Rechts anteriore Sektorektomie
Rechter posteriorer Sektor	Sg. VI, VII	Rechts posteriore Sektorektomie
Linker medialer Sektor	Sg. IV	Links mediale Sektorektomie, Segment-IV-Resektion, Segmentektomie IV
Linker lateraler Sektor	Sg. II, III	Links laterale Sektorektomie, Bisegmentektomie II, III
Rechte Leberhälfte und linker medialer Sektor	Sg. IV - VIII (+/- Sg. I)	Erweiterte rechte Hemihepatektomie, erweiterte rechte Hepatektomie, rechte Trisektorektomie
Linke Leberhälfte und rechter anteriorer Sektor	Sg. II, III, IV, V, VIII (+/- Sg. I)	Erweiterte linke Hemihepatektomie, erweiterte linke Hepatektomie, linke Trisektorektomie,
Einzelnes Segment	Einzelnes Segment	Segmentektomie
Zwei benachbarte Segmente	Zwei benachbarte Segmente	Bisegmentektomie

Tabelle 2: Terminologie der Leberanatomie und der Leberresektionen der *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, Brisbane 2000 [10]

3.1.1.1 Rechte Hemihepatektomie

Zunächst erfolgt die Präparation der Strukturen im *Lig. hepatoduodenale* (*Ductus choledochus*, *V. portae*, *A. hepatica propria*) und die anschließende Ligatur der *A. hepatica dextra* an ihrem Abgang. Nun werden der rechte Pfortaderhauptast und die rechte Lebervene durchtrennt und übernäht. Der *Ductus hepaticus dexter* wird nach seiner Darstellung zentral ligiert. Jetzt erfolgt nach Mobilisation der rechten Leberhälfte und Unterbindung aller kleinen Abgänge der *V. cava inferior*, welche in das Resektat ziehen, die Parenchymdurchtrennung [5, 11, 12]. Die Dissektion des Lebergewebes wird entlang der Demarkationslinie des gefäßisolierten Bereichs durchgeführt. Während der Gewebedurchtrennung muss besonders darauf geachtet werden, die mittlere Lebervene möglichst zu erhalten. Nach vollständiger Entfernung der rechten Leberhälfte werden der Absetzungsrand des Parenchyms sowie der Bereich der hilären Platte, auf eine

Galleleckage hin überprüft und ggf. werden Gallenaustrittspforten entsprechend verschlossen [12].

3.1.1.2 Linke Hemihepatektomie

Es erfolgt die Präparation der Lebergefäße im *Lig. hepatoduodenale* und die anschließende Ligatur der *A. hepatica sinistra*. Im Anschluss werden der linke Pfortaderhauptast und die linke Lebervene durchtrennt und übernährt [5]. Nun folgt die Parenchymdurchtrennung, wobei besonders darauf geachtet werden sollte, die mittlere Lebervene zu schonen, um einen ausreichenden venösen Abfluss der Segmente V und VII zu erhalten. Die Seitenäste der mittleren Lebervene, welche von links einstrahlen, werden umstochen. Abschließend wird der Parenchymabsetzungsrand auf eine eventuelle Galleleckage hin untersucht und angeschnittene Gallenwege verschlossen [13].

3.1.1.3 Rechte Trisektorektomie

Hierbei handelt es sich um die bis zur *Fissura umbilicalis* erweiterte Hemihepatektomie rechts. Es erfolgt zunächst die Präparation des Leberhilus und die Durchtrennung und Übernahrung der rechten Leberarterie, des rechten Pfortaderasts sowie des *Ductus hepaticus dexter* entsprechend dem Vorgehen bei einer Hemihepatektomie rechts [5, 11]. Daraufhin wird die Dissektion im Verlauf der linken Portalvene fortgesetzt und das Leberparenchym zwischen den Segmenten II/III und dem Segment IV durchtrennt, wobei die einzelnen in das Segment IV einstrahlenden Portaläste sorgfältig abgesetzt werden sollten. Hiernach kann die *Vena hepatica intermedia* abgesetzt werden. Dabei ist besonders darauf zu achten, die linke Lebervene zu schonen [5]. Bei diesem Resektionsverfahren werden 70 – 85 % des Leberparenchyms reseziert [3].

3.1.1.4 Linke Trisektorektomie

Die linke Trisektorektomie beschreibt eine Hemihepatektomie links, welche nach rechts um die Segmente V und VIII erweitert wird. Diese Kombination der zu resezierenden Lebersegmente ist auf Grund der fehlenden anatomischen Landmarken an der Grenze der Sektoren VI/VII zu den Sektoren V/VIII besonders anspruchsvoll. Die Parenchymdurchtrennung erfolgt zunächst analog zu einer linken Hemihepatektomie.

Dabei muss darauf geachtet werden, die rechtslateralen Pfortaderäste und Segmentäste der *A. hepatica dextra* zu schonen [5]. Die Segmentgallengänge der Segmente VI und VII sind besonders kleinkalibrig, weswegen diesen besondere Aufmerksamkeit bei der Absetzung geschenkt werden muss [5]. Bei diesem Verfahren werden 65 – 75 % des Lebergewebes reseziert [3].

3.1.1.5 Zentrale Leberresektion

Bei der zentralen Leberresektion werden die Segmente IVa und b, V, VIII und ggf. I entfernt. Je nach Operationsindikation kann dieser Eingriff an Stelle einer erweiterten Hemihepatektomie erfolgen, um ein größeres postoperatives Leberresidualvolumen zu erhalten und dadurch die Rate an postoperativen Leberversagen zu reduzieren. Die Parenchydissektion erfolgt analog zu den Schritten einer rechten und linken Trisektorektomie im Bereich der Segmentgrenzen II/III zu IV und V/VIII zu VI/VII [5].

3.1.2 Nichtanatomische Leberresektionen

Bei nichtanatomischen Leberresektionen, auch atypische Leberresektionen genannt, sind die Leberresektionsränder nicht mit anatomischen Fissuren zu vereinbaren, sondern orientieren sich an der zu entfernenden pathologischen Struktur [8, 11]. So ist es möglich, auch kleinere Raumforderungen und Leberveränderungen operativ zu entfernen und dabei postoperativ ein möglichst großes residuales Volumen der Leber zu erhalten. Bei nichtanatomischen Leberresektionen werden die Hilusstrukturen intraoperativ nicht unterbunden, sondern die einzelnen in das zu resezierende Leberareal einstrahlenden, bzw. abführenden Gefäße abgesetzt [11, 14]. Je nach Indikation zur Operation können auch kombinierte Verfahren mit simultan durchgeführten anatomischen und atypischen Resektionen erforderlich sein. In der vorliegenden Arbeit werden diese Fälle für die statistische Auswertung der atypischen Resektion zugeordnet. Diese Zuordnung wurde vorgenommen, da bei nicht anatomischen Resektionsrändern eher intrahepatische Gallengänge verletzt werden können und das Risiko für eine postoperative Galleleckage somit an diesen als größer einzuschätzen ist als an den anatomischen Resektionsrändern [14].

3.1.3 Techniken zur operativen Durchtrennung des Leberparenchyms

3.1.3.1 (CUSA®) Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator

CUSA® ist ein Instrument zur Leberparenchymsdissektion, welches Ultraschallenergie nutzt, um das parenchymatöse Gewebe zu fragmentieren und dann zu aspirieren. So kommen Blutgefäße und Gallengänge zur Darstellung und können in einem weiteren Schritt ligiert oder mittels Titanclips verschlossen werden. Durch die präzise Trennung von Leberparenchym, bzw. Tumorgewebe von Gefäßstrukturen ist der CUSA® auch bei großvolumigen Leberresektionen und bei solchen, bei denen Tumormasse dicht an den großen Lebervenen gelegen ist, gut nutzbar. Von Nachteil ist die relativ langsame Dissektionsgeschwindigkeit im Vergleich zu der herkömmlichen Dissektionstechnik, die auch als *Clamp-Crushing* bezeichnet wird [15]. Hierbei wird das Leberparenchym mittels spezieller Klemmen komprimiert, so dass die gefäßführenden Septen zur Darstellung kommen und mittels Ligatur abgesetzt werden können [16]. Takayama *et al.* konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Dissektionsgeschwindigkeit, dem intraoperativen Blutverlust oder der postoperativen Morbidität zwischen der Nutzung des CUSA® im Vergleich zum *Clamp-Crushing* feststellen [17].

3.1.3.2 Habib® 4X

Habib® 4X ist ein bipolares Instrument zur elektrochirurgischen Durchtrennung von Leberparenchym. Es besteht aus vier Nadeln, deren Spitzen sich in den Ecken eines 6 × 7 mm großen Rechtecks anordnen. Die zwei Nadelpaare, welche an den kurzen Seiten des Rechtecks liegen, sind jeweils miteinander verbunden. Jedes dieser Paare ist wiederum mit einem Pol des bipolaren Radiofrequenzgenerators konnektiert. Die Nadeln fungieren als Radiofrequenzelektroden. Durch unterschiedliche Nadellängen kann das Instrument in der Dissektion von in der Tiefe gelegenen Lebergewebe ebenso wie zur gezielten Koagulation von oberflächlichen Gefäßen Verwendung finden [18, 19]. Zwischen den Elektroden entsteht eine Koagulationszone, welche mit einem Skalpell durchtrennt wird. Es verbleibt eine schmale, homogene Nekrosezone am Absetzungsrand der Leber *in situ* [18-21].

Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass gefäßführende Strukturen, insbesondere die intrahepatischen Gallenwege, nicht dargestellt und somit auch nicht selektiv versorgt werden können [20].

3.1.4 Postoperative Galleleckage als Komplikation nach Lebereingriffen

Nach Leberteilresektionen können unter anderem Nachblutungen und Nekrosen des Leberparenchyms mit möglicher Abszedierung, Leberinsuffizienz bis hin zum Leberversagen sowie Komplikationen, welche mit den Gallenwegen assoziiert sind, auftreten [22]. Galleleckagen treten nach Leberresektionen mit einer Häufigkeit von 2,6 – 30,6 % auf [23-40]. Die zur Referenz herangezogenen Arbeiten sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Bei Galleleckagen besteht zum einen die Möglichkeit, dass Galle am Leberresektionsrand aus den Gallenkanälen austritt oder aber der Galleaustritt aus einem Defekt in den zentralen Gallengängen erfolgt. Eine dritte Variante ist die Galleleckage aus den Gallenwegen eines Lebersegments, deren Verbindung zu den zentralen Gallenwegen durch die OP unterbrochen wurde [28, 41]. In einer Studie von Sakamoto *et al.* zeigte sich die Galleleckage aus zentralen Gallengängen mit 76,7 % wesentlich häufiger als die periphere Leckage mit 23,3 % [23]. In der Studie von Kajiwara *et al.* traten postoperative Gallelecks signifikant häufiger bei atypischen Leberresektionen auf [27]. Eine weitere Ursache für eine postoperative Galleleckage kann ein erhöhter Tonus des *M. sphincter ampullae hepatopancreaticae* sein, welcher sich durch eine postoperative Störung des vegetativen Nervensystems und/oder den Einfluss von Opioiden erklären lässt. Auch die mechanische Obstruktion, z. B. durch Vernarbung, Impaktierung durch einen Gallenstein oder durch Kompression von außen kann zu Gallelecks führen [36, 42].

Okumura *et al.* zeigten in ihrer Studie, dass Galleleckagen nach Leberresektionen bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant häufiger auftraten [43]. Auch Shehta *et al.* stellten fest, dass mit höherem Child-Stadium die Auftretenswahrscheinlichkeit für eine postoperative Galleleckage erhöht war [44]. Dieses vermehrte Auftreten von Gallelecks bei Patienten mit Leberzirrhose ist unter anderem durch die Fibrosierung und den bindegewebigen Umbau des Leberparenchyms zu erklären, welches die Detektion der Gallengänge an den Absetzungsrandern des Leberresektats erschwert [45].

Eine nicht oder unzureichend drainierte Galleleckage kann zur Bildung eines Bilioms oder einer diffusen galligen Peritonitis führen [22]. Die Kombination aus Blut, Galle und avitalem Gewebe im Bereich der Leberresektionsfläche bietet einen guten Nährboden für Bakterien. Das postoperativ reduzierte Lebervolumen bei gleichzeitig bestehendem intraabdominalem septischem Herd kann zu einem Leberversagen führen [27, 46, 47]. Die Galleleckage stellt daher eine der Hauptursachen für die postoperative Morbidität nach Leberresektionen dar [22]. Die Diagnostik zur Identifizierung einer Galleleckage

sowie die Therapie derselben verlängern außerdem die Krankenhausaufenthaltsdauer des Patienten und führen zu einer Steigerung der Behandlungskosten [22, 27].

Autoren	Zeitraum der Datenerhebung	Publikationsjahr	Hepatektomien n	Häufigkeit einer Galleleckagen (%)
Sakamoto <i>et al.</i> [23]	2003-2013	2015	334	30 (9,0)
Andreatos <i>et al.</i> [24]	2014	2016	3064	250 (8,2)
Bhattacharjya <i>et al.</i> [25]	1995-2000	2003	115	20 (17,4)
Zimmitti <i>et al.</i> [26]	2008-2012	2013	223	15 (6,7)
Zimmitti <i>et al.</i> [31]	1997 – 2011	2013	2628	126 (4,8)
Kajiwara <i>et al.</i> [27]	2008-2010	2016	518	81 (15,6)
Nagano <i>et al.</i> [28]	1992-2000	2003	313	17 (5,4)
Erdogan <i>et al.</i> [29]	1992-2004	2008	234	16 (6,8)
Capussotti <i>et al.</i> [32]	1989-2003	2006	610	22 (3,6)
Tanaka <i>et al.</i> [33]	1994-2001	2002	363	26 (7,2)
Jarnagin <i>et al.</i> [34]	1991-2001	2002	1803	47 (2,6)
Imamura <i>et al.</i> [35]	1994-2002	2003	1056	97 (9,2)
Yamashita <i>et al.</i> [36]	1985-1999	2001	679	31 (4,6)
Lo <i>et al.</i> [37]	1989-1995	1998	347	28 (8,1)
Viganò <i>et al.</i> [38]	1996-2006	2008	593	34 (5,7)
Lam <i>et al.</i> [39]	1989-1998	2001	616	55 (8,9)
Eurich <i>et al.</i> [30]	2002-2011	2016	397	39 (9,8)
Zheng <i>et al.</i> [40]	2010 – 2014	2015	297	91 (30,6)

Tabelle 3: Häufigkeiten einer postoperativen Galleleckage nach Leberoperationen in der Literatur [23-40]

3.1.4.1 Therapie der postoperativen Galleleckage

Geringfügige postoperative Galleleckagen bedürfen meistens keiner Intervention und sistieren von allein, ggf. ist eine Antibiotikatherapie notwendig. Ist dies nicht der Fall, können Gallelecks interdisziplinär therapiert werden. Hierbei kommen endoskopische und radiologisch-interventionelle Eingriffe zur Anwendung. Ein Ansatz ist die Papillotomie, durch welche der Druck innerhalb des Gallenwegsystems reduziert wird sowie die Einlage eines Gallengangstents, der die Läsionsstelle des Gallengangs überbrückt, von innen schient und somit versiegeln kann. Ein weiterer Ansatz ist die Einlage einer perkutanen Zieldrainage, welche die Galle nach außen ableitet [48]. In schwereren Fällen, zum Beispiel bei der Entwicklung eines septischen Verlaufs, kann eine Revisionsoperation erforderlich werden [24, 49]. Dabei reichen die Möglichkeiten von der Umstechung des für die Leckage ursächlichen Gallengangs über die Platzierung einer Spül-Saug-Drainage in die Biliomhöhle zur Verdünnung der Gallenflüssigkeit und Vermeidung von Arrosionen bis zu der Einlage einer internen Gallenwegsdrainage, zum Beispiel einer T-Drainage [22].

3.1.5 Die T-Drainage: Anwendung, Nutzen, Komplikationen

Bei der Materialwahl von Drainagen ist zumeist eine hohe Biostabilität der Drainage gefragt. Bei T-Drainagen (TD) kommt jedoch Gummi als Material zur Verwendung. Dieses zeichnet sich durch eine schlechte Biostabilität aus, was man sich bei der TD allerdings zu Nutzen macht. Gummi induziert die Granulation des den Drainageschlauch umgebenden Gewebes und führt so zu einem schnellen Verschluss der Choledochotomie nach der Entfernung der TD [50].

Die kurzen Schenkel der TD werden intraluminal in den *Ductus choledochus* eingelegt und so die Gallenflüssigkeit der Schwerkraft folgend perkutan über den langen Schenkel der Drainage ausgeleitet [50]. Die TD sorgt somit für eine passive Dekompression des Gallenwegsystems [22, 51]. Durch eine einliegende TD kann außerdem eine Cholangiographie als diagnostische Maßnahme einer Galleleckage erfolgen [22, 51]. Wie oben beschrieben führt die TD auf Grund ihrer Materialbeschaffenheit auf ihrer gesamten Länge zu einer aseptischen Entzündungsreaktion, welche dazu führt, dass sich intraperitoneal eine fibröse Hülle um den Drainageschlauch bildet. Es entsteht somit ein biliokutaner Fistelgang im Verlauf des langen Schenkels der TD, welcher den Peritonealraum nach dem Ziehen der Drainage vor dem Eindringen von Gallenflüssigkeit schützt. Nach dem Ziehen der Drainage verschließt sich dieser Gang durch den

intraperitonealen Druck im Verlauf zumeist von selbst [51]. Dennoch kann nach dem Ziehen der TD als seltene Komplikation eine biliäre Peritonitis auftreten [51]. Aszendierende Infektionen, Drainagendislokation, die Induktion seröser Sekretion und die Arrosion von Gefäßen oder intraabdominellen Organen stellen weitere mögliche mit der TD assoziierte Komplikationen dar [22].

4 Zielsetzung der Arbeit

In den vergangenen Jahren konnte durch verbesserte Operationstechniken, tieferes Verständnis der Leberanatomie und -physiologie sowie eine Optimierung des perioperativen Managements bei Leberresektionen die postoperative Mortalitätsrate gesenkt werden, obgleich das Resektionsausmaß parallel gesteigert werden konnte [49]. Die Mortalität liegt laut Literatur in großen Zentren aktuell bei unter 5 % [52-55]. Die Morbidität auf Grund von postoperativen Komplikationen ist mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 25,7 % - 44,0 % jedoch weiterhin von großer Relevanz [54-57]. Das Auftreten einer Galleleckage nach Leberresektionen stellt eine postoperative Komplikation dar, welche unter anderem mit einer Erhöhung der Krankenhausaufenthaltsdauer, erweiterter Diagnostik und Therapie und zum Teil mit Folgeoperationen einhergeht [36]. Hinzu kommt, dass eine postoperative Galleleckage auch die Behandlungskosten steigert [49]. Zimmiti *et al.* konnten belegen, dass sich die Häufigkeit einer postoperativen Galleleckage parallel zur Steigerung der Komplexität von Leberoperationen signifikant erhöht hat (3,7 % vor 2006, 5,9 % nach 2006) [31].

Ein in der Literatur von mehreren Autoren beschriebener Risikofaktor für eine postoperative Galleleckage nach Leberresektionen stellt die Operationsdauer dar. Sakamoto *et al.* wiesen in ihrer multivariaten Analyse eine Operationsdauer von mehr als 384 Minuten als unabhängigen Risikofaktor für eine postoperative Galleleckage nach [23]. Auch bei Andreatos *et al.* trat eine Galleleckage bei einer OP-Dauer über 300 Minuten signifikant häufiger auf [24].

Obgleich die Relevanz einer Galleleckage als postoperative Komplikation in der Literatur bekannt und vielfach beschrieben ist, besteht noch kein Konsens über eine wirksame Prophylaxe.

Die Vor- und Nachteile bei der Verwendung einer TD zur Prophylaxe einer postoperativen Galleleckage werden in der Literatur diskutiert [30, 40]. Eine einheitliche Empfehlung, ob das Einlegen einer T-Drainage das Risiko von postoperativen

Galleleckagen und damit zusammenhängender Morbidität und Mortalität signifikant reduzieren kann, gibt es bisher nicht. Das Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob das Einlegen einer T-Drainage nach Leberresektionen das Auftreten von postoperativen Galleleckagen reduzieren kann.

Die Operationsdauer stellt, wie oben beschrieben, in den bisherigen veröffentlichten Studien einen signifikanten Risikofaktor für postoperative Galleleckagen dar [23, 24]. In dieser Arbeit wurde daher eine *Matched-Pairs-Analyse* mit der Operationsdauer als Gruppierungsvariable angewendet, um die Vergleichbarkeit der Patienten mit und ohne TD zu erhöhen und die Aussagekraft der Ergebnisse zu steigern.

Material und Methoden

5 Patientenkollektiv

Für die hier vorliegende Arbeit wurden Daten von Patienten, welche sich im Zeitraum von Mai 2004 bis November 2013 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf einer operativen Leberteilresektion unterzogen, ausgewertet. Ausschlusskriterien für die Aufnahme eines Patienten in die retrospektive Analyse waren eine lückenhafte Datenlage sowie die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) während der primären Leberoperation. In die hier vorliegende Studie konnten so 288 Patienten eingeschlossen werden. Anhand der erhobenen Merkmalsausprägungen, welche im folgenden Kapitel näher beschrieben werden, wurden die 288 Patienten mittels einer *Matched-Pairs*-Analyse mit der Gruppierungsvariable der Operationsdauer weiter untersucht. Aufgrund fehlender Vergleichbarkeit für die *Matched-Pairs*-Analyse wurden weitere 122 Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen. In das finale Patientenkollektiv dieser Arbeit konnten somit 166 Patienten eingeschlossen werden.

Ein positives Ethikvotum zu dieser Arbeit liegt vor (Studien-Nr. 2020-1179).

6 Datenerhebung

Die für die hier vorliegende Analyse relevanten Daten wurden den patientenbezogenen elektronischen Akten, den in Papierform vorliegenden Patientenakten aus der Privatambulanz sowie den Akten des Archivs der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Uniklinikums Düsseldorf entnommen. Die elektronischen Akten wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems medico[®] ausgewertet. Innerhalb der Akten wurden die benötigten Informationen aus Anamnesebögen, Operations-, Histologie- und Laborberichten sowie aus Arztbriefen gewonnen. Die Daten wurden dann in einer für diese Studie angelegten Excel-Tabelle gesammelt. Aufgenommen wurden demographische Merkmale der Patienten, wie das Alter zum Zeitpunkt der OP und das Geschlecht. Außerdem wurden Merkmale, die OP und die Pathologie betreffend, vermerkt. Dazu zählen die OP-Indikation, die Art, Technik und die Dauer der erfolgten Resektion in Minuten sowie ggf. ein zeitgleicher extrahepatischer Eingriff. Als zusätzlicher extrahepatischer Eingriff wurden alle Operationen an extrahepatischen Organen gezählt, die während der Leberoperation stattfanden. Davon ausgenommen waren Cholezystektomien, Biopsien, Lymphadenektomien, Omentektomien,

Zwerchfellresektionen, Hernioplastiken, zusätzliche ablativ Verfahren sowie Gefäßresektionen und -rekonstruktionen. Die Art der Resektion wurde in atypisch und anatomisch aufgeteilt, wobei eine Kombination aus einer anatomischen und einer extraanatomischen Resektion zu den atypischen Resektionen gezählt wurde. Die anatomischen Resektionen wurden dann weiter unterteilt in Segmentkombinationen, wozu beispielsweise die linkslaterale Leberresektion zählt, Hemihepatektomien rechts und links, Trisektorektomien und zentrale Leberresektionen. Bei extraanatomischen Resektionen wurde zwischen der Teilentfernung aus einem, zwei oder mehrerer Segmente unterschieden. Außerdem wurden anatomische Resektionen mit einer extraanatomischen Komponente zu den atypischen Resektionen gezählt und gesondert erfasst. Bei der Auswertung der Technik der Leberparenchydissektion wurde die Gewebedurchtrennung mittels CUSA[®], durch den Habib[®] oder mit Hilfe einer sonstigen Methode der Dissektion vermerkt. Die Operationsdauer wurde bei zweizeitigen Operationen durch die Addition der Operationszeiten der beiden Eingriffe ermittelt. Des Weiteren erfasst wurde das Vorhandensein einer Leberzirrhose und die Einordnung dieser anhand der Child-Pugh-Klassifikation [58], die Einlage einer TD und die Liegezeit der Drainage in Tagen. Auch erfasst wurde die Aufenthaltsdauer eines Patienten auf der Intensivstation in Tagen und die Dauer des gesamten stationären Aufenthalts in Tagen. Des Weiteren wurde die perioperative Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Operation erfasst. Die Hospitalisationszeit wurde inklusive des Aufnahme- und des Entlassungstages angegeben. Schlussendlich wurden noch mögliche postoperative Komplikationen chirurgischer und nicht chirurgischer Ursache oder mit der TD-Einlage verbundene Komplikationen aufgelistet. Im Speziellen zu nennen wären hier die Galleleckage, der Abszess, bzw. das Biliom, die Wundinfektion und die Nachblutung. In dieser Arbeit wurde eine Galleleckage als die makroskopisch gallige Verfärbung der Drainageflüssigkeit der *Easy-Flow-Drainagen* definiert. Zusätzlich wurden auch mögliche Revisionsoperationen oder Wiederaufnahmen eines Patienten nach bereits erfolgter Entlassung erfasst.

7 *Matched-Pairs-Analyse*

Von den 288 Patienten, welche prinzipiell die Einschlusskriterien für die retrospektive Analyse erfüllten, wurden Paare für die *Matched-Pairs-Analyse* gebildet. Für die Bildung der *Pairs* wurden die Patienten zunächst in drei Gruppen eingeteilt. Die OP-Dauer stellte dabei die Gruppierungsvariable dar. In die erste Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, deren OP-Dauer ≤ 250 Minuten betrug. Die zweite Gruppe fasste die

Patienten mit einer OP-Dauer von mehr als 250 Minuten bis einschließlich 400 Minuten zusammen. In Gruppe drei wurden Patienten zusammengefasst, deren Operation mehr als 400 Minuten dauerte. Innerhalb dieser drei Gruppen wurden nun Patienten mit TD-Einlage mit Patienten als Paar zusammengeführt, welche in der primären OP keine TD eingelegt bekamen (siehe Tabelle 4). Einzelnen dieser letztgenannten Patienten wurde im Verlauf des stationären Aufenthalts eine zweizeitige TD eingelegt. Ständen für einen Patienten zur Paarbildung mehrere Partnerpatienten zur Verfügung, entschieden wir uns in dieser Studie zur Auswahl im Hinblick auf die in der Literatur beschriebenen komplikationsträchtigen Merkmale, wie das Patientenalter zum Operationszeitpunkt [37] und die Operationsart [23, 24, 27, 36, 37]. Es konnten mit diesem Verfahren 83 Patientenpaare gebildet werden. Demnach konnten 166 Patienten in das finale Patientenkollektiv, welches die Grundlage für die statistischen Berechnungen darstellt, aufgenommen werden.

	OP-Dauer t [min]	TD n (%)	Keine TD n (%)
Gruppe 1	$t \leq 250$	14 (8,4)	14 (8,4)
Gruppe 2	$250 < t \leq 400$	51 (30,7)	51 (30,7)
Gruppe 3	$t > 400$	18 (10,8)	18 (10,8)

Tabelle 4: Patienten gruppiert nach der OP-Dauer, N = 166

8 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden die Daten der Excel-Tabelle in eine Tabelle in dem Programm SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) in der Version 29 konvertiert. Alle statistischen Analysen und Diagramme wurden mithilfe von SPSS® durchgeführt und gezeichnet. Alle Tabellen zur Zusammenfassung und Darstellung von Werten wurden in Microsoft Word erstellt. Zur statistischen Auswertung der Daten wurden Häufigkeiten, Minimum und Maximum, Lokalisationsparameter wie Mittelwerte oder Mediane und Dispersionsparameter wie Standardabweichung und Spannweite berechnet. Zur Testung, ob die vorliegenden Werte der Merkmale normalverteilt waren, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Um den Zusammenhang zwischen nominalskalierten Merkmalen zu testen, wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test)

verwendet. Bei einer 2 x 2-Kontingenztafel mit erwarteten Häufigkeiten unter 5 in mindestens einer Zelle fand der exakte Test nach Fisher Anwendung, bei mehr als 2 x 2-Kontingenztabellen wurde der Fisher-Freeman-Halton-Test zur Berechnung verwendet. Zur Überprüfung der Effektstärke nach Berechnung dieser Tests, wurde die Berechnung von Phi (Φ) bei 2 x 2-Kreuztabellen und des Cramérs V bei mehr als 2 x 2 Zellen durchgeführt. Als non-parametrischer Test zur Überprüfung, ob sich die mittleren Ränge zweier unabhängiger Stichproben signifikant unterscheiden, fand der Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Der nicht parametrische Kruskal-Wallis-Test wurde berechnet, um zu testen, ob die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger Stichproben differieren. Um bei einem in dieser Studie festgelegten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ beim Kruskal-Wallis-Test zu berechnen, welche einzelnen unabhängigen Stichproben sich signifikant unterscheiden, wurde eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt. Die Effektstärke wurde sodann durch den Korrelationskoeffizienten (r_s) nach Spearman errechnet. Sowohl bei dem Mann-Whitney-U-Test, beim Kruskal-Wallis-Test, als auch bei dem χ^2 -Test, ist keine Normalverteilung der Daten erforderlich. Für alle Analysen wurde $p < 0,05$ als statisch signifikant betrachtet. In dieser Arbeit wurde p stets zweiseitig getestet angegeben. Die Effektstärke berechnet durch r_s , Φ oder Cramers V wurde als schwach betrachtet, sofern der Betrag der Werte im Bereich zwischen 0,1 bis kleiner 0,3 lag, als moderat bei einem Betrag der Werte im Bereich von 0,3 bis kleiner 0,5 und als groß bei Werten ab 0,5.

Ergebnisse

9 Deskriptive Statistik

Die Zusammenfassung der klinischen Merkmale der Patienten des für diese Arbeit untersuchten Patientenkollektivs findet sich in Tabelle 5.

Klinisches Charakteristikum	Gesamtkollektiv N = 166	TD N = 83	Keine TD N = 83
Geschlecht			
Männlich	98 (59 %)	46 (55 %)	52 (63 %)
Weiblich	68 (41 %)	37 (45 %)	31 (37 %)
Alter (in Jahren)	Md. 63 Min. 21 Max. 86	Md. 62 Min. 21 Max. 85	Md. 64 Min. 21 Max. 86
Diagnose			
Lebermetastasen	85 (51 %)	44 (53 %)	41 (49 %)
HCC	34 (21 %)	12 (14 %)	22 (27 %)
CCC	15 (9 %)	10 (12 %)	5 (6 %)
Sonstige malignen Primärtumore	8 (5 %)	4 (5 %)	4 (5 %)
HCC und CCC	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (2 %)
Benigne Tumoren	22 (13 %)	13 (16 %)	9 (11 %)
Leberzirrhose			
ja	26 (16 %)	11 (13 %)	15 (18 %)
Resektionsverfahren			
Anatomische Resektion	49 (30 %)	22 (27 %)	27 (33 %)
Atypische Resektion	117 (70 %)	61 (73 %)	56 (67 %)
Dissektionsverfahren			
CUSA®	128 (77 %)	69 (83 %)	59 (71 %)
Habib®	17 (10 %)	5 (6 %)	12 (14 %)
sonstige	21 (13 %)	9 (11 %)	12 (14 %)
Operationsdauer (in min)	Md. 327 Min. 139 Max. 962	Md. 339 Min. 140 Max. 890	Md. 316 Min. 139 Max. 962
Gruppierte Operationsdauer			
Gruppe 1: $t \leq 250$	28 (17 %)	14 (17 %)	14 (17 %)
Gruppe 2: $250 < t \leq 400$	102 (61 %)	51 (61 %)	51 (61 %)
Gruppe 3: $t > 400$	36 (22 %)	18 (22 %)	18 (22 %)

Tabelle 5: Charakterisierung des Patientenkollektivs

9.1.1 Demographische Daten

Von den untersuchten 166 Patienten waren 98 (59 %) männlichen und 68 (41 %) weiblichen Geschlechts. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zwischen 21 und 86 Jahren alt. Der Median der Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei 63 Jahren mit einem Interquartilsabstand (IQR) von 21 Jahren. Unter den 34 (20,5 %) Patienten, welche postoperativ eine Galleleckage entwickelten, waren 23 (67,6 %) männliche und 11 (32,4 %) weibliche Patienten. Das mediane Alter der Patienten mit postoperativer Galleleckage lag bei 63 Jahren (IQR = 26 Jahre), bei Patienten ohne Galleleckage bei 63 Jahren (IQR = 21 Jahre).

9.1.2 Operationsindikationen und Leberzirrhosestadien

Die Operationsindikationen wurden in sechs Gruppen zusammengefasst. Dazu gehörten in absteigender Häufigkeit zunächst Lebermetastasen bei 85 (51,2 %) Patienten. Der Primarius war hierbei größtenteils das kolorektale Karzinom. Als nächsthäufigste Operationsindikationen sind das hepatozelluläre Karzinom (HCC) bei 34 (20,5 %) Patienten und benigne Leber Raumforderungen bei 22 (13,3 %) Patienten zu nennen. Zu den gutartigen Tumoren zählten vor allem die fokale noduläre Hyperplasie (FNH), Leberhämangiome, Leberabszesse, Echinococcuszysten und Leberzelladenome. Seltener waren das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) bei 15 (9,0 %) Patienten und sonstige primäre maligne Tumoren bei 8 (4,8 %) Patienten. Bei 2 (1,2 %) Patienten war die Kombination aus einem HCC und einem CCC die Ursache der Resektionsoperation. 26 (15,7 %) Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation eine Leberzirrhose, davon 24 im Stadium Child A und 2 Patienten im Stadium Child B. Die Operationsindikation unter den Patienten mit Leberzirrhose war in 23 Fällen das HCC, in einem Fall das CCC, in einem Fall die Kombination aus HCC und CCC und in einem Fall eine FNH. Somit waren 23 (13,9 %) der 34 Patienten mit HCC zugleich auch an einer Leberzirrhose erkrankt.

9.1.3 Resektionsart, -technik, -ausmaß und Operationsdauer

Bei allen Patienten wurde intraoperativ eine Cholezystektomie durchgeführt, sofern diese nicht bereits zuvor erfolgt war. Zu den in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Leberoperationen gehören atypische sowie anatomische Resektionen (siehe Tabelle 6). Bei 117 (70,5%) Patienten erfolgte eine atypische Resektion, bei 49 (29,5%) Patienten eine anatomische Resektion. Atypische Mehrsegmentresektionen wurden bei 40

(24,1%) der Patienten durchgeführt. Die atypische Resektion aus einem Lebersegment fand bei 22 (13,3 %) Patienten, aus zwei Segmenten bei 23 (13,9 %) Patienten Anwendung. Zu den anatomischen Leberresektionen innerhalb der Studienkohorte zählen die Hemihepatektomie rechts, durchgeführt bei 20 (12,0 %) Patienten, die Hemihepatektomie links, durchgeführt bei 9 (5,4 %) Patienten, die anatomische Resektion einer Segmentkombination, erfolgt bei 12 (7,2 %) Patienten, die zentrale Leberresektion, welche bei 3 (1,8 %) Patienten durchgeführt wurde und die Trisektorektomie bei 5 (3,0 %) Patienten. Bei 32 (19,3 %) Patienten wurde eine Kombination aus anatomischer und extraanatomischer Resektion durchgeführt.

Resektionsverfahren		Häufigkeit n (%)	Häufigkeit n (%)
Kombinierte atypisch-anatomische Resektion		32 (19,3)	117 (70,5)
Atypische Resektion	1 Segment	22 (13,3)	
	2 Segmente	23 (13,9)	
	> 2 Segmente	40 (24,1)	
Anatomische Resektion	Linkslaterale Sektorektomie	12 (7,2)	49 (29,5)
	Hemihepatektomie rechts	20 (12,0)	
	Hemihepatektomie links	9 (5,4)	
	Zentrale Leberresektion	3 (1,8)	
	Trisektorektomie	5 (3,0)	

Tabelle 6: Operationsverfahren und ihre Häufigkeiten, N = 166

Zur Parenchydissektion wurde in 128 Fällen (77,1 %) der CUSA® verwendet, in 17 Fällen (10,2 %) der Habib®-Dissektor und in den restlichen 21 Fällen (12,7 %) kamen sonstige weitere Techniken zum Einsatz. Eine postoperative Galleleckage trat bei der Verwendung des CUSA® in 27 von 128 Fällen auf (21,1 %). Bei der Anwendung sonstiger Techniken kam ein postoperatives Galleleck in 6 von 21 Fällen (28,6 %) und bei der Verwendung des Habib® in 1 von 17 Fällen (5,9 %) vor (siehe Tabelle 7).

Technik der Leberdissektion	Galleleckage	
	Nein n (%)	Ja n (%)
CUSA® , N = 128	101 (78,9)	27 (21,1)
Habib® , N = 17	16 (94,1)	1 (5,9)
Sonstiges , N = 21	15 (71,4)	6 (28,6)

Tabelle 7: Galleleckagen in Abhängigkeit von der Technik der Leberdissektion

Bei 38 der insgesamt 166 Patienten (22,9 %) erfolgten zusätzlich zu der Leberresektion noch extrahepatische Eingriffe. Zu diesen gehörten Eingriffe am Darm (Appendektomien, Darmresektionen, Stomaanlagen), Mesenterialtumorresektionen, Magenresektionen, Pankreatektomien, Splenektomien, Adrenalektomien, eine Nephrektomie, Hysterektomie, Uterusmyomabtragungen, die Teilresektionen des ersten Lendenwirbelkörpers sowie eine Dekubitusexzision. Die Operationsdauer betrug im Mittel 349,4 min (SD = 124,7 min, Min. 139 min, Max. 962 min).

9.1.4 Die T-Drainage

Von den 166 Patienten wurde während des untersuchten stationären Aufenthalts bei 83 (50,0 %) Patienten in der primären Leberoperation eine TD eingelegt, 10 (6,0 %) Patienten erhielten zweizeitig eine TD. Der Median der TD-Einliegedauer betrug 12 Tage mit einem IQR von 3 Tagen. Die Spannweite der Einliegedauer war 61 Tage, mit einem Minimum von 6 Tagen und einem Maximum von 67 Tagen (siehe Abb. 2).

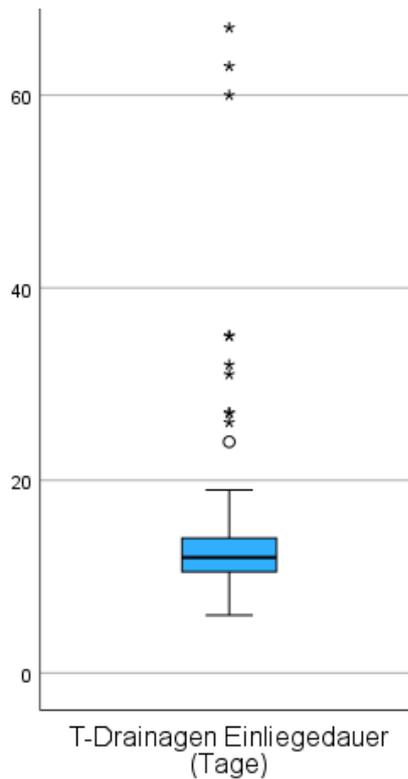


Abb. 2: Einliegedauer TD in Tagen

Patienten, welche sich einer atypischen Leberresektion unterzogen hatten, erhielten in 48 von 85 Fällen eine TD (56,5 %). Bei anatomischen Leberresektionen fand die TD in 22 von 49 Fällen Anwendung (44,9 %). Sofern bei Patienten eine kombiniert anatomisch-atypische Leberresektion durchgeführt wurde, erhielten diese in 13 von 32 Fällen eine TD (40,6 %). Die Zuordnung der Resektionsverfahren zu den Häufigkeiten der TD-Einlage ist Tabelle 8 zu entnehmen.

		TD n (%)	Keine TD n (%)
Atypische Resektion	1 Segment, N = 22	16 (72,7)	6 (27,3)
	2 Segmente, N = 23	13 (56,5)	10 (43,5)
	> 2 Segmente, N = 40	19 (47,5)	21 (52,5)
Anatomische Resektion	Links laterale Sektorektomie, N = 12	3 (25,0)	9 (75,0)
	Hemihepatektomie rechts, N = 20	6 (30,0)	14 (70,0)
	Hemihepatektomie links, N = 9	5 (55,6)	4 (44,4)
	Zentrale Leberresektion, N = 3	3 (100,0)	0 (0,0)
	Trisektorektomie, N = 5	5 (100,0)	0 (0,0)
Kombinierte atypisch-anatomische Resektion, N = 32		13 (40,6)	19 (59,4)
Gesamt, N = 166		83 (50,0)	83 (50,0)

Tabelle 8: TD-Einlage in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren

TD assoziierte Komplikationen traten bei 16 von 83 (19,3 %) Patienten mit eingelegter TD auf. Hierbei handelte es sich um eine postoperative Galleleckage z. B. durch Dislokation der TD, nach dem Ziehen oder aber um Leckagen im Bereich der Eintrittsstelle. Bei den 83 Patienten ohne TD-Einlage trat eine postoperative Galleleckage in 18 Fällen (21,7 %) auf.

Unter den 83 Patienten mit TD-Einlage waren 11 (13,3 %) Patienten mit Leberzirrhose der Stadien Child A und B. Die Einlage einer TD in Abhängigkeit einer Leberzirrhose ist Tabelle 9 zu entnehmen.

		TD n (%)	Keine TD n (%)
Keine Zirrhose, N = 140		72 (51,4)	68 (48,6)
Leberzirrhose	Child A, N = 24	10 (41,7)	14 (58,3)
	Child B, N = 2	1 (50,0)	1 (50,0)

Tabelle 9: TD-Einlage in Abhängigkeit von einer Leberzirrhose

9.1.5 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Die Hospitalisationszeit ergab einen Median von 17 Tagen mit einem IQR von 12,3 Tagen. Die Spannweite betrug 112 Tage mit einem Minimum von 4 und einem Maximum von 116 Tagen. Unter den Patienten mit postoperativer Galleleckage lag der Median der Krankenhausaufenthaltsdauer bei 22,5 Tagen mit einem IQR von 21,5 Tagen. Bei Patienten ohne postoperative Galleleckage betrug der Median der Krankenhausaufenthaltsdauer 16 Tage mit einem IQR von 10,8 Tagen (siehe Abb. 3).

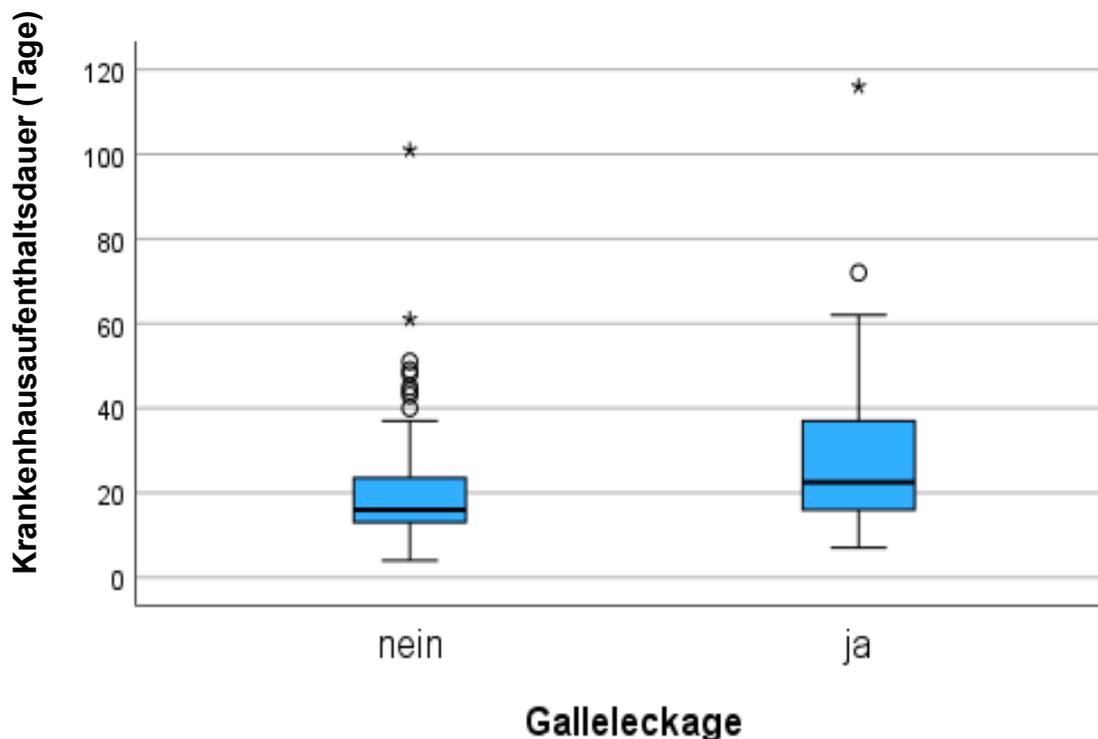


Abb. 3: Deskriptive Statistik, Krankenhausaufenthaltsdauer in Abhängigkeit einer Galleleckage

Betrachtete man nur die Patienten mit TD zeigte sich unter ihnen eine mediane Hospitalisationszeit von 18 Tagen mit einem IQR von 14 Tagen. Bei Patienten mit TD, bei welchen keine Galleleckage auftrat, betrug die Krankenhausaufenthaltsdauer im Median 17 Tage mit einem IQR von 9 Tagen. Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten, welche trotz TD eine Galleleckage erlitten, betrug 35,5 Tage mit einem IQR von 30,3 Tagen. Patienten, bei welchen intraoperativ keine TD eingelegt wurde, welche jedoch postoperativ ein Galleck erlitten, waren im Median 20 Tage hospitalisiert (IQR 7,8 Tage).

108 (65,1%) Patienten wurden postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen. Die postoperative Zeit auf der Intensivstation erreichte bei diesen Patienten als Median 1 Tag mit einem IQR von 2 Tagen. Die Spannweite betrug hier 111 Tage bei einem Minimum von 1 und einem Maximum von 112 Tagen. Innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstarben 6 Patienten (3,6 %). Gründe hierfür waren in zwei Fällen intraabdominelle Blutungen, in zwei Fällen ein Multiorganversagen bei septischem Schock, in einem Fall ein postoperativ aufgetretenes Hepatorenales Syndrom und in einem Fall eine Pfortaderthrombose.

Nicht chirurgische Komplikationen traten bei 24 (14,5 %) Patienten auf. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um eine Pneumonie, eine Niereninsuffizienz, ein postoperatives Delir, eine durch Heparin induzierte Thrombozytopenie, eine Thrombose, eine Lungenembolie, ein Hepatorenales Syndrom, Infektionen des Gastrointestinaltraktes oder Komplikationen, welche das kardiovaskuläre System betrafen, wie hypertensive Entgleisungen oder Myokardinfarkte.

Chirurgische Komplikationen waren bei 63 (38,0 %) Patienten zu beobachten. Darunter waren 25 (15,0 %) Fälle von Wundinfekten, 12 (7,2 %) Patienten mit Abszess und/oder Biliom, 5 (3,0 %) Patienten mit einer postoperativen Nachblutung und 34 (20,5 %) Patienten, bei denen ein Galleck auftrat. Das Vorkommen einer postoperativen Galleleckage in Abhängigkeit von dem jeweilig angewandten Leberresektionsverfahren ist in Tabelle 10 dargestellt. Nach atypischen partiellen Hepatektomien trat eine Galleleckage in 12 von 85 Fällen (14,1 %) auf, nach anatomischen Resektionen in 13 von 49 Fällen (26,5 %) und bei kombiniert atypisch-anatomischen Eingriffen trat ein postoperatives Galleck bei 9 von 32 Patienten (28,1 %) auf.

Resektionsverfahren		Galleleckage	
		nein n (%)	ja n (%)
Atypische Resektion	1 Segment, N = 22	20 (90,9)	2 (9,1)
	2 Segmente, N = 23	22 (95,7)	1 (4,3)
	> 2 Segmente, N = 40	31 (77,5)	9 (22,5)
Anatomische Resektion	Linkslaterale Sektorektomie, N = 12	10 (83,3)	2 (16,7)
	Hemihepatektomie rechts, N = 20	18 (90,0)	2 (10,0)
	Hemihepatektomie links, N = 9	6 (66,7)	3 (33,3)
	Zentrale Leberresektion, N = 3	1 (33,3)	2 (66,7)
	Trisektorektomie, N = 5	1 (20,0)	4 (80,0)
Kombinierte atypisch-anatomische Resektion, N = 32		23 (71,9)	9 (28,1)
Gesamt, N = 166		132 (79,5)	34 (20,5)

Tabelle 10: Galleleckage in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren

Von allen 166 operierten Patienten bedurften 19 (11,4 %) Patienten einer Revisionsoperation. Hierbei war bei 12 von 19 Patienten die Revisionsoperation durch unter anderem eine Galleleckage begründet (63,2 %). 6 (3,6 %) Patienten mussten nach der Entlassung auf Grund von Komplikationen wiederaufgenommen werden.

10 Analytische Statistik

10.1.1 Demographische Daten und ihr Einfluss auf den perioperativen Verlauf

Das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt korrelierte signifikant mit dem Auftreten postoperativer nicht chirurgischer Komplikationen ($p < 0,001$). Mit einem Korrelationskoeffizienten $r_s = 0,250$ lag hier allerdings nur ein schwacher positiver Zusammenhang vor. Keinen signifikanten Einfluss hatte das Alter der Patienten auf das

Vorkommen von chirurgischen Komplikationen im Allgemeinen ($p = 0,174$) oder auf das Auftreten von postoperativen Galleleckagen ($p = 0,744$) im Speziellen. Das Alter korrelierte ebenfalls nicht signifikant mit der Hospitalisationszeit im Allgemein ($p = 0,281$), allerdings mit dem Aufenthalt speziell auf der Intensivstation ($p = 0,031$). Mit $r_s = 0,167$ war dieser Zusammenhang ebenfalls nur als schwach positiv einzustufen.

Das Geschlecht zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von chirurgischen Komplikationen ($p = 0,361$), auch nicht auf das Auftreten von postoperativen Galleleckagen ($p = 0,251$). Auch nicht chirurgische Komplikationen ($p = 0,204$) standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Geschlecht des Patienten. Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen dem Geschlecht des Patienten und der Dauer des stationären Aufenthalts insgesamt ($p = 0,322$), bzw. der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation im Speziellen ($p = 0,230$).

Auf die Mortalität wirkten sich weder das Alter ($p = 0,067$), noch das Geschlecht des Patienten signifikant aus ($p = 0,402$).

In der hier vorliegenden Arbeit war kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter ($p = 0,457$), bzw. dem Geschlecht der Patienten ($p = 0,344$) und der Einlage einer TD zu verzeichnen.

10.1.2 Auswirkungen von Operationsindikationen oder einer Leberzirrhose auf den perioperativen Verlauf

Weder das Vorliegen einer Leberzirrhose ($p = 0,294$), noch die Diagnose, welche die Indikation für die OP darstellte ($p = 0,611$) hatten signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Galleleckage.

Postoperative nicht chirurgische Komplikationen traten bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant häufiger auf ($p < 0,001$), der Zusammenhang war jedoch nur schwach positiv ($\Phi = 0,247$). Chirurgische Komplikationen im Allgemeinen wurden durch das Vorliegen einer Leberzirrhose nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,569$). Die postoperative Mortalität war bei Patienten mit Leberzirrhose nicht signifikant erhöht ($p = 0,050$). Patienten mit Leberzirrhose wiesen eine signifikant längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auf ($p = 0,011$), jedoch war der stationäre Aufenthalt insgesamt nicht signifikant verlängert ($p = 0,890$). Der Korrelationskoeffizient $r_s = 0,199$ wies auf einen geringen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Leberzirrhose und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation hin.

Weder das Vorliegen einer Leberzirrhose ($p = 0,393$) noch die Diagnose, welche die Indikation für die Leberteileresektion darstellte ($p = 0,195$), hatten einen signifikanten Einfluss auf die intraoperative Einlage einer TD.

10.1.3 Einfluss von Resektionsart, -technik und -ausmaß auf den perioperativen Verlauf

Die Komplikation des postoperativen Gallecks korrelierte signifikant ($p = 0,003$) mit der Art der Leberresektion, wobei die Effektstärke mit $V = 0,379$ moderat war. Die Verteilung des Auftretens einer Galleckage in Anhängigkeit von den jeweiligen Leberresektionsarten ist Abb. 4 zu entnehmen. Untersucht man die einzelnen Subgruppen, traten Galleckagen nach Trisektorektomien signifikant häufiger auf als bei anderen Leberresektionsarten ($p = 0,006$). Die Effektstärke war mit $V = 0,260$ jedoch gering. Betrachtet man Trisektorektomien sowie die zentralen Leberresektionen, zeigte sich in der hier vorliegenden Studie ebenfalls ein signifikant vermehrtes Auftreten von postoperativen Galleckagen ($p < 0,001$) mit einer moderaten Effektstärke von $V = 0,304$. Kein signifikanter Unterschied bestand im direkten Vergleich atypischer und anatomischer Leberresektionsverfahren hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen Gallecks ($p = 0,211$).

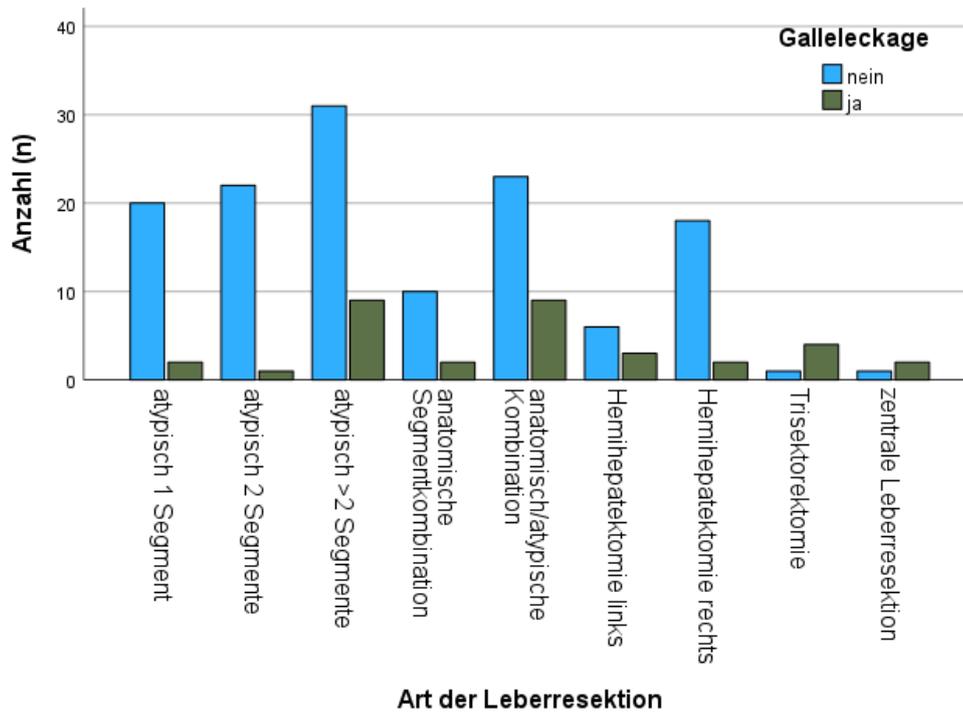


Abb. 4: Auftreten einer postoperativen Galleleckage in Abhängigkeit von der Art der Leberresektion

Es konnte ein signifikant häufigerer Einsatz von eingelegten TD bei Trisektorektomien sowie zentralen Leberresektionen im Vergleich zu den anderen erfassten Leberresektionsverfahren nachgewiesen werden ($p = 0,007$). Die Effektstärke hier ist jedoch niedrig ($V = 0,225$). Die Abb. 5 zeigt eine Tendenz dahingehend, dass TD vor allem bei atypischen Leberteilresektionen zur Anwendung kamen. Ein signifikanter Unterschied konnte hier jedoch nicht nachgewiesen werden ($p = 0,196$).

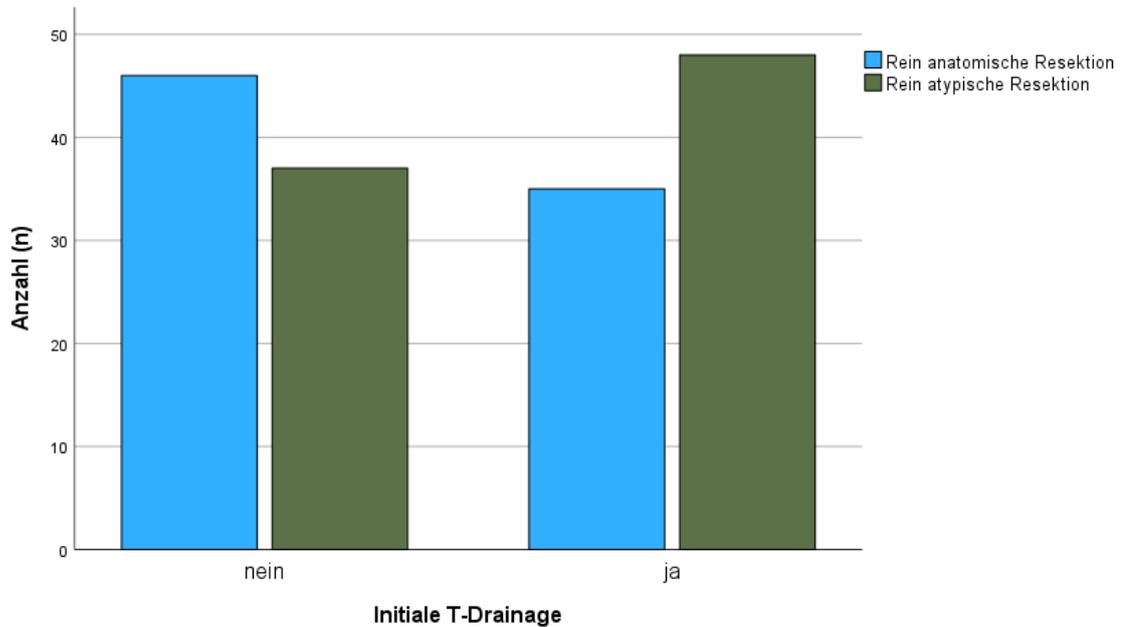


Abb. 5: Aufstellung der Anzahl eingelegter TD bei rein atypischen oder rein anatomischen Resektionsverfahren

Ein Galleleck trat nach Gewebedissektion mit dem CUSA® bei 21,7 % der Patienten auf, nach Nutzung des Habib® nur in 5,9 % der Fälle. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht nachweisen ($p = 0,179$). Die Operationsdauer war bei Nutzung des CUSA® im Vergleich zur Nutzung des Habib® signifikant verlängert ($p = 0,044$, $r_s = 0,167$). Die mediane Operationsdauer betrug bei Anwendung des CUSA® 335 min., bei Anwendung des Habib® 285 min. Der CUSA® wurde bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant seltener als der Habib® angewendet ($p < 0,001$, $V = 0,388$).

Ein während der Leberoperation zusätzlich erfolgter extrahepatischer Eingriff ($p = 0,921$) stellte keinen signifikanten Risikofaktor für eine postoperative Galleleckage dar. Das Auftreten eines postoperativen Bilioms oder eines postoperativen Abszesses korrelierte weder signifikant mit der Technik der Gewebedissektion ($p = 0,315$), noch mit dem Ausmaß der Leberresektion ($p = 0,240$), der Resektionsart als atypisch oder anatomisch ($p = 0,338$) oder dem Fakt, ob ein zusätzlicher extrahepatischer Eingriff während der primären Leberoperation durchgeführt wurde ($p = 0,300$).

10.1.4 Einflussfaktoren auf die OP-Dauer und Auswirkungen der OP-Dauer auf den postoperativen Verlauf

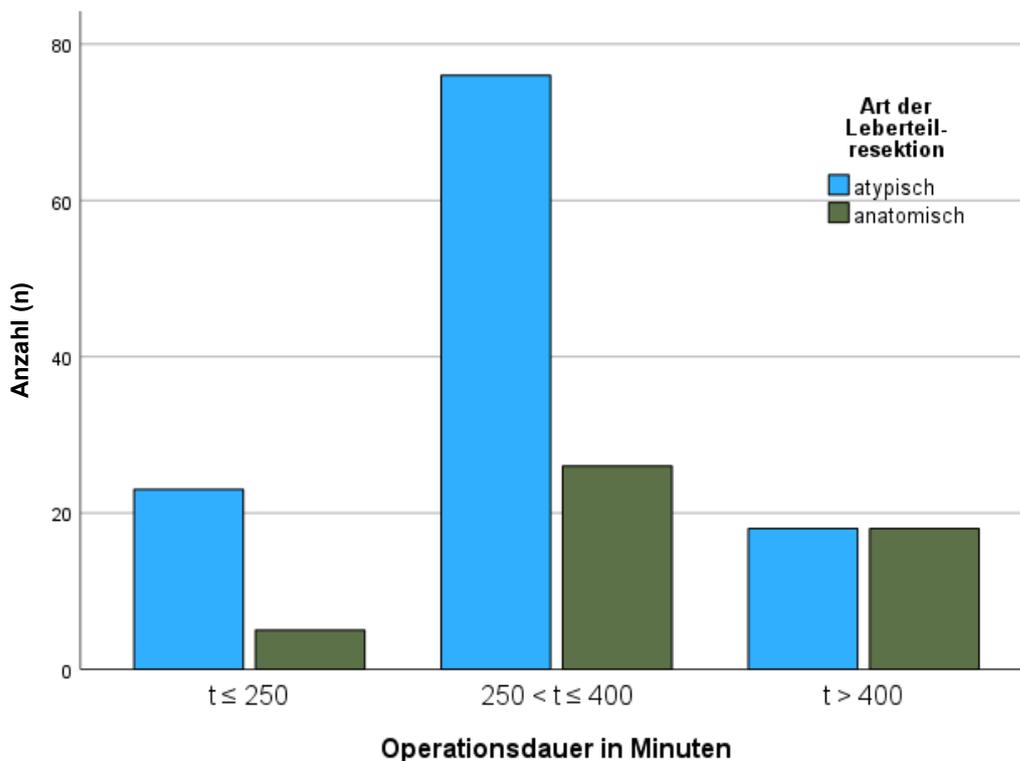


Abb. 6: Anzahl atypischer und anatomischer Leberteilresektionen je nach Operationsdauer-Gruppierung

Die OP-Dauer war bei Zusammenfassung aller anatomischen Resektionen signifikant länger als bei atypischen Resektionsverfahren ($p = 0,040$). Der Korrelationskoeffizient $r_s = 0,160$ zeigte jedoch nur einen schwachen Effekt. Die Anzahl der Patienten, welche sich in den drei Operationsdauer-Gruppierungen einer anatomischen bzw. atypischen Leberresektion unterzogen, ist in Abb. 6 dargestellt. Auch ein zusätzlicher extrahepatischer Eingriff verlängerte die OP-Dauer signifikant ($p < 0,001$). Der Korrelationskoeffizient $r_s = 0,309$ wies hier auf eine mittlere Effektstärke hin. Keinen Einfluss auf die Operationsdauer hatte die Technik der Leberresektion ($p = 0,137$).

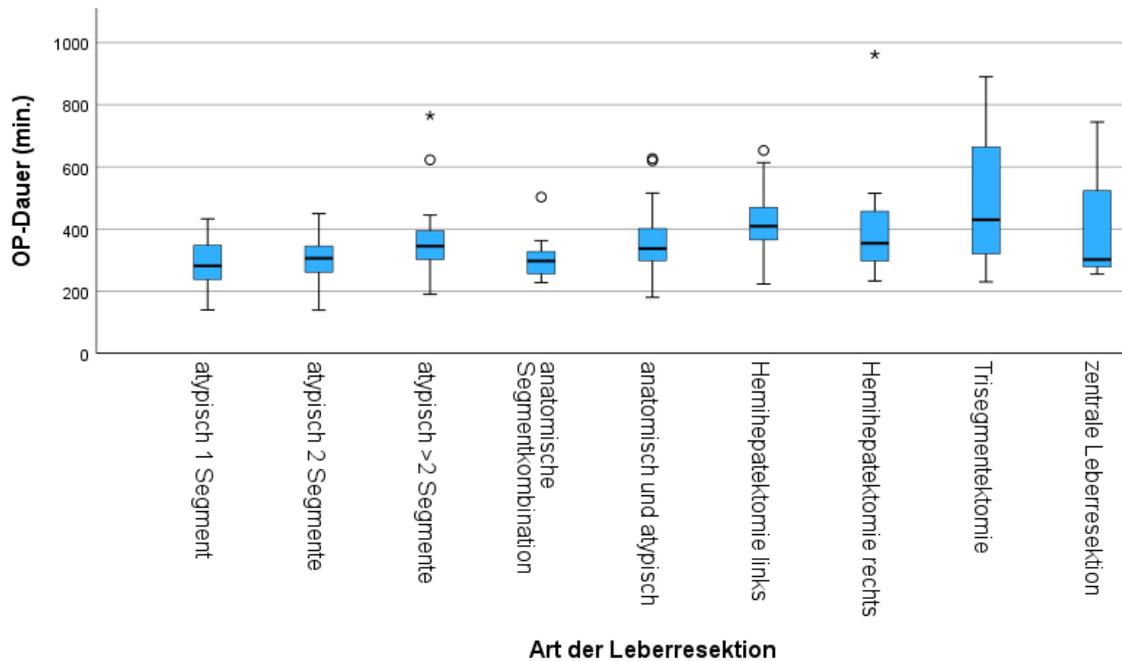


Abb. 7: Operationsdauer in Abhängigkeit von der Art der Leberresektion

Die unterschiedlichen Leberresektionsverfahren korrelierten signifikant mit der OP-Dauer ($p < 0,001$; $r_s = 0,320$, siehe Abb. 7). In Tabelle 11 ist die mediane, maximale und minimale OP-Dauer in Abhängigkeit von den einzelnen Leberresektionsverfahren aufgeführt. In den Post-hoc-Vergleichen zeigten sich signifikante zeitliche Unterschiede zwischen atypischen Leberresektionen aus einem Segment und rechtsseitigen Hemihepatektomien ($p = 0,027$, $r_s = 0,521$) bzw. linksseitigen Hemihepatektomien ($p = 0,026$, $r_s = 0,607$). Hierbei war die Operationsdauer bei atypischer Leberteilektomie im Vergleich zu rechtsseitigen und linksseitigen Hemihepatektomien signifikant kürzer, die Effektstärke war in beiden Fällen groß.

Ogleich die Operationsdauer im Mittel bei Trisektorektomien 507 min. bzw. bei zentralen Leberresektionen 434 min. betrug (siehe Tabelle 11) und diese Leberresektionsverfahren im direkten Vergleich der Mittelwerte am längsten andauerten, konnte hier kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu anderen Resektionsarten nachgewiesen werden.

Resektionsverfahren	Operationsdauer (in min.)		
	M	Min.	Max.
Atypisch 1 Segment	279	140	433
Atypisch 2 Segmente	296	139	450
Linkslaterale Sektorektomie	307	228	503
Atypisch > 2 Segmente	354	190	765
Kombinierte atypisch-anatomische Resektion	358	180	627
Hemihepatektomie rechts	403	233	962
Hemihepatektomie links	428	223	653
Zentrale Leberresektion	434	255	745
Trisektorektomie	507	230	890
Gesamt	349	139	962

Tabelle 11: Operationsdauer in Abhängigkeit von dem Leberresektionsverfahren

Eine längere OP-Dauer korrelierte signifikant mit dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen ($p = 0,002$). Mit einem Korrelationskoeffizienten $r_s = 0,227$ zeigte sich hier jedoch nur ein schwacher positiver Zusammenhang. Eine längere OP-Dauer erhöhte hier signifikant das Auftreten einer postoperativen Galleleckage ($p = 0,027$) und einer Nachblutung ($p = 0,017$). Es zeigte sich allerdings jeweils nur ein schwacher Zusammenhang zwischen der längeren OP-Dauer und sowohl der Komplikation der postoperativen Galleleckage ($r_s = 0,172$), als auch der der Nachblutung ($r_s = 0,185$). Eine TD wurde mit steigender OP-Dauer jedoch nicht signifikant häufiger eingelegt ($p = 0,601$). Wundinfektionen standen in keinem Zusammenhang mit der Dauer des operativen Eingriffs ($p = 0,162$).

Mit $p = 0,005$ zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer längeren OP-Dauer und der Mortalität der Patienten. Mit einem Korrelationskoeffizienten $r_s = 0,219$ ist die Effektstärke allerdings gering. Außerdem korrelierten die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ($p < 0,001$) sowie die Hospitalisationszeit insgesamt ($p = 0,020$) signifikant mit der OP-Dauer. Die Effektstärke war mit $r_s = 0,252$ (Intensivaufenthalt) bzw. $r_s = 0,181$ (Hospitalisationszeit insgesamt) jedoch ebenfalls schwach.

10.1.5 Einfluss einer Galleleckage auf den postoperativen Verlauf

Es zeigte sich unter den Patienten mit der Komplikation des postoperativen Gallecks eine signifikant verlängerte stationäre Krankenhausaufenthaltsdauer ($p < 0,001$). Der positive Zusammenhang ist mit einem $r_s = 0,279$ jedoch gering. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation wurde durch die Galleleckage nicht signifikant verändert ($p = 0,526$). Patienten, bei welchen postoperativ ein Galleck auftrat, mussten sich signifikant häufiger einer Revisionsoperation unterziehen ($p < 0,001$). Mit $\phi = 0,380$ bestand hier ein moderater positiver Zusammenhang. In der vorliegenden Arbeit bedurfte jedoch keiner der Patienten nach Trisektorektomie (0 von 5 Patienten) oder zentraler Leberresektion (0 von 3 Patienten) einer Revisionsoperation.

Das Vorkommen von Abszessen und Biliomen war bei Patienten mit Galleleckage signifikant erhöht ($p < 0,001$). Der Zusammenhang war moderat ($V = 0,319$). Auf die Mortalität hatte eine postoperative Galleleckage keinen signifikanten Einfluss ($p > 0,999$). Auch mussten Patienten mit postoperativer Galleleckage nicht häufiger als Patienten, bei welchen diese Komplikation nicht auftrat, wieder stationär aufgenommen werden ($p > 0,999$).

10.1.6 Auswirkungen der T-Drainage auf den postoperativen Verlauf

Es zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit kein signifikanten Zusammenhang zwischen der Einlage einer TD und dem Auftreten einer postoperativen Galleleckage ($p = 0,701$). Zwischen dem Einliegen einer TD und dem postoperativen Auftreten einer chirurgischen Komplikation im Allgemeinen ($p = 0,109$) bzw. eines Wundinfektes ($p = 0,278$) oder eines Abszesses oder Bilioms im Speziellen ($p = 0,549$), zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang. Jedoch mussten bei Patienten mit TD-Einlage signifikant weniger Revisionseingriffe durchgeführt werden ($p = 0,013$). Die Effektstärke ist jedoch mit einem $V = 0,208$ schwach. Gründe für Revisionseingriffe waren in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv Galleleckagen, Wundheilungsstörungen, Fasziennekrosen, Blutungen bzw. ein Abszess. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Ursachen für Revisionsoperationen bei Patienten mit und ohne TD sind Tabelle 12 zu entnehmen.

	TD n (%)	Keine TD n (%)
Galleleckage, N = 12	2 (16,7)	10 (83,3)
Wundheilungsstörung / Infektion, N = 7	3 (42,9)	4 (57,1)
Fasziennekrose, N = 3	0 (0,0 %)	3 (100,0)
Blutung, N = 3	1 (33,3)	2 (66,7)
Abszess, N = 1	0 (0,0)	1 (100,0)

Tabelle 12: Ursachen für Revisionseingriffe und ihre Häufigkeiten. Berücksichtigung fand die Möglichkeit einer Kombination aus mehreren Ursachen für den Revisionseingriff.

Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Hospitalisationszeit nach Einlage einer TD ($p = 0,0134$). Der Korrelationskoeffizient $r_s = 0,192$ beschrieb einen schwachen positiven Zusammenhang zwischen dem Einliegen einer TD und der Hospitalisationsdauer. Abb. 8 zeigt die Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit und ohne TD in Abhängigkeit des Auftretens einer postoperativen Galleleckage.

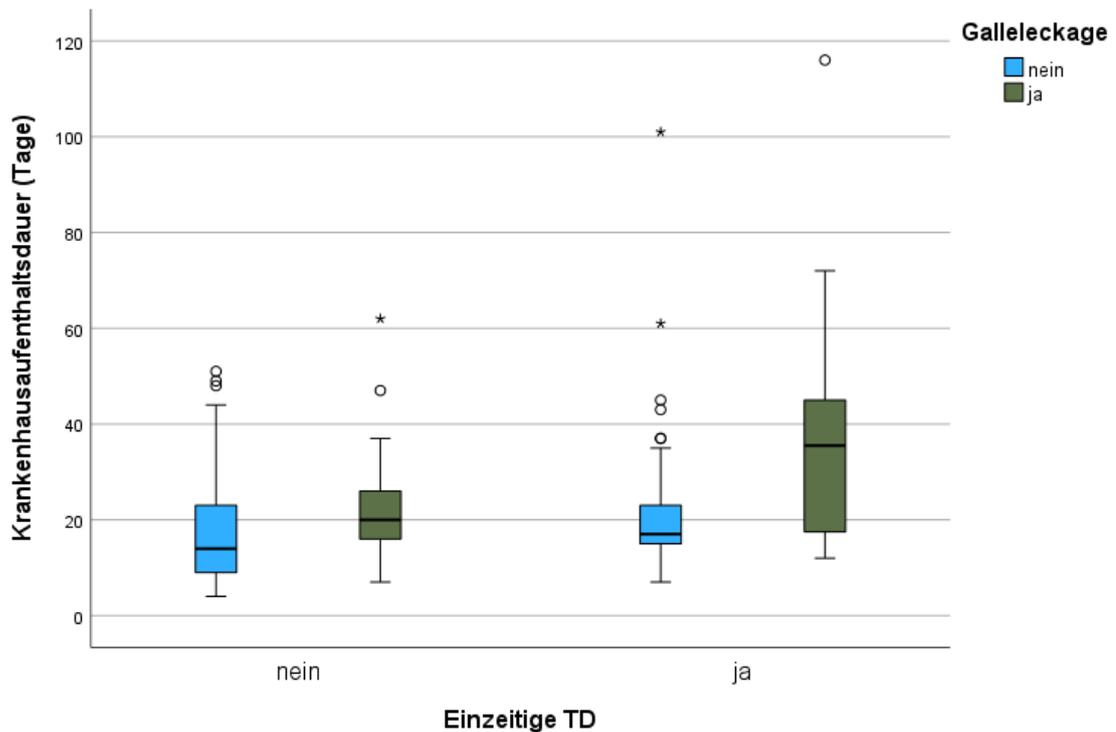


Abb. 8: Hospitalisationszeit in Anhängigkeit von den Variablen TD und Galleleckage

Die Mortalität wurde durch eine TD-Einlage nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,210$).

In dieser Arbeit traten mit der TD assoziierte Komplikationen in 7 von 83 Fällen (8,4 %) auf. Es handelte sich hierbei in allen 7 Fällen um Galleaustritt aus der TD-Insertionsstelle. In 2 Fällen war auf Grund der Galleleckage eine operative Revision mit TD-Neuanlage notwendig.

Diskussion

Der Stellenwert der TD zur Vorbeugung eines Gallecks nach Leberresektionen wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. So gibt es Arbeiten, wie beispielsweise von Eurich *et al.*, welche eine signifikant geringere Inzidenz einer postoperativen Galleckage bei Verwendung einer TD nach erweiterten anatomischen Hemihepatektomien nachweisen konnten [30]. Andere Studien, z. B. von Zheng *et al.*, zeigten zwar eine signifikante Reduktion der Dauer einer postoperativen Galleckage durch TD-Einlage, eine prophylaktische Wirkung gegen das Auftreten eines Gallecks konnte durch eine TD jedoch nicht nachgewiesen werden [40]. Auch Lam *et al.* konnten keinen signifikanten Nutzen einer TD zur Prävention von Galleckagen nachweisen. Sie verwiesen zudem auf die mit den TD assoziierten möglichen Komplikationen, wie beispielsweise einem Galleck aus der TD-Insertionsstelle [39]. Da in den zitierten Studien offensichtlich widersprüchliche Studienergebnisse und unterschiedliche Studiendesigns vorliegen, wurde die vorliegende Untersuchung initiiert, um neue Erkenntnisse bezüglich der prophylaktischen Wirkung einer TD zur Vermeidung einer postoperativen Galleckage nach Leberresektionen zu gewinnen.

In der aktuellen Literatur hat sich gezeigt, dass eine verlängerte Operationsdauer signifikant mit einer erhöhten Inzidenz einer Galleckage einhergeht [23, 24, 59]. Um in der vorliegenden Arbeit die Gefahr eines statistischen Bias zu minimieren und somit die Aussagekraft zu erhöhen, wurde eine *Matched-Pairs-Analyse* mit der Gruppierungsvariable der Operationsdauer (Gruppe 1: Operationsdauer $t \leq 250$, Gruppe 2: $250 < t \leq 400$, Gruppe 3: $t > 400$) angewendet. Die Operationsdauer betrug im Mittel 349,4 min., der Median lag bei 326,5 min. In der Studie von Jarnagin *et al.* betrug die Operationszeit im Mittel 253 min., bei Sakamoto *et al.* wurde die Operationsdauer im Median mit 350 min. angegeben [23, 34]. Somit sind bereits publizierte Studien in Bezug auf die Operationsdauer mit der hier vorliegenden Arbeit vergleichbar. Die Hypothese, dass eine verlängerte Operationsdauer, als Ausdruck eines komplexeren Eingriffs, zu einem erhöhten Aufkommen an postoperativen Galleckagen führt, konnte in der hier vorliegenden Studie zudem bestätigt werden.

In der vorliegenden *Matched-Pairs-Analyse* trat die Komplikation einer postoperativen biliären Leckage bei 34 von 166 Patienten (20,5 %) auf. Somit lag die Rate für diese Komplikation im Bereich der in der Literatur beschriebenen relativen Häufigkeitsspanne von 2,6 – 30,6 % [23-29, 32-40].

Es kann vermutet werden, dass der Anteil der Patienten mit postoperativer Galleckage in dieser Arbeit im Vergleich mit anderen publizierten Studien als eher hoch eingestuft

werden muss, da in der hier vorliegenden Arbeit makroskopisch gallig eingefärbtes Sekret in postoperativ einliegenden *Easy-Flow*-Drainagen bereits als Galleleckage gewertet wurde. In den vergleichbaren veröffentlichten Studien von Sakamoto *et al.*, Kajiwara *et al.*, Zheng *et al.* sowie beiden Studien von Zimmitti *et al.* aus dem Jahr 2013 [23, 26, 27, 31, 40] fand zur Beurteilung eines postoperativen Gallecks die Definition der *International Study Group of Liver Surgery* Anwendung [60]. Hierbei wird erst von einer Galleleckage gesprochen, sofern die Bilirubinkonzentration im Sekret der Wunddrainage mindestens der dreifachen Serumkonzentration entspricht oder aber eine radiologische oder operative Intervention bei Biliom oder einer biliären Peritonitis ab dem dritten postoperativen Tag vonnöten ist [60]. Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns dieser Arbeit konnte die oben genannte Einteilung nicht zur Anwendung kommen. Allerdings finden sich in der Literatur auch vielfältige Studien, die auf einer anderen Grundlage das Vorliegen einer Galleleckage definierten. Imamura *et al.* sprachen von einer postoperativen Galleleckage, sofern in der Drainageflüssigkeit eine Bilirubinkonzentration von mehr als 5 mg/dL über mehr als sieben Tage gemessen wurde oder aber in einer abpunktierten intraabdominellen Flüssigkeitsansammlung eine Bilirubinkonzentration von mehr als 5 mg/dL nachgewiesen werden konnte [35]. Ähnlich wie in der hier vorliegenden Arbeit definierten Yamashita *et al.* eine makroskopisch gallig verfärbte Drainageflüssigkeit als postoperative Galleleckage. Allerdings musste die makroskopische Galleleckage über sieben Tage beobachtet werden [36]. Es ist also davon auszugehen, dass die im Vergleich eher im oberen Drittel einzuordnende Inzidenz eines Gallecks in der hier vorliegenden Studie unter anderem auch durch die niederschwellige Detektion begründet werden kann.

Entgegen den Studien von Shehta *et al.* sowie Okumura *et al.* zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit kein signifikanter Anstieg von Galleckagen bei Patienten mit einer Leberzirrhose [43, 44]. Auch Capussotti *et al.* definierten eine Leberzirrhose nicht als einen Risikofaktor für eine Galleleckage [32]. Betrachtet man jedoch die Studien von Capussotti *et al.* wie auch die hier vorliegende Arbeit genauer, zeigt sich, dass Patienten mit Leberzirrhose seltener ausgedehnte Leberresektionen erhielten [32]. Vielmehr wurden bei diesen Patienten vermehrt kleinere atypische Leberresektionen aus wenigen Segmenten durchgeführt. Diese Resektionsverfahren sind in dieser Arbeit, ebenso wie bei Capussotti *et al.* und Tanaka *et al.* mit einem signifikant geringeren Risiko für postoperative Galleckagen vergesellschaftet [32, 61].

In der hier vorliegenden Analyse trat eine Galleleckage bei 21,1 % der Patienten auf, welche mittels CUSA® operiert wurden, wohingegen bei nur 5,9 % der Patienten, bei

welchen der Habib® zum Einsatz kam eine Leckage festgestellt wurde. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dissektionstechnik und einem Galleleck konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Tendenz, dass bei Anwendung des CUSA® mehr Galleleckagen auftraten, könnte unter anderem dadurch erklärt werden, dass die Operationsdauer durch die Nutzung des CUSA® signifikant verlängert war, bzw. dass dieses Dissektionsverfahren vornehmlich bei komplexen atypischen Resektionen zur Anwendung kommt. Ebenso wiesen auch Huang *et al.* eine kürzere Operationsdauer bei Nutzung des Habib® im Vergleich zu dem CUSA® nach. Außerdem stellten sie eine verringerte Rate an Galleleckagen nach Nutzung des Habib® fest [45]. Es zeigte sich, dass der CUSA® in der hier vorliegenden Arbeit signifikant häufiger bei Patienten ohne Leberzirrhose eingesetzt wurde.

In dieser Arbeit zeigte sich, dass Patienten mit der Komplikation einer postoperativen Galleckage signifikant länger hospitalisiert waren. Sie hatten eine mediane Verweildauer im Krankenhaus von 22,5 Tagen. Im Vergleich dazu betrug die Hospitalisationszeit von Patienten ohne Galleleck im Median nur 16 Tage. Diese Beobachtung konnte auch in der Studie von Kajiwara *et al.* aus dem Jahr 2016 gemacht werden, in welcher die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit Galleckage 14 Tage betrug, bei Patienten ohne diese Komplikation nur 11 Tage [27]. Jedoch verlängerte auch die Einlage einer TD den Krankenhausaufenthalt in der vorliegenden Arbeit signifikant. Die Patienten mit TD waren im Median 18 Tage hospitalisiert, im Vergleich zu Patienten ohne TD, welche nach 16 Tagen entlassen werden konnten (siehe Abb. 8). Diese Tatsache wird durch die Beobachtungen in der retrospektiven Analyse von Wills *et al.* zu einer signifikanten Verlängerung der Hospitalisationszeit nach TD-Einlage gestützt [62].

Zum heutigen Zeitpunkt existiert kein anerkannter Standard zur Prävention einer postoperativen Galleckage. Es gibt verschiedene Ansätze, einem Galleleck vorzubeugen. In dieser Studie sollte der Nutzen einer TD diesbezüglich untersucht werden. Durch die Einlage einer TD konnte in dem hier untersuchten Kollektiv die Komplikationsrate für eine postoperative Galleckage nicht signifikant gesenkt werden. Von insgesamt 166 Patienten trat bei 16 Patienten (9,6 %) mit TD, bzw. 18 Patienten (10,8 %) ohne TD eine postoperative Galleckage auf. Allerdings hatten Patienten mit einliegender TD eine signifikant geringere Rate von operativen Revisionen. Somit scheint die TD-Implantation den postoperativen Verlauf positiv zu beeinflussen. Ebenso bleibt unklar, wie viele Galleckagen durch die einliegende TD verhindert worden sind. Jedoch konnte auch die verfeinerte Analyse mit *Matched-Pairs*-Statistik diese Vorteile

nicht klar herausarbeiten. Dem gegenüber steht die Studie von Eurich *et al.*, in welcher sich ein signifikanter Nutzen einer TD zur Prophylaxe einer postoperativen Galleleckage zeigte. Einer der Unterschiede zu dieser Arbeit ist, dass bei Eurich *et al.* keine zusätzlichen extrahepatischen Eingriffe vorgenommen worden sind. Jedoch konnte in der hier vorliegenden Studie auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem zusätzlichen extrahepatischen Eingriff und einer Galleleckage ermittelt werden. Es ließ sich auch nach Exklusion von Patienten, welche einer zusätzlichen extrahepatischen Operation unterzogen wurden, kein statistischer Zusammenhang zwischen Galleleckage sowie der Einlage einer TD nachweisen. Des Weiteren arbeiteten Eurich *et al.* nicht mit einer *Matched-Pairs*-Analyse, die Vergleichsgruppen wurden lediglich durch die Variable der TD definiert [30]. Es kann also eine Heterogenität und ein Bias bezüglich der Operationsdauer innerhalb der Patientengruppen mit und ohne TD vermutet werden. In der hier vorliegenden Arbeit bestätigt sich, dass zwischen einer verlängerten Operationsdauer und dem Auftreten eines postoperativen Gallecks, wie bereits in der Literatur beschrieben, ein signifikanter Zusammenhang besteht.

Beleuchtet man die Studie von Eurich *et al.* genauer, konnte diese nur einen signifikanten Unterschied in dem Auftreten einer postoperativen Galleleckage nach Einlage einer TD bei erweiterten Hemihepatektomien nachweisen [30]. Der direkte Vergleich mit der hier vorliegenden Arbeit ist nicht möglich, da hier alle fünf Patienten, welche sich einer Trisektorektomie unterzogen, bereits einzeitig mit einer TD versorgt worden sind. Somit kann keine Aussage über den Nutzen einer TD im Vergleich zu einer Kohorte von Patienten, welche ohne TD-Einlage operiert wurden, getroffen werden. Unklar bleibt, wie viele Galleleckagen durch die Einlage einer TD verhindert werden konnten. Es ist jedoch zu erwähnen, dass Galleleckagen bei Patienten nach Trisektorektomien sowie zentralen Leberresektionen in der hier vorliegenden Arbeit in allen Fällen konservativ therapiert werden konnten. Somit lässt sich vermuten, dass die TD das Ausmaß einer postoperativen Galleleckage verringern und somit das Risiko für operative Revisionen senken kann.

Postoperative Galleleckagen entstehen unter anderem durch Galleaustritt aus Gallenkanälen, welche die Verbindung zu den zentralen Gallenwegen auf Grund der operativen Maßnahme verloren haben [28, 41]. Bei intakter intrahepatischer arterieller und venöser Vaskularisation des verbliebenen Lebersegments kann die gebildete Galle durch den vom abführenden Gallenwegssystem abgetrennten Gallengang nicht abtransportiert werden und drainiert sich so direkt in die Bauchhöhle [41]. Diese Ursache für eine Leckage ist insbesondere bei atypischen Leberresektionsverfahren, bei welchen

man sich nicht an den Segmenten und somit auch nicht an den Lebergefäßen orientiert, in Erwägung zu ziehen. Dieses Phänomen des *lost bile ducts* kann naturgemäß durch TD-Einlage nicht verhindert, bzw. adressiert werden. Hier kommt je nach Ausmaß der Leckage lediglich eine Revision mit Resektion des vom Gallenwegsystem isolierten Segmentes in Frage. In manchen Fällen, bei gering ausgeprägten Leckagen, kann es unter konservativer Therapie auch zu einer Vernarbung mit Sistieren des Galleaustritts kommen [41]. Auch Kajiwara *et al.* stellten eine erhöhte Inzidenz postoperativer biliärer Leckagen nach atypischen Resektionsverfahren fest [27]. Es konnte in der hier vorliegenden *Matched-Pairs*-Analyse jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Galleleckage und atypischen Leberresektionen nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich eine Tendenz dahingehend, dass bei rein atypischen Resektionsverfahren vermehrt TD eingelegt wurden (siehe Abb. 5). Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass in der Literatur kein klarer Konsens darüber herrscht, ob bestimmte Resektionsarten zu einem Anstieg postoperativer Gallecks führen. Eurich *et al.* ebenso wie Tanaka *et al.* fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lage oder der Größe der Resektionsfläche und einer Galleleckage [30, 33]. In einer multivariaten Analyse von Sakamoto *et al.* wurde jedoch die Art der Leberoperation (Segment-I-Resektion, Segment-IV-Resektion, rechte anteriore Sektorektomie, zentrale Bisegmentektomie) als unabhängiger Risikofaktor für eine postoperative Galleleckage ermittelt [23]. Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass Trisektorektomien und zentrale Leberresektionen signifikant häufiger mit Galleleckagen assoziiert waren. Allerdings konnten Galleleckagen in all diesen Fällen konservativ, das heißt ohne Revisionsoperation, therapiert werden. Wie auch bei Zheng *et al.* vermochte die TD somit den Verlauf einer postoperativen Galleleckage zu begünstigen [40]. Da alle Patienten mit Trisektorektomie in der hier vorliegenden Studie eine TD erhielten, bleibt es spekulativ, ob die Patienten mit postoperativem Galleck ohne TD ebenfalls konservativ hätten therapiert werden können.

Andreatos *et al.* ermittelten in ihrer Studie ebenfalls die Durchführung einer *major hepatectomy*, welche durch die Autoren als Trisektorektomie, linke oder rechte Hemihepatektomie definiert wurde, als Risikofaktor für eine postoperative Galleleckage [24]. Zimmitti *et al.* beschrieben Trisektorektomien sowie die Entfernung des Segmentes I als signifikante Risikofaktoren für ein postoperatives Galleck [31]. Ebenso beschreiben Yamashita *et al.* zentrale Leberresektion als Risikofaktor für eine Galleleckage [36]. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen

der hier vorliegenden Arbeit. Begründet wurde das signifikant häufigere Auftreten einer postoperativen Galleleckage bei zentralen Leberresektionen durch die Exposition von Gallengefäßen der Glisson-Trias an den Resektionsrändern sowie die Nähe zum Leberhilus [36]. Betrachtet man also die in der Literatur als besonders anspruchsvoll geltenden Trisektorektomien sowie die zentralen Leberresektionen, bei welchen das Segment I mit entfernt werden kann [5], zeigte sich in der hier vorliegenden Studie bei oben genannten Eingriffen ebenfalls ein signifikant vermehrtes Auftreten von postoperativen Galleleckagen.

Zheng *et al.* wiesen zwar keine allgemeine Senkung der Galleleckagerate nach Leberresektionen durch die Einlage einer TD nach, jedoch beschrieben sie, dass die Drainagemenge und -dauer durch eine TD signifikant verringert werden konnte [40]. Nicht die postoperative Galleleckage im Allgemeinen, sondern eine über mehr als vier Wochen andauernde Leckage, stellte in der Studie von Wang *et al.* einen signifikanten negativen Prognosefaktor für das postoperative Überleben des Patienten dar [63]. Bei Kajiwara *et al.* betrug die Interventionsrate nach postoperativem Galleleck nur geringe 4 % [27]. Viganò *et al.* gaben eine Galleleckagemenge von mehr als 100 mL an Tag zehn als negativen prognostischen Faktor für ein gelingendes konservatives Management einer postoperativen Galleleckage an. In ihrer Studie mussten sich 23,5 % der Patienten mit biliärer Leckage eines Revisionseingriffs unterziehen [38]. Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein postoperatives Galleleck signifikant häufiger zu Revisionseingriffen führte (Revisionsrate bei Patienten mit postoperativer Galleleckage = 35,3 %), die Mortalität wurde in dieser Studie durch eine Galleleckage jedoch nicht erhöht. Patienten, welche trotz TD eine Galleleckage erlitten, mussten jedoch nur in 12,5 % der Fälle revidiert werden.

Komplikationen nach Einlage einer TD treten in der Literatur mit einer relativen Häufigkeit von 2,5 – 10,5 % auf [30, 64, 65]. Sofern die TD noch *in situ* liegt, werden Störungen des Elektrolythaushalts, aufsteigende Infektionen, Lageveränderungen der TD sowie Galleleckagen trotz einliegender Drainage in der Literatur beschrieben [62]. Eine weitere mit einer TD assoziierte Komplikation ist die Galleleckage nach Entfernung der Drainage. Ein Galleleck nach Zug der TD kann durch eine unzureichende Ausbildung eines fibrösen biliokutanen Fistelgangs um den Drainageschlauch oder durch Verletzung dieses Fistelgangs beim Zug der Drainage entstehen. Außerdem können technische Fehler beim Einbringen und Befestigen der TD ursächlich für eine Galleleckage nach Entfernung der TD sein [65]. Die Therapie des biliären Lecks kann in einer intraoperativen Spülung des Abdomens und anschließender erneuter Einlage einer TD

oder eines subphrenischen Spülkatheters erfolgen [65]. Des Weiteren sollte beachtet werden, dass sich der durch die TD gebildete fibröse bilikutane Fistelgang nur zeitverzögert verschließen kann und dieser prolongierte Verlauf ebenfalls als Komplikation zu werten ist [62]. In dieser Arbeit traten mit der TD assoziierte Komplikationen in 7 von 83 Fällen (8,4 %) auf. Hierbei handelte es sich jeweils um Galleleckagen aus der TD-Insertionsstelle. Nur in 2 der 7 Fälle war eine operative Revision notwendig.

Es besteht in der aktuellen Literatur keine Einigkeit darüber, wie lange eine TD einliegen sollte. In einem *Case-based review* von Ahemd et Diggory aus dem Jahr 2013 wurde eine Einliegedauer von mindestens 21 Tagen zur Reduktion einer Galleleckage nach Entfernung der TD empfohlen [51]. In der hier vorliegenden *Matched-Pairs-Analyse* betrug die mediane TD-Einliegedauer 12 Tage mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 67 Tagen. Eine mögliche Ursache für den fehlenden prophylaktischen Nutzen der TD in der hier vorliegenden Arbeit könnte demnach die nicht ausreichende Einliegedauer sein. Allerdings wurden die TD einen Tag vor Entfernung abgeklemmt und die Extraktion nur bei unverändert seröser Qualität des *Easy-Flow-Drainagesekretes* durchgeführt. In der hier vorliegenden Arbeit war bei keinem Patienten nach der Entfernung der TD eine operative Therapie einer Galleleckage notwendig. Dennoch könnte ein längeres Belassen der TD zur Vermeidung auch geringer biliärer Leckagemengen nach TD-Explantation in Erwägung gezogen werden.

11 Ausblick

Die hier vorliegende Arbeit zeigt bereits erste Ansätze dahingehend, dass die TD für bestimmte Patientengruppen einen protektiven bzw. die Genesung beschleunigenden Effekt nach Leberresektionen darstellt. Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven, insbesondere der Eingriffs-spezifischen Subgruppen, in welchen in dieser Studie nur wenige Patienten zugehörig waren, könnte weitere Erkenntnisse bezüglich des prophylaktischen Nutzens einer TD zur Vermeidung von postoperativen Galleleckagen nach Leberresektionen bringen. Hierzu wären ggf. auch multizentrische Studien in Erwägung zu ziehen.

12 Schlussfolgerungen

Wie mehrfach in Veröffentlichungen beschrieben, stellte auch in dieser Studie die Operationsdauer einen Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Galleleckage nach Leberteilresektionen dar. Somit ist davon auszugehen, dass der Ansatz dieser Arbeit, ein *Matched-Pairs*-Studiendesign mit der Gruppierungsvariablen der Operationsdauer zu verwenden, durch Homogenisierung der Patientenkollektive mit und ohne TD, zur besseren Vergleichbarkeit und Reduktion des statistischen Bias beigetragen hat. Ein derartiges Studiendesign ist in der Literatur im Hinblick auf die TD-Einlage noch nicht publiziert worden.

Die hier vorliegende Arbeit konnte den Nutzen einer TD zur Prophylaxe einer postoperativen Galleleckage nach Leberteilresektionen zwar nicht nachweisen, allerdings zeigte sich, dass Patienten mit TD eine signifikant niedrigere Revisionsrate aufwiesen, als das Gesamtkollektiv. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der aktuellen Literatur. Somit erscheint die TD ein wirkungsvolles Mittel zu sein, um die postoperativen Verläufe günstig zu beeinflussen. Andererseits verlängerte sich die Hospitalisierungszeit durch die Einlage einer TD, wobei der Median bei 18 Tagen lag im Vergleich zu 16 Tagen bei Patienten ohne TD. Bei komplexeren Operationen mit erhöhtem Risiko für postoperative Galleleckagen wie Trisektorektomien oder zentralen Leberresektionen stellt die TD ein wirkungsvolles Verfahren dar, um die postoperativen Verläufe günstig zu beeinflussen. Ein genereller Vorteil der TD bei Leberresektionen konnte jedoch nicht gezeigt werden. Dies steht möglicherweise auch im Zusammenhang mit direkt TD-assoziierten Komplikationen. Im Zusammenhang mit der TD-Implantation kam es bei 8,4 % der Patienten zu TD-assoziierten Leckagen. Wie in der Literatur beschrieben, könnte ein möglicher Optimierungsansatz hierzu in einem längeren Belassen der TD im *Situs* bestehen.

Um bei fortbestehender uneinheitlicher Datenlage den Stellenwert bzw. Nutzen einer TD im Rahmen von Leberresektionen noch tiefergehend im *Matched-Pairs*-Design zu analysieren, sollten weitere Untersuchungen an größeren, ggf. multizentrischen Patientenkollektiven in Erwägung gezogen werden. Größere Kollektive würden es ermöglichen, das *Matching* der Patienten nicht nur auf die Operationsdauer, sondern auch auf den spezifischen leberchirurgischen Eingriff zu beziehen. Dies würde eine weiter verbesserte Vergleichbarkeit der Studienkollektive begünstigen. Des Weiteren sollte eine einheitliche und Untersucher-unabhängige Definition der postoperativen Galleleckage verwendet werden, um die Ergebnisse besser objektivieren zu können.

Literaturverzeichnis

1. Aumüller, G. u. a. (Hrsg.), *Anatomie*. 3. aktualisierte Auflage, 2014, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, p. 734-743.
2. Kirsch, J., *Taschenlehrbuch Anatomie*, 2011, Stuttgart: Thieme, p. 388-400.
3. Henne-Bruns, D. (Hrsg.), *Chirurgie*. 4. aktualisierte Auflage. 2012, Stuttgart: Thieme, p. 460-480.
4. Vaupel, P., Schaible, H.-G., Mutschler, E., *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2015, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, p. 427-435.
5. Birth, M., Ittel, T. H., Pereira, P. L., *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. 2010, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p. 157-165.
6. Sutherland, F. and J. Harris, *Claude couinaud: A passion for the liver*. Archives of Surgery, 2002. 137(11): p. 1305-1310.
7. Couinaud, C., *Le foie; études anatomiques et chirurgicales*. 1957, Paris: Masson.
8. Castaing, D., Azoulay, D., Adam, R., *Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie*. 1. Auflage, 2007, München: Elsevier, p. 82-95.
9. Adamek, H. E., Lauenstein, T. C. (Hrsg.), *MRT in der Gastroenterologie MRT und bildgebende Differenzialdiagnose*. 2010, Stuttgart u.a.: Thieme, p. 51.
10. Association, T.C.o.t.I.H.-P.-B., *The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections HPB* : The Official Journal of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, 2000. 2(3): p. 333-339.
11. Scheele, J., *Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen*. Der Chirurg, 2001. 72(2): p. 113-124.
12. Liehn, M., Lengersdorf, B., Steinmüller, L., Döhler, R. (Hrsg.), *OP-Handbuch: Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf* 6. aktualisierte und erweiterte Auflage, 2016, Berlin: Springer, p. 90-93.
13. Korenkov, M., Germer, C.-T., Lang, H. (Hrsg.), *Viszeralchirurgische Operationen und technische Varianten Ösophagus - Leber - Pankreas - Endokrine Chirurgie - Metabolische Chirurgie*. 2021, Berlin, Heidelberg: Springer, p 281-286.
1. Aumüller, G.u.a., *Anatomie*. 3. aktualisierte Auflage ed, ed. G. Aumüller. 2014, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 734-743.
2. Kirsch, J., *Taschenlehrbuch Anatomie*, ed. e.a. Joachim Kirsch. 2011, Stuttgart: Thieme. 1040.
3. Henne-Bruns, D., *Chirurgie*. 4., aktualisierte Auflage ed, ed. D. Henne-Bruns and E. Barth. 2012, Stuttgart: Thieme. 1297.
4. Vaupel, P., *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed, ed. P. Vaupel, H.-G. Schaible, and E. Mutschler. 2015, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 1047.
5. M. Birth, P.H., *Hepatobiliäre und Pankreastumoren* ed. M.B.T.H.I.P.-L. Pereira. 2010, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 493.
6. Sutherland, F. and J. Harris, *Claude couinaud: A passion for the liver*. Archives of Surgery, 2002. 137(11): p. 1305-1310.
7. Couinaud, C., *Le foie; études anatomiques et chirurgicales*. 1957, Paris: Masson.
8. Castaing, D., *Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie*. 1. Auflage ed, ed. D. Castaing, D. Azoulay, and R. Adam. 2007, München: Elsevier, Urban & Fischer. 220.
9. Adamek, H.E., *MRT in der Gastroenterologie MRT und bildgebende Differenzialdiagnose*, ed. H.E. Adamek. 2010, Stuttgart u.a.: Thieme.
10. Association, T.C.o.t.I.H.-P.-B., *The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections HPB* : The Official Journal of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, 2000. 2(3): p. 333-339.

11. Scheele, J., *Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen*. Der Chirurg, 2001. 72(2): p. 113-124.
12. Liehn, M., *OP-Handbuch : Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf 6.*, aktualisierte und erweiterte Auflage ed, ed. M. Liehn, et al. 2016, Berlin: Springer. 786.
13. Korenkov, M., *Viszeralchirurgische Operationen und technische Varianten Ösophagus - Leber - Pankreas - Endokrine Chirurgie - Metabolische Chirurgie*. 1st ed. 2021 ed, ed. M. Korenkov, C.-T. Germer, and H. Lang. 2021, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg Imprint: Springer.
14. Neuhaus, P. and G. Blumhardt, *Atypische und Segmentresektionen der Leber*. Der Chirurg, 1990. 61(10): p. 685-691.
15. Poon, R.T.P., *Current techniques of liver transection*. HPB, 2007. 9(3): p. 166-173.
16. Lin, T.Y., *A simplified technique for hepatic resection: the crush method*. Ann Surg, 1974. 180(3): p. 285-90.
17. Takayama, T., et al., *Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver*. Archives of Surgery, 2001. 136(8): p. 922-928.
18. Ayav, A., et al., *Liver resection with a new multiprobe bipolar radiofrequency device*. Archives of Surgery, 2008. 143(4): p. 396-401; discussion 401.
19. Kleinert, R., et al., *Radiomorphology of the Habib sealer-induced resection plane during long-time followup: a longitudinal single center experience after 64 radiofrequency-assisted liver resections*. HPB Surg, 2010. 2010: p. 403097.
20. Weber, J.C., et al., *New technique for liver resection using heat coagulative necrosis*. Annals of surgery, 2002. 236(5): p. 560-563.
21. Ayav, A., L.R. Jiao, and N.A. Habib, *Bloodless Liver Resection Using Radiofrequency Energy*. Digestive Surgery, 2007. 24(4): p. 314-317.
22. Arend, J., et al., *Gallenleakage nach Leberresektion*. Der Chirurg, 2015. 86(2): p. 132-138.
23. Sakamoto, K., et al., *Risk Factors and Managements of Bile Leakage After Hepatectomy*. World J Surg, 2016. 40(1): p. 182-9.
24. Andreatos, N., et al., *Albumin-Bilirubin Score: Predicting Short-Term Outcomes Including Bile Leak and Post-hepatectomy Liver Failure Following Hepatic Resection*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2016: p. 1-11.
25. Bhattacharjya, S., et al., *Outcome of early endoscopic biliary drainage in the management of bile leaks after hepatic resection*. Gastrointest Endosc, 2003. 57(4): p. 526-30.
26. Zimmitti, G., et al., *Systematic use of an intraoperative air leak test at the time of major liver resection reduces the rate of postoperative biliary complications*. J Am Coll Surg, 2013. 217(6): p. 1028-37.
27. Kajiwara, T., et al., *Clinical score to predict the risk of bile leakage after liver resection*. BMC Surg, 2016. 16(1): p. 30.
28. Nagano, Y., et al., *Risk Factors and Management of Bile Leakage after Hepatic Resection*. World Journal of Surgery, 2003. 27(6): p. 695-698.
29. Erdogan, D., et al., *Incidence and Management of Bile Leakage after Partial Liver Resection*. Digestive Surgery, 2008. 25(1): p. 60-66.
30. Eurich, D., et al., *T-drain reduces the incidence of biliary leakage after liver resection*. Updates Surg, 2016. 68(4): p. 369-376.
31. Zimmitti, G., et al., *Greater Complexity of Liver Surgery is Not Associated with an Increased Incidence of Liver-Related Complications Except for Bile Leak: An Experience with 2,628 Consecutive Resections*. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 2013. 17(1): p. 10.1007/s11605-012-2000-9.
32. Capussotti, L., et al., *Bile leakage and liver resection: Where is the risk?* Archives of Surgery, 2006. 141(7): p. 690-694.

33. Tanaka, S., et al., *Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors*. J Am Coll Surg, 2002. 195(4): p. 484-9.
34. Jarnagin, W.R., et al., *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg, 2002. 236(4): p. 397-406; discussion 406-7.
35. Imamura, H., et al., *One Thousand Fifty-Six Hepatectomies Without Mortality in 8 Years*. Archives of Surgery, 2003. 138(11): p. 1198-1206.
36. Yamashita, Y.-i., et al., *Bile Leakage After Hepatic Resection*. Annals of Surgery, 2001. 233(1): p. 45-50.
37. Lo, C., et al., *Biliary complications after hepatic resection: Risk factors, management, and outcome*. Archives of Surgery, 1998. 133(2): p. 156-161.
38. Viganò, L., et al., *Bile leak after hepatectomy: predictive factors of spontaneous healing*. Am J Surg, 2008. 196(2): p. 195-200.
39. Lam, C.M., et al., *Biliary complications during liver resection*. World J Surg, 2001. 25(10): p. 1273-6.
40. Zheng, S.M., et al., *Risk factors, treatment and impact on outcomes of bile leakage after hemihepatectomy*. ANZ J Surg, 2017. 87(7-8): p. E26-e31.
41. Honoré, C., et al., *Management of excluded segmental bile duct leakage following liver resection*. HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2009. 11(4): p. 364-369.
42. Liu, Z., et al., *Randomized controlled trial of the intraoperative bile leakage test in preventing bile leakage after hepatic resection*. Dig Surg, 2012. 29(6): p. 510-5.
43. Okumura, K., et al., *Risk factors of bile leakage after hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. Hepatogastroenterology, 2013. 60(127): p. 1717-9.
44. Shehta, A., et al., *Bile Leakage After Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma: Does It Impact the Short- and Long-term Outcomes?* J Gastrointest Surg, 2022. 26(10): p. 2070-2081.
45. Huang, K.W., et al., *Impact of cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) and bipolar radiofrequency device (Habib-4X) based hepatectomy for hepatocellular carcinoma on tumour recurrence and disease-free survival*. Oncotarget, 2017. 8(55): p. 93644-93654.
46. Yanaga, K., et al., *Intraperitoneal septic complications after hepatectomy*. Ann Surg, 1986. 203(2): p. 148-52.
47. Andersson, R., K.G. Tranberg, and S. Bengmark, *Roles of bile and bacteria in biliary peritonitis*. Br J Surg, 1990. 77(1): p. 36-9.
48. Hoekstra, L.T., et al., *Posthepatectomy bile leakage: how to manage*. Dig Surg, 2012. 29(1): p. 48-53.
49. Bruns, C.J., *Komplikationen in der Leberchirurgie*. Der Chirurg, 2015. 86(2): p. 112-113.
50. Domínguez Fernández, E. and S. Post, *Abdominelle Drainagen*. Der Chirurg, 2003. 74(2): p. 91-98.
51. Ahmed, M. and R.T. Diggory, *Case-based review: bile peritonitis after T-tube removal*. Annals of The Royal College of Surgeons of England, 2013. 95(6): p. 383-385.
52. Vauthey, J.N., et al., *Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified?* Ann Surg, 2004. 239(5): p. 722-30; discussion 730-2.
53. Deeb, A.A., M. Ardelt, and U. Settmacher, *Auswirkung von Komplikationen nach Leberresektionen*. Der Chirurg, 2019. 90(3): p. 241-241.
54. Kondo, K., et al., *Hepatic resection is justified for elderly patients with hepatocellular carcinoma*. World J Surg, 2008. 32(10): p. 2223-9.
55. Cho, S.W., et al., *Safety of liver resection in the elderly: how important is age?* Ann Surg Oncol, 2011. 18(4): p. 1088-95.

56. Menon, K.V., et al., *Outcomes after Major Hepatectomy in Elderly Patients*. Journal of the American College of Surgeons, 2006. 203(5): p. 677-683.
57. Fu, B., et al., *Comparison of survival and post-operation outcomes for minimally invasive versus open hepatectomy in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of case-matched studies*. Front Oncol, 2022. 12: p. 1021804.
58. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. British Journal of Surgery, 1973. 60(8): p. 646-649.
59. Sadamori, H., et al., *Intractable bile leakage after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 359 recent cases*. Dig Surg, 2012. 29(2): p. 149-56.
60. Koch, M., et al., *Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery*. Surgery, 2011. 149(5): p. 680-8.
61. Tanaka, K., et al., *The effectiveness and appropriate management of abdominal drains in patients undergoing elective liver resection: a retrospective analysis and prospective case series*. Surg Today, 2013. 43(4): p. 372-80.
62. Wills, V.L., et al., *Complications of biliary T-tubes after choledochotomy*. ANZ Journal of Surgery, 2002. 72(3): p. 177-180.
63. Wang, J., et al., *The impact of bile leakage on long-term prognosis in primary liver cancers after hepatectomy: A propensity-score-matched study*. Asian J Surg, 2020. 43(5): p. 603-612.
64. Li, S.-Q., et al., *Bile leakage after hepatectomy for hepatolithiasis: Risk factors and management*. Surgery, 2007. 141(3): p. 340-345.
65. Maghsoudi, H., A. Garadaghi, and G.A. Jafary, *Biliary peritonitis requiring reoperation after removal of T-tubes from the common bile duct*. Am J Surg, 2005. 190(3): p. 430-3.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Lebersegmente nach C. Couinaud [7]	3
Tabelle 2: Terminologie der Leberanatomie und der Leberresektionen der <i>International Hepato-Pancreato-Biliary Association</i> , Brisbane 2000 [10].....	5
Tabelle 3: Häufigkeiten einer postoperativen Galleleckage nach Leberoperationen in der Literatur [24-30, 33-35].....	10
Tabelle 4: Patienten gruppiert nach der OP-Dauer, N = 166.....	16
Tabelle 5: Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	19
Tabelle 6: Operationsverfahren und ihre Häufigkeiten, N = 166	21
Tabelle 7: Galleleckagen in Abhängigkeit von der Technik der Leberdissektion	22
Tabelle 8: TD-Einlage in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren.....	24
Tabelle 9: TD-Einlage in Abhängigkeit von einer Leberzirrhose	25
Tabelle 10: Galleleckage in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren.....	27
Tabelle 11: Operationsdauer in Abhängigkeit von dem Leberresektionsverfahren	34
Tabelle 12: Ursachen für Revisionseingriffe und ihre Häufigkeiten. Berücksichtigung fand die Möglichkeit einer Kombination aus mehreren Ursachen für den Revisionseingriff.....	36

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die Lebersegmente nach Couinaud (MRT in der Gastroenterologie, Adamek/Henning, Seite 51 [9]).....	3
Abb. 2: Einliegedauer TD in Tagen.....	23
Abb. 3: Deskriptive Statistik, Krankenhausaufenthaltsdauer in Abhängigkeit einer Galleleckage	25
Abb. 4: Auftreten einer postoperativen Galleleckage in Abhängigkeit von der Art der Leberresektion	30
Abb. 5: Aufstellung der Anzahl eingelegter TD bei rein atypischen oder rein anatomischen Resektionsverfahren	31
Abb. 6: Anzahl atypischer und anatomischer Leberteileresektionen je nach Operationsdauer-Gruppierung.....	32
Abb. 7: Operationsdauer in Abhängigkeit von der Art der Leberresektion.....	33
Abb. 8: Hospitalisationszeit in Anhängigkeit von den Variablen TD und Galleleckage .	37

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Alexander Rehders für die freundliche Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit bedanken. Ich danke dir, Alexander, für die intensive und langjährige Betreuung dieser Arbeit, die konstruktive Kritik, die hilfreichen Anmerkungen und die fortwährende Unterstützung bei der Erstellung dieser Schrift.

Des Weiteren gebührt meiner Familie mein Dank. Ich danke meinem Vater Dr. med. dent. Georg Stoev dafür, dass er mich immer motivierte, das Vorhaben „Promotion“ nicht aufzugeben. Ich danke meiner Mutter Gudrun Hoffmann, meiner Schwester Jenny Stoev, meinem Schwager Dr. rer. nat. Martin Stoev, meiner Tante Nicole Junkermann und meiner Freundin Mirja Görlach für das aufmerksame Lesen dieser Schrift und die hilfreichen Kommentare und Anmerkungen zur Optimierung. Ich danke euch auch speziell dafür, dass ihr in der letzten Phase der Erstellung dieser Arbeit an mich geglaubt und mich motiviert habt. Mein Dank gilt hier vor allem meiner Großmutter, Mutter und Schwester, die mich mit kleinen Aufmerksamkeiten, Karten und Anrufen durch die letzten anstrengenden Wochen gebracht haben.

Mein größter Dank gebührt meiner Mutter. Deine bedingungslose Liebe und Unterstützung bedeuten mir die Welt. Dein Vertrauen in mich hat mich durchs Leben getragen und bis hier kommen lassen. Ich danke dir von Herzen!

Katharina Stoev