

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Einfluss von Narkosetiefe und Narkosedauer auf postoperative Komplikationen
bei leberchirurgischen Eingriffen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anna Noack
Aus Troisdorf

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

07. März 2024

Für meine Familie, die mir in jeder Lebenslage ein Anker ist.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	- 6 -
Tabellenverzeichnis	- 7 -
1 Einleitung	- 8 -
2 Zielsetzung.....	- 10 -
3 Literaturdiskussion	- 11 -
3.1 Historie der Narkose	- 11 -
3.1.1 Narkosestadien bei Äthertropfnarkose – Guedel-Schema.....	- 12 -
3.2 Narkoseverfahren	- 13 -
3.2.1 Inhalationsnarkose.....	- 16 -
3.2.2 Der MAC-Wert	- 18 -
3.2.3 „Triple-low“.....	- 21 -
3.2.4 Der BIS-Wert	- 22 -
3.2.5 Vegetative Parameter	- 23 -
3.2.6 Narkosetiefe und perioperative Hypotonie	- 24 -
3.2.7 Pharmakotherapie	- 25 -
3.3 Indikation zur Leberteilresektion	- 26 -
3.3.1 Operationstechnik.....	- 27 -
3.4 Präoperativer Zustand	- 29 -
3.4.1 ASA-Score.....	- 29 -
3.5 Postoperative Komplikationen bei leberchirurgischen Eingriffen	- 30 -
3.5.1 Der Clavien-Dindo-Score	- 31 -
4 Material und Methoden	- 35 -
4.1 Studienkonzept.....	- 35 -
4.2 Datenerhebung.....	- 35 -
4.2.1 Ausschlusskriterien.....	- 36 -
4.3 Definitionen.....	- 36 -
4.3.1 Dindo Clavien	- 36 -
4.3.2 MAC-Wert.....	- 37 -

4.3.3	Dringlichkeit des operativen Eingriffes	- 37 -
4.3.4	BMI	- 37 -
4.3.5	OPS Codes.....	- 38 -
4.4	Datenerfassung, Datenauswertung.....	- 38 -
4.4.1	Präoperative Parameter.....	- 38 -
4.4.2	Operations- und Anästhesiezeiten	- 39 -
4.4.3	Anästhesieeinleitung.....	- 39 -
4.4.4	Narkosetiefe	- 39 -
4.4.4.1	MAC-Werte	- 39 -
4.4.4.2	BIS-Monitoring	- 40 -
4.4.5	Blutdruckparameter	- 41 -
4.4.6	Blutdruckregulierende Medikamente intraoperativ	- 42 -
4.4.7	BGA (Blutgasanalyse)	- 42 -
4.4.8	Postoperative Outcome Parameter.....	- 42 -
4.5	Statistische Analyse.....	- 43 -
5	Ergebnisse	- 44 -
5.1	Patientenkollektiv.....	- 44 -
5.1.1	ASA-Score.....	- 47 -
5.1.2	Endpunkt - Clavien Dindo	- 48 -
5.2	Operations- und Anästhesieparameter	- 49 -
5.2.1	Anästhesie- und Operationsdauer	- 50 -
5.2.2	Operationstechnik.....	- 52 -
5.2.3	Anästhesieart.....	- 53 -
5.2.4	Intraoperative Messwerte.....	- 53 -
5.2.4.1	Hypotoniephasen.....	- 54 -
5.2.4.2	MAC-Wert.....	- 55 -
5.2.4.3	BIS-Wert.....	- 56 -
5.3	Zusätzliche Endpunkte	- 57 -
5.3.1	Endpunkt - Mortalität.....	- 58 -
5.3.2	Endpunkt – Intensivmedizinische Behandlungsdauer	- 60 -

5.3.3	Endpunkt - Postoperative Verweildauer	- 62 -
6	Diskussion.....	- 64 -
6.1	Hauptergebnis	- 64 -
6.2	Methodik.....	- 64 -
6.2.1	Patientenkollektiv.....	- 66 -
6.2.2	Erfassung postoperativer Komplikationen.....	- 67 -
6.3	Ergebnisdiskussion.....	- 69 -
6.3.1	Einfluss der Narkosetiefe auf das postoperative Outcome.....	- 69 -
6.3.1.1	MAC- Wert.....	- 69 -
6.3.1.2	BIS-Wert.....	- 71 -
6.3.1.3	Intraoperative Hypotonie	- 73 -
6.3.2	Einfluss der Narkosedauer auf das postoperative Outcome.....	- 74 -
6.3.3	Einfluss der präoperativen ASA-Klassifizierung auf das postoperative Outcome - 74 -	
6.4	Limitationen	- 76 -
7	Zusammenfassung.....	- 77 -
8	Literaturverzeichnis	- 79 -

Im Interesse der Lesbarkeit wird im Folgenden auf geschlechtsbezogene Formulierungen verzichtet. Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind immer alle Geschlechter gemeint, auch wenn explizit nur Eines angesprochen wird.

Abkürzungsverzeichnis

AE "adverse events" - häufig auftretende Komplikationen
ASA American Society of Anesthesiologists Klassifikation
BGA Blutgasanalyse, Blutgasanalyse
CCC cholangiozelluläres Karzinom
COPD Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
HCC hepatozelluläres Karzinom
HZV Herzzeitvolumen
i.v. intravenös
KI Konfidenzintervall
MAO Monoaminoxidase-Hemmer
MAP Mittlerer arterieller Blutdruck
min Minuten
OPS Operationen- und Prozedurenschlüssel
PACU Post-Anästhesie-Versorgungseinheit
PRST-Score P=pressure, R=heart rate, S=sweating, T=tear production
PTBS posttraumatische Belastungsstörung
RR Blutdruck (Riva-Rocci)
 r_s Rangkorrelationskoeffizient
SAP Systolischer arterieller Blutdruck
SD Standardabweichung
SOP Standard Operating Procedure
TIVA totale intravenöse Anästhesie
Triple Low niedriger BIS, MAC und MAP

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Äthernarkose im Massachusetts Hospital Boston, 16.10.1846 (22).....	- 12 -
Abbildung 2: Anästhesieverfahren [nach (26)]	- 14 -
Abbildung 3: Anflutungskinetik von volatilen Anästhetika (33).....	- 17 -
Abbildung 4: Sevofluran und Desfluran MAC (12).....	- 20 -
Abbildung 5: Unterteilung der Leber in Segmente (72).....	- 28 -
Abbildung 6: Anzahl der Zitierungen des Clavien-Dindo-Scores in wissenschaftlichen Arbeiten pro Jahr (88).....	- 33 -
Abbildung 7: Sevofluran und Desfluran MAC (12).....	- 40 -
Abbildung 8: Narkosetiefe – BIS-Wert [nach (96)].....	- 41 -
Abbildung 9: Abbildung 3: Consort-Flow-Diagramm mit Ausschlusskriterien.....	- 45 -
Abbildung 10: Anästhesiedauer im Gruppenvergleich (CD 0 / CD >0)	- 51 -
Abbildung 11: Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei steigender Anästhesiedauer.....	- 52 -
Abbildung 12: Verteilung der Operationsart in Gruppe CD 0/CD >0.....	- 53 -
Abbildung 13: Hypotoniephasen im Gruppenvergleich.....	- 55 -
Abbildung 14: MAC-Werte in Gruppen CD0/ CD>0.....	- 56 -
Abbildung 15: Kumulierte Dauer mit BIS-Werten <40 in den Gruppen CD0/CD >0	- 57 -
Abbildung 16: Boxplot Anästhesiedauer und postoperative Mortalität.....	- 59 -
Abbildung 17: Punktediagramm Anästhesiedauer und postoperative Mortalität	- 60 -
Abbildung 18: Linearer Zusammenhang der postoperativen Verweildauer und der Anästhesiedauer (min).....	- 63 -
Abbildung 19: Linearer Zusammenhang der postoperativen Verweildauer und dem Patientenalter	- 63 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von Sevofluran und Desfluran (33)	- 17 -
Tabelle 2: MAC-Werte Sevofluran und Desfluran (31, 40)	- 19 -
Tabelle 3: PRST-Score (60)	- 24 -
Tabelle 4: ASA-Risikoklassifikation [nach (81)]	- 30 -
Tabelle 5: Klassifikation chirurgischer Komplikationen (86)	- 31 -
Tabelle 6: Beispielklassifikation eines intraabdominellen Abszesses (89)	- 33 -
Tabelle 7: Classification of surgical complications (89)	- 36 -
Tabelle 8: Dringlichkeit eines operativen Eingriffes [nach (91)]	- 37 -
Tabelle 9: BMI-Grenzwerte (92)	- 38 -
Tabelle 10: Epidemiologische Merkmale der Gruppe mit sowie ohne postoperative Komplikationen	- 46 -
Tabelle 11: Verteilung der ASA-Klassifizierungen	- 47 -
Tabelle 12: Clavien-Dindo Verteilungsmuster nach Organsystemen	- 48 -
Tabelle 13: Übersicht intraoperativer Operations- und Anästhesieparameter	- 50 -
Tabelle 14: Narkosetiefeparameter	- 53 -
Tabelle 15: Studienpopulation mit BIS-Überwachung	- 56 -
Tabelle 16: Postoperative Daten zur Bewertung des Outcomes. Alle Modelle sind an Geschlecht und Alter adjustiert.	- 57 -
Tabelle 17: Logistische Regressionsanalyse - Endpunkt Mortalität.	- 58 -
Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse – Endpunkt Verweildauer auf der Intensivstation	- 60 -
Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse – Endpunkt postoperative Verweildauer	- 62 -

1 Einleitung

Die Leberteilresektion hat einen großen Stellenwert in der Behandlung lebereigener Tumore und Lebermetastasen. Mit 905.677 neu aufgetretenen Lebertumoren weltweit im Jahre 2020 und damit 4,7 % der insgesamt neu aufgetretenen Tumorerkrankungen aller Organsysteme erlangt die Therapie immer mehr an Relevanz. Noch nicht eingeschlossen sind dabei Lebermetastasen (1). Die primäre Therapieoption bei lebereigenen Tumoren und Metastasen ist die Leberteilresektion, sofern der Zustand des Patienten einen chirurgischen Eingriff zulässt (2, 3). Baum et al. veröffentlichten 2019 eine Studie, in der die Sterblichkeit bei leberchirurgischen Eingriffen in Deutschland bei 7,7 % und die Komplikationsrate bei 24,3 % lag (4). Hinsichtlich präoperativer patientenindividueller Faktoren und den Auswirkungen dieser auf Komplikations- und Mortalitätsraten bei Leberoperationen verdeutlichten Deeb et al., dass Patienten mit einer American Society of Anesthesiologists Klassifikation (ASA) IV–V ein doppelt so hohes Risiko für intensivmedizinisch betreuungswürdige Komplikationen hatten (5). Leberteilresektionen werden immer unter einer allumfassenden anästhesiologischen Überwachung durchgeführt. Die Anästhesie wird nach abteilungsinternen standard operating procedures (SOP) durchgeführt. Ausschlaggebend für die anästhesiologische Therapie sind weiterhin Vorerkrankungen, Alter, mögliche Allergien und Unverträglichkeiten der Patienten. Eine adäquate Narkosetiefe zeichnet sich als ein Zustand temporärer und reversibler Ausschaltung des Bewusstseins (Hypnose), fehlendem Schmerzempfinden (Analgesie) und fehlender vegetativer und muskulärer Reaktionen (Reflexdämpfung, Muskelrelaxation) aus. Um die Narkosetiefe einschätzen zu können, werden unter anderem vegetative Parameter, wie Blutdruck und Herzfrequenz überwacht. Perioperative Hypotonie und Bradykardie können Anzeichen einer zu tiefen Narkose sein, während in Kombination mit chirurgischer Manipulation auftretende Hypertonie und Tachykardie Auswirkungen einer zu flachen Narkose darstellen können. Perioperative Hypotoniephasen sind mit einer erhöhten postoperativen Organdysfunktion verknüpft (6). Die Beobachtung klinischer vegetativer Zeichen ist jedoch sehr subjektiv und nicht ausreichend verlässlich, da autonome Reaktionen durch Medikamenteneinwirkung (Antihypertensiva, Parasympatholytika etc.), die Schmerzantwort durch Opiode, somatische Reflexe und Patientenbewegungen durch Muskelrelaxation und Kombinationsnarkosen mit Leitungsanästhesien beeinträchtigt werden. Zudem scheinen klinische Zeichen wie Blutdruck- oder Herzfrequenzsteigerung, vermehrtes Schwitzen, vermehrte Tränenproduktion und reflektorische Bewegungen bei schmerzhaften Manipulationen eher mit einer unzureichenden intraoperativen Analgesie assoziiert zu sein. Eine inadäquate Narkosetiefe bis hin zur intraoperativen Wachheit können auch ohne klinisch detektierbare Veränderungen auftreten (7).

Die Etablierung eines neurophysiologischen Monitorings, durch Überwachung eines EEG-

Index wie zum Beispiel Narcotrend (NI)- oder Bispektralindex (BIS), sowie die Erfassung der minimalen alveolären Konzentration (MAC) beziehungsweise der endtidalen Anästhetikakonzentration (ETAC) ermöglichen eine objektive Beurteilung der Hypnosetiefe. Diese geben dem Anästhesisten, in Kombination mit den vegetativen Reaktionen der Patienten, eine präzisere Entscheidungsgrundlage bei der Dosierung von Hypnotika und Anästhetika und der Vermeidung einer inadäquaten intraoperativen Narkosetiefe (8, 9). BIS-Werte zwischen 40 und 60 werden intraoperativ als adäquat angesehen (10), während niedrigere BIS Werte mit postoperativer kognitiver Dysfunktion assoziiert sind (11). Die MAC dient als altersabhängiger Surrogatparameter für die Potenz eines Inhalationsanästhetikums. Bei einem MAC-Wert von 1 reagieren 50 % der Patienten nicht mehr auf einen schmerzhaften Stimulus. Allgemein gilt: je niedriger die ETAC bei einem MAC-Wert von 1 ist, desto größer ist die Potenz des Anästhetikums. Die MAC ist von mehreren patientenspezifischen Faktoren abhängig. Erniedrigte Werte können bei älteren Patienten, Schwangerschaft, Hypothyreose, Hypothermie oder Anämie auftreten. Dagegen kann Fieber, die Anwendung bei Säuglingen und Substanzen wie MAO (Monoaminoxidase-Hemmer), Alkoholabusus oder Drogenkonsum zu erhöhten MAC-Werten führen. Durch additiven Einsatz analgetisch wirksamer Substanzen wie Lachgas oder Opioide kann die MAC weiter gesenkt werden (12),(13).

Eine zu flache Narkose kann zu intraoperativen Wachheitszuständen führen. Diese entstehen bei fehlender Ausschaltung des Bewusstseins. Intraoperative Wachheit mit explizitem Erinnerungsvermögen (Awareness) kann zu akuten postoperativen Belastungsreaktionen bis hin zu einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) führen (14). Die Inzidenz von Awareness lässt sich durch Überwachung von BIS, MAC und ETAC senken (15).

Nahe am Konzept der multiparametrischen Definition von Narkosewirkungen kamen Sessler et al. (2012) zu dem Ergebnis, dass insbesondere Patienten mit einer Kombination aus niedrigem mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP $<87\pm 5$ mmHg), niedrigem BIS- (BIS $<46\pm 4$) und MAC-Wert (MAC $<0,56\pm 0,11$) (Triple Low) schlechte Langzeitergebnisse zeigten (16). 2019 wurden die zuvor beschriebenen Ergebnisse von Sessler et al. im Rahmen einer prospektiven Studie erneut untersucht. Eingeschlossen wurden Erwachsene, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation mit volatiler Anästhesie und Überwachung des BIS-Wertes unterzogen. Diese wurden elektronisch auf Triple-Low-Ereignisse untersucht und in Echtzeit randomisiert, wobei die Anästhesisten entweder eine akustische Warnung erhielten, "hämodynamische Unterstützung in Betracht ziehen" oder nicht. Hilfreiche Reaktionen auf „Triple-Low“ waren definiert als Verabreichung eines Vasopressors innerhalb von 5 Minuten oder eine 20%ige Reduzierung der endtidalen Anästhetikakonzentration innerhalb von 15 Minuten. Weniger Anästhesisten als angenommen reagierten auf die akustischen Hinweise und bedingten dadurch eine Nicht-Vergleichbarkeit der beiden Gruppen. Die Neunzig-Tage-

Mortalität betrug 8,3% in der alarmierten Gruppe und 7,3% in der nicht alarmierten Gruppe. Es wurde geschlussfolgert, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Reaktion des Anästhesisten auf den Triple-Low-Zustand und der 90-Tage Mortalität existierte (17). Soohyuk Yoon et al. veröffentlichten 2020 Studienergebnisse, in denen es zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der 90-Tage-Mortalität bei Patienten mit niedrigen MAP- (<50mmHg) und BIS-Werten (<40) kam (18).

Eine unzureichende Schmerzausschaltung, Stressabschirmung oder Awareness aufgrund einer zu flachen Anästhesie wird in gleicher Weise unerwünscht wie eine zu tiefe Narkose, die zu hämodynamischen Beeinträchtigungen, unnötig hohem Anästhetikaverbrauch und einer erhöhten postoperativen Mortalitätsrate führt.

2 Zielsetzung

Die Zielsetzung der Arbeit ist, unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Diskrepanz zwischen einer ausreichender Narkosetiefe und den negativen Effekten einer zu tiefen Narkose, Auswirkungen der Narkose auf das chirurgische Outcome bei Leberteilresektionen zu analysieren. Die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz kann als leberchirurgisches Zentrum auf zahlreiche leberchirurgische Eingriffe zurückblicken. Im Rahmen dieser Arbeit werden postoperative Komplikationen sowie die postoperative Liegedauer, die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung und die postoperative Mortalität, im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit der Narkosetiefe analysiert. Zudem wurde die in der von Deeb et. al. (2019) beschriebene Erkenntnis eines potenziellen Zusammenhangs zwischen ASA-Score und postoperativen Komplikationen aufgegriffen. Es wurde demnach das postoperative Outcome unter Berücksichtigung präoperativer Faktoren sowie intraoperativer Narkosetiefeparameter bei leberchirurgischen Eingriffen analysiert.

Im Rahmen dieser Studie sollten folglich Anhaltspunkte für die Klärung folgender Hypothesen gefunden werden:

1. Die kumulative Dauer einer sehr tiefen sowie sehr flachen Narkose hat Auswirkungen auf das Auftreten postoperativer Komplikationen und die Krankenhausverweildauer.
2. Präoperative patientenindividuelle Faktoren, wie die ASA-Klassifizierung oder der BMI-Wert haben einen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate.
3. Die Dauer der Narkose ist ein prädiktiver Faktor postoperativer Komplikationen.

3 Literaturdiskussion

3.1 Historie der Narkose

Die erste Erwähnung einer „Anästhesie“ findet sich bereits in der Schöpfungsgeschichte der Bibel. Gott versetzt Adam in einen tiefen Schlaf, um aus seiner Seite Eva zu formen. "Da ließ Gott (...) einen tiefen Schlaf auf den Menschen fallen, so dass er einschlief, nahm eine seiner Rippen und verschloss die Stelle mit Fleisch." (Genesis 2,21)

Bis Mitte des 19. Jahrhunderts gab es nur eingeschränkte Möglichkeiten, Patienten für die Durchführung einer Operation die Schmerzen, oder das Bewusstsein zu nehmen. Zur Linderung der Schmerzintensität wurden unter anderem Substanzen wie Morphin und Alkohol eingesetzt, oder durch physikalische Einflüsse wie Kälte, Druck oder Aderlässe versucht, bewusstseinseintrübende Wirkungen lokal sowie systemisch zu schaffen. Die operative Medizin wurde von kleinen chirurgischen Eingriffen dominiert. Die Risiken den Eingriff nicht zu überleben, oder durch verabreichte Medikamente an einer Vergiftung zu versterben, überwogen gegenüber dem Nutzen.

1844 wurde erstmalig die schmerzlindernde Wirkung von Lachgas von Horace Wells, einem Zahnarzt aus Connecticut, entdeckt. Bereits in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts waren Lachgas und Äther weithin bekannte Substanzen. Sie wurden als Belustigung des Publikums auf Jahrmärkten eingesetzt. Horace Wells fiel bei einem Besuch auf einem dieser Jahrmärkte auf, dass sich Menschen nach einem Lachgasrausch verletztten und zunächst offenbar keine Schmerzen verspürten. Am Abend desselben Tages unterzog er sich einer Zahnextraktion unter Lachgasanästhesie, die von seinem Assistenten John Mankey Riggs durchgeführt wurde. Bis zum Ende des Jahres konnte er seine Erfolge bei mehr als zwölf seiner Patienten problemlos wiederholen. Der Erfolg bei der Durchführung größerer Operationen blieb leider aus, da Wells den Einfluss von Äther missachtete und sich ausschließlich der Herstellung von Lachgas widmete. Sein Schüler Thomas Green Morton erforschte anschließend die Wirkung von Äther weiter und entwickelte das erste halboffene Narkosesystem. Er entwickelte einen Glaskolben, der einen mit Äther getränkten Schwamm fasste. Der Patient atmete durch den Glaskolben hindurch die Mischung aus Raumluft und Äther ein und über ein Ventil direkt in die umgebende Luft wieder aus (19).

Am 16. Oktober 1846 führte Morton eine Äther-Inhalationsanästhesie im Massachusetts General Hospital in Boston durch. Es konnte problemlos ein Parotistumor entfernt werden. Der 16. Oktober wird seitdem als „ether day“ zelebriert (20).

Die sich daraus entwickelten Möglichkeiten wurden schnell verbreitet und revolutionierten die gesamte Medizin insbesondere den Bereich der Chirurgie. Der Anatomieprofessor Oliver Wendell Holmes beschrieb daraufhin den Begriff „Anästhesie“ erstmals als Zustand der

Unempfindlichkeit (21). Bereits 1847 wurden auch in Leipzig und Erlangen Äthernarkosen erfolgreich durchgeführt (19).



Abbildung 1: Äthernarkose im Massachusetts Hospital Boston, 16.10.1846 (22)

Der Bostoner Zahnarzt William Morton (1819–1868) (Bildmitte, karierte Weste) führt Ärzten und Studenten seine neue Technik der Äthernarkose vor.

James Young Simpson machte 1847 die anästhetische Wirkung von Chloroform bekannt. Daraufhin erkannte John Snow, ein britischer Chirurg im selben Jahr, Chloroform als potenteres Anästhetikum als Äther an und verdeutlichte, dass eine genaue Überwachung der Dosierung und Verabreichung notwendig sei. Er entwickelte ein Äther- und Chloroform-Inhalationsgerät und machte dieses populär, da er 1853 mittels Chloroform Königin Victoria von England zur Geburt ihres achten Kindes Prinz Leopold verhalf (23).

Im Zeitraum von 1959 bis 1966 synthetisierten Terrell et al. rund 700 verschiedene Methyl-Ethylether. In Rahmen dieser Forschungs- und Entwicklungsarbeit wurden Enfluran (347. Substanz), Isofluran (469. Substanz) und Sevofluran (653. Substanz) entwickelt (24). Diese werden bis heute standardisiert zur Narkoseführung eingesetzt.

3.1.1 Narkosestadien bei Äthertropfnarkose – Guedel-Schema

Bereits in den Anfängen der Äthertropfnarkose wurde versucht, die Narkosetiefe einheitlich zu definieren. Guedel entwickelte daraufhin das sogenannte Guedel-Schema, das heute nur noch für die Ätheranästhesie einsetzbar und in vier Stadien unterteilbar ist.

Das erste Stadium ist definiert als das Stadium der Amnesie und Analgesie. Es beginnt mit dem Zeitpunkt der Äthernarkose bis zum Verlust des Bewusstseins.

Das zweite Stadium ist definiert als Erregungs- und Exzitationsstadium. Betrachtet wird die Zeit zwischen Bewusstseinsverlust und dem Beginn der automatischen und regelmäßigen Atmung. Es ist durch häufig auftretende überschießende motorische Aktivitäten gekennzeichnet.

Das dritte Stadium beschreibt das Stadium der chirurgischen Toleranz. Zuvor beschriebene motorische Aktivitäten nehmen immer weiter ab und auch der Blutdruck sinkt. Reflexe lassen sich mit zunehmender Narkosetiefe nicht mehr auslösen.

Das vierte Stadium definiert den Zustand der Paralyse. Dieser wird beschrieben, als Zeitpunkt beginnender Zwerchfelllähmung bis hin zum Zeitpunkt des Atemstillstandes und nachfolgendem Kreislaufstillstandes (25). Das Guedel-Schema lässt sich nicht auf die heutzutage geführten Narkosen übertragen, da es ausschließlich die volle Gültigkeit für nicht prämedizierte und mit Äther narkotisierte Patienten hat. Außerdem verfälschen verabreichte Muskelrelaxantien, Analgetika und Hypnotika die Wirkungen der Inhalationsanästhetika, wie sie in Phase zwei beschrieben sind.

3.2 Narkoseverfahren

Die Narkoseverfahren lassen sich in Allgemeinanästhesie und Lokalanästhesie unterteilen. Die gleichzeitige Durchführung von Allgemein- und Regionalanästhesie wird als Kombinationsanästhesie bezeichnet. Die Allgemeinanästhesie lässt sich in zwei Hauptverfahren, der Inhalationsanästhesie und der intravenösen Anästhesie, unterteilen. Hauptverfahren der Lokalanästhesie sind die Oberflächenanästhesie, die Infiltrationsanästhesie sowie die Regionalanästhesie. Abbildung 2 gibt einen systematischen Überblick der bestehenden Anästhesieverfahren. Zur Regionalanästhesie gehören die periphere Leitungsanästhesie, die rückenmarknahe Leitungsanästhesie und die intravenöse Regionalanästhesie. Die rückenmarknahe Leitungsanästhesie wird in Spinalanästhesie und Epiduralanästhesie unterteilt, wobei die Kaudalanästhesie eine Unterform der Epiduralanästhesie ist. Die Kombination beider Verfahren wird als CSE (combined spinal-/epidural anesthesia; kombinierte Spinal- und Epiduralanästhesie) bezeichnet.

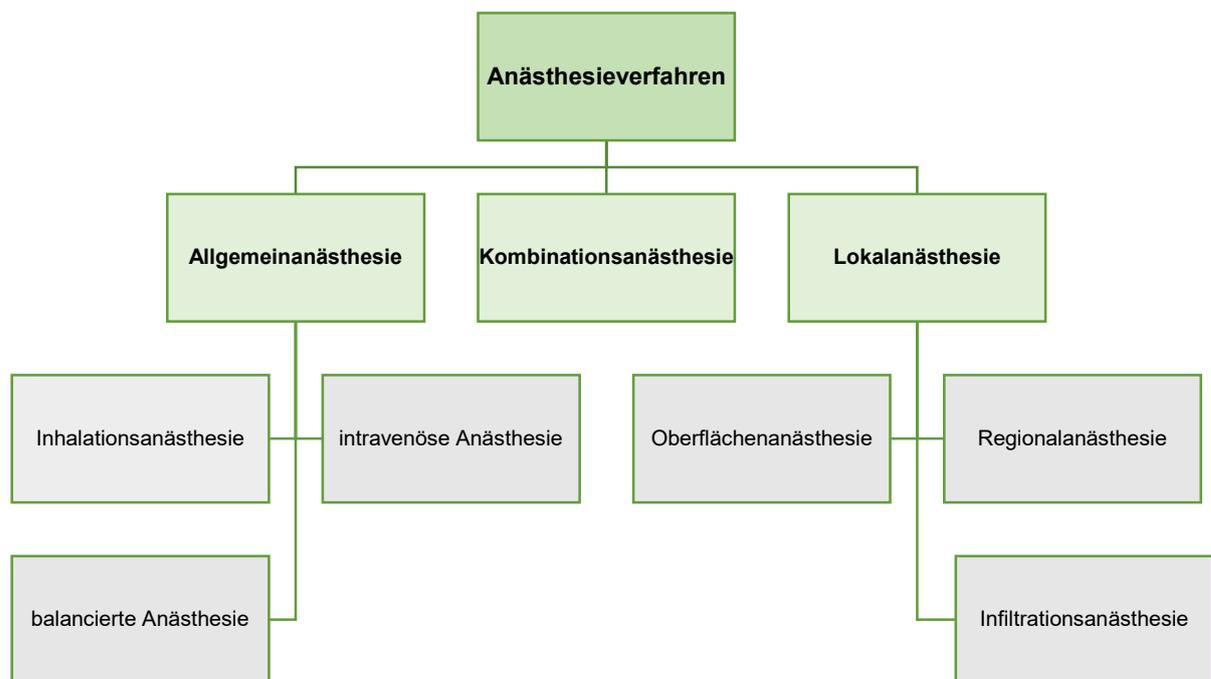


Abbildung 2: Anästhesieverfahren [nach (26)]

Die Hauptgruppen der Allgemeinanästhesie, die Inhalationsanästhesie und intravenöse Anästhesie, werden aufgrund ihres Applikationswegs unterschieden. Seltener verwendete Formen wie die intramuskuläre oder rektale Applikation werden dabei nicht berücksichtigt. Die historische Begründung für diese Unterteilung liegt in der Tatsache, dass die erste Narkose im heutigen Sinne durch Inhalation von Äther durchgeführt wurde. Es gibt jedoch auch pharmakokinetische und gerätetechnische Gründe für die Unterscheidung: Inhalationsanästhetika werden über die Lunge zugeführt und aktiv eliminiert, während intravenöse Anästhetika auf die Metabolisierung und Ausscheidung durch den Organismus angewiesen sind (26).

Eine ausschließliche Inhalationsanästhesie wird durch die Verwendung von Inhalationsanästhetika wie Lachgas und volatilen Anästhetika erreicht und kann als Nachfolger der Äther- und Chloroform-Narkose historisch betrachtet werden. Die Bezeichnung einer solchen Narkose als "rein" ist problematisch, da andere Verfahren nicht als "unrein" angesehen werden können. Stattdessen sollte der Begriff "Totale inhalative Anästhesie" oder TINA als korrektes Gegenstück zur "Totalen intravenösen Anästhesie" oder TIVA (TIVA) verwendet werden, bei welcher es zum ausschließlichen Einsatz von intravenösen Anästhetika kommt.

Eine Balancierte Anästhesie bezieht sich auf jede Mischform von Inhalations- und intravenöser Anästhesie, wobei der Einsatz mehrerer Anästhetika zur Erzielung einer Gesamtwirkung typisch ist. Dabei wird überwiegend auf die Gabe von Propofol zurückgegriffen. Auf die Verwendung von Narkosegasen wird gänzlich verzichtet. Beatmet wird der Patient mit einem

Luft-Sauerstoff-Gemisch. Obwohl diese Definition eine gewisse Unschärfe aufweist, da auch bei der „reinen“ Inhalationsanästhesie und TIVA mehrere Anästhetika verwendet werden, um eine Gesamtwirkung zu erzielen, sind auch diese Verfahren in sich ausgewogen oder balanciert. Monoanästhesien, bei denen nur ein Anästhetikum verwendet wird, sind nach der Abkehr von Äther und Chloroform selten geworden und werden nur noch in Ausnahmesituationen wie dem alleinigen Einsatz von Ketamin praktiziert (26). Die balancierte Anästhesie wurde erstmalig 1926 von John Silas Lundy beschrieben. Es handelte sich dabei um die Kombination einer Inhalationsnarkose und einem intravenösen Anästhetikum bei gleichzeitiger Lokalanästhesie (27). 1952 wurde der Begriff Anästhesie von Gray und Ress als „Narkose, Analgesie und Muskelrelaxation“ beschrieben (28). Fasst man beides zusammen definiert der Begriff der balancierten Anästhesie die Kombination von intravenös verabreichten Substanzen und Inhalationsanästhetika.

Die Lokalanästhesie bezeichnet eine Methode zur Schmerzausschaltung in einem begrenzten Bereich des Körpers durch eine reversible Hemmung der Nervenleitung. Hierzu werden Medikamente, die als Lokalanästhetika bezeichnet werden, verwendet, um die Nervenbahnen vorübergehend zu unterbrechen. Man unterscheidet abhängig von der Art der Applikation und der Größe des zu betäubenden Körperbereichs verschiedene Formen der Lokalanästhesie. Zu den Lokalanästhesien im engeren Sinn, bei denen nur lokale Schmerzrezeptoren und kleine Hautnerven ausgeschaltet werden, zählen die Oberflächenanästhesie und die Infiltrationsanästhesie. Werden ganze Körperbereiche eines nervalen Versorgungsgebietes ausgeschaltet, spricht man von einer Regionalanästhesie. Hierzu gehören die Leitungsanästhesie nach Oberst und die intravenöse Regionalanästhesie (Infiltrationsanästhesie), bei der eine Extremität mit einer Manschette gestaut und anschließend das Lokalanästhetikum in eine Vene injiziert wird. Zentrale Leitungsanästhesien wie die Spinalanästhesie und die Periduralanästhesie blockieren mehrere Spinalnerven in der Nähe des Rückenmarks und machen damit mehrere Körpersegmente empfindungslos (26). Die Narkosetiefe gilt es über die gesamte Operationsdauer hinweg zu überwachen. Dabei handelt es sich um einen immer wieder zu aktualisierenden Zustand, der durch den operativen Reizeinfluss und den Anästhesisten verändert wird. Zudem individualisieren körperliche Grundvoraussetzungen die Auswirkungen verabreichter Medikamente. Die Narkosetiefe ist kein statischer Zustand, sondern ein dynamischer Vorgang.

Bei einer sehr flachen Narkoseführung kann es zu intraoperativen Wachzuständen (Awareness) kommen. Die in der Literatur beschriebene Inzidenz liegt dafür bei 0,1 % bis 0,2 %. Dabei wurden allerdings nur die Narkosen miteinbezogen wurden, bei dem der Patient eine explizite und bewusste Erinnerung angab (29, 30). Nimmt man die schwierig zu erfassenden Wachzustände hinzu, muss man von einer deutlich höheren Inzidenz ausgehen.

3.2.1 Inhalationsnarkose

Die Inhalationsanästhetika gelangen über die Lungen in den Blutkreislauf und verteilen sich auf alle Organsysteme. Die pulmonale Aufnahme volatiler Anästhetika erfolgt durch Diffusion, wobei die pulmonalkapillären Partialdrücke den alveolären Partialdrücken angeglichen werden. Die Inhalationsanästhetika werden physikalisch im Blut gelöst und gelangen in das zentrale Nervensystem sowie in andere Gewebe. Die Narkosetiefe hängt von dem Partialdruck im zentralen Nervensystem ab. Es gibt verschiedene Einflussfaktoren auf die pulmonale Aufnahme von Inhalationsanästhetika, einschließlich des Frischgasflusses, der inspiratorischen und alveolären Konzentration, des Konzentrationseffekts, des Zweitgaseffekts, der alveolopulmonalkapillären Partialdruckdifferenz sowie der Blutlöslichkeit. Der Frischgasfluss beeinflusst die Konzentration des Inhalationsanästhetikums in der Inspirationsluft. Je niedriger der Frischgasfluss ist, desto höher muss die Konzentration am Verdampfer gewählt werden, um eine definierte Konzentration des Inhalationsanästhetikums in der Inspirationsluft zu erreichen. Die Verdünnung des Frischgases mit Expirationsluft ist bei Narkosesystemen mit Rückatmung entscheidend für den Abfall der Anästhetikakonzentration vom Verdampfer bis zur Inspirationsluft. Die Materialien und der Aufbau verschiedener Anästhesiekreisteile können auch die inspiratorische Konzentration beeinflussen, aber dies hat weniger Bedeutung (31).

Der Konzentrationseffekt beschreibt die rasche Diffusion relevanter Anästhetikamengen aus den Alveolen ins Blut. Dies führt zu einer Verringerung des Volumens in den Alveolen, das verbleibende Gas wird konzentriert. Das ins Blut aufgenommene Gas hinterlässt eine Art Vakuum, durch eine Sogwirkung strömt zusätzlich Gas in die Alveolen, wodurch der Ausgleich zwischen inspiratorischem und alveolärem Partialdruck beschleunigt wird (31).

Ein weiterer Einflussfaktor ist der Zweitgaseffekt. Dieser bezeichnet den schnelleren alveolären Konzentrationsanstieg eines volatilen Anästhetikums, wenn es mit einem anderen Gas, wie zum Beispiel Lachgas, kombiniert wird. Die rasche Aufnahme von N₂O bedingt einen Volumenverlust in den Alveolen. In dem verbleibenden, kleineren Volumen erhöht sich die alveoläre Konzentration des volatilen Anästhetikums (32).

Zudem beeinflusst die alveolopulmonalkapilläre Partialdruckdifferenz die Menge des Anästhetikums, welches pro Zeiteinheit ins Blut diffundiert. Der Grad der Diffusion des Anästhetikums ins Blut steigt mit zunehmendem Partialdruckgradienten zwischen den Alveolen und dem Blut an (31). Maßgebend dabei sind das Herzzeitvolumen und mögliche Shuntvolumina in der Lunge. Im Rahmen der Einleitung nähert sich die alveoläre Gaskonzentration der inspiratorischen Konzentration stetig an.

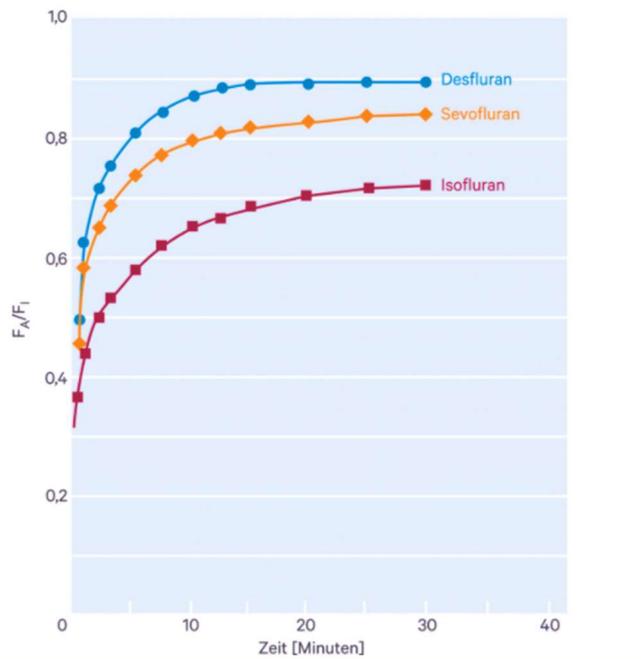


Abbildung 3: Anflutungskinetik von volatilen Anästhetika (33)

F_A/F_I ist der Quotient aus alveolärem und inspiratorischem Partialdruck des volatilen Anästhetikums. Die Schnelligkeit des alveolären Konzentrationsanstieges hängt maßgeblich von dem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten ab.

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist ein wichtiger Parameter zur Quantifizierung der Blutlöslichkeit von Inhalationsanästhetika. Er gibt an, wie schnell sich die Konzentration des gasförmigen Anästhetikums in den Alveolen der inspiratorischen Konzentration in den Alveolen angleicht. Eine hohe Blutlöslichkeit bedeutet, dass eine große Menge des Inhalationsanästhetikums aus den Alveolen ins Blut aufgenommen wird. Infolgedessen steigt der alveoläre Partialdruck des Anästhetikums nur langsam an. Im Blut wird viel Anästhetikum gespeichert, was eine längere Anästhesiedauer ermöglicht. Die Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten variieren je nach Art des Inhalationsanästhetikums. Eine niedrige Blutlöslichkeit ermöglicht infolgedessen eine schnellere Anästhesieeinleitung und -beendigung. Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist somit ein wichtiger Faktor bei der Auswahl und Dosierung von Inhalationsanästhetika (34).

Tabelle 1: Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von Sevofluran und Desfluran (33)

Narkosegas	Blut-Gas-Verteilungskoeffizient
Desfluran	0,42

<i>Sevofluran</i>	0,69
-------------------	------

Die weitere Verteilung der Inhalationsanästhetika im Körper ist abhängig von der Löslichkeit dieser im Gewebe. Das Konzentrationsverhalten kann durch ein Drei-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Das erste Kompartiment repräsentiert dabei das Plasma, das zweite Kompartiment besteht aus gut durchbluteten Geweben wie Muskeln und zeigt schnelle Austauschraten. Das dritte Kompartiment hingegen besteht aus schlecht durchblutetem Fettgewebe und weist langsamere Austauschraten auf. Diese Aufteilung ermöglicht eine vereinfachte Betrachtung der Medikamentenverteilung im Körper. Am Gehirn werden inhibitorische Funktionen verstärkt, oder die Erregungsübertragung in den Synapsen gedämpft. Dadurch lässt sich ein chirurgischer Eingriff realisieren (35). Volatile Anästhetika wirken durch Potenzierung der hemmenden Effekte von Gamma-Amino-Buttersäure am GABA(A)-Rezeptor-Kanal-Komplex oder durch eine präsynaptische Reduktion der Freisetzung von exzitatorischem Neurotransmitter Glutamat und eine postsynaptische Blockade des Glutamatrezeptors (NMDA-Rezeptor) (36, 37). Die gegenwärtige Forschung betont insbesondere die Rolle der Modulation des GABA(A)-Rezeptors durch volatile Anästhetika (38). Gebräuchliche Inhalationsanästhetika der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz waren zum Zeitpunkt der hier beschriebenen Eingriffe Desfluran und Sevofluran. Heutzutage wird Desfluran allerdings kaum noch angewendet, da eine hohe Umweltbelastung nachgewiesen werden konnte. Diese liegen bei Raumtemperatur in flüssiger Form vor und werden über Substanz-spezifische Verdampfer (Vaporen) in den gasförmigen Zustand überführt.

3.2.2 Der MAC-Wert

Der Zusammenhang zwischen dem alveolären Partialdruck eines Narkosegases und der zerebralen Konzentration beruht darauf, dass beide Drücke im Gleichgewichtszustand identisch sind. Um die relative Potenz verschiedener Inhalationsanästhetika zu bewerten, wurde der Begriff der minimalen alveolären Konzentration (MAC) eingeführt (31). Die Meyer-Overton-Regel besagt, dass es eine Proportionalität zwischen der Lipophilie und der anästhetischen Potenz eines volatilen Anästhetikums gibt. Es besteht eine lineare Korrelation zwischen dem Öl-Gas-Verteilungskoeffizienten und den MAC-Werten. Das potenteste Anästhetikum ist Halothan, da es den höchsten Öl-Gas-Verteilungskoeffizienten hat und den niedrigsten MAC-Wert aufweist. Isofluran, Enfluran, Sevofluran und Desfluran haben steigende MAC-Werte und damit abnehmende Wirkstärke (39).

Der MAC₅₀-Wert bezeichnet die minimale alveoläre Konzentration eines

Inhalationsanästhetikums, bei der 50 % der Patienten Abwehrbewegungen auf einen definierten Schmerzreiz (Hautinzision) unterdrücken. Ein höherer MAC-Wert bedeutet eine geringere Wirkungsstärke des Inhalationsanästhetikums. Für einen niedrigen MAC-Wert wird somit eine niedrige Konzentration eines potenten Anästhetikums benötigt (12). Neben dem MAC50 existiert auch der Begriff MAC-awake. Die MAC Awake ist definiert als die alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50 % der Patienten auf Ansprache die Augen öffnen. Der Wert der MAC Awake entspricht ungefähr der Hälfte des Wertes der MAC50 (31).

Tabelle 2: MAC-Werte Sevofluran und Desfluran (31, 40)

	MAC [Vol % in 100 % O₂]	MAC [Vol % in 70% N₂O und 30% O₂]	MAC_{awake} [in MAC]
<i>Sevofluran</i>	2,0	0,7	0,3
<i>Desfluran</i>	6,0	2,8	0,33

Die einzelnen Inhalationsanästhetika besitzen eine unterschiedliche Wirkstärke und MAC-Werte. Grundsätzlich gilt, je niedriger der MAC-Wert eines Inhalationsanästhetikums, desto stärker seine anästhetische Wirkung.

Die MAC-Werte dienen als Orientierungshilfe, sind jedoch keine verbindlichen Verdampfereinstellungen und müssen immer individuell an den Schmerzreiz und den Patienten angepasst werden. Der MAC-Wert wird nicht durch Faktoren wie Narkosedauer, Geschlecht, Größe oder Gewicht des Patienten beeinflusst, jedoch können viele andere Faktoren die MAC der einzelnen Inhalationsanästhetika modifizieren (31). Mapleson zeigte 1996, dass der MAC-Wert eine altersabhängige Variable ist und eine Senkung der MAC um etwa 6% pro Jahrzehnt zur Folge habe (41). Des Weiteren lässt sich die MAC durch die Kombination verschiedener Inhalationsanästhetika verändern. Die Wirkungen der Narkotika addieren sich, sodass für die gleiche Narkosetiefe mit zwei Inhalationsanästhetika nur eine geringere Menge der jeweiligen Substanzen benötigt wird. Zu den MAC-reduzierenden Faktoren zählen ein zunehmendes Lebensalter, Schwangerschaft, Hypothermie, Hypotension, schwere Hypoxie, Anämie, Hyponatriämie und zentral wirksame Medikamente wie z.B. Opioiden, Sedativa und andere Narkotika. Zu den MAC-erhöhenden Faktoren zählen Narkosen bei Kleinkindern und Säuglingen, ein chronischer Alkoholabusus, Fieber und Hypernatriämie (31). 2003 veröffentlichten Nickalls et al. alters-adjustierte MAC-Tabellen, um die endexpiratorischen Zielkonzentrationen einer adäquaten Narkosetiefe überwachen zu

können (12).

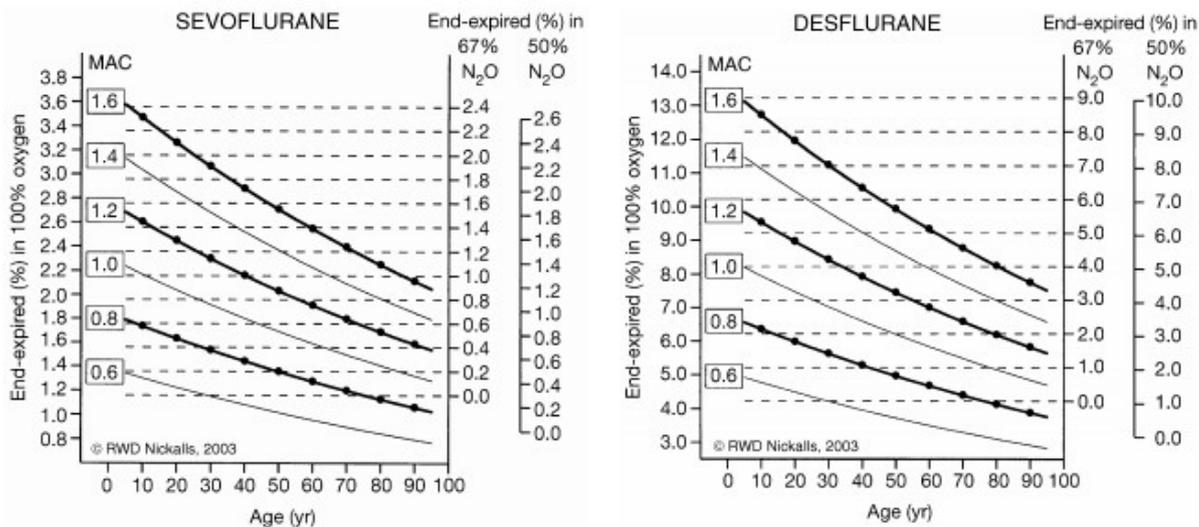


Abbildung 4: Sevofluran und Desfluran MAC (12)

Die aus diesen Diagrammen ablesbaren endtidalen Konzentrationen des jeweiligen Inhalationsanästhetikums wurden ebenfalls für die Auswertung der vorliegenden Arbeit verwendet. So erreicht ein 40-jähriger Patient einen MAC-Wert von 1,0 bei einer endtidalen Sevoflurankonzentration in 100% Sauerstoff von 1,8 Vol. %. Ein 80-jähriger Patient erreicht diesen MAC-Wert bereits bei einer endtidalen Konzentration von 1,4 Vol. % (12).

Taskin et al. verglichen die Auswirkungen von Sevofluran und Desfluran auf die Hämodynamik, Körpertemperatur, den Anästhesieverbrauch und die Kosten. Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Zeiten bis zum Erreichen von einem MAC-Wert von 0,9, Extubation und Augenöffnung; Anästhesie, O₂- und Luftverbrauch in beiden Gruppen. Bei minimalem Durchfluss waren die Zeit bis zum Erreichen der Ziel-MAC, die Zeit bis zur Extubation und die Augenöffnung bei Desfluran signifikant schneller, und der Sauerstoff- und Luftverbrauch bei der Desflurananästhesie war geringer als bei Sevofluran. Desfluran bedingte eine schnellere Narkoseeinleitung und Erholungszeit bei geringerem Narkosemittelverbrauch als Sevofluran (42). Bei klinischen Dosierungen sind die Kohlendioxidäquivalentemissionen, die mit Desfluran und N₂O verbunden sind, etwa 40-mal höher als die von Sevofluran oder Isofluran bei ähnlichen Gasflussraten. Desfluran und N₂O sind für die überwiegende Mehrheit der gemessenen Emissionen von Anästhetikagasen verantwortlich. Im Vergleich dazu sind die Treibhausgasemissionen des Lebenszyklus von intravenösem Propofol, Sedativa und lokalen Anästhetika mehrere Größenordnungen niedriger als die von inhalierten Anästhetika. Desfluran wird somit im klinischen Gebrauch heutzutage kaum noch eine Bedeutung beigemessen (43).

In einer multizentrischen, doppelverblindeten Studie berichteten die Autoren über eine geringere Inzidenz von intraoperativer Wachheit bei Patienten, bei denen die ETAC bei einem Zielwert zwischen 0,7-1,3 Vol. % lag (44). Eckle et al. definieren eine MAC zwischen 0,7 und 1,3 als adäquate Narkosetiefe (45). Andere klinische Anzeichen, die mit der Narkosetiefe assoziiert werden können, wie das postoperative Erwachen, die Erholung und Entlassung aus der Post-Anästhesie-Versorgungseinheit (PACU), wurden in der Studie jedoch nicht erfasst (46).

Die Bedeutung intraoperativer Wachheit wird bis heute in zahlreichen Studien erforscht. Die häufigsten postoperativen Folgen scheinen dabei Alpträume, Flashbacks und Angstzustände zu sein (47). Weitere häufige Folgen sind: Schlafstörungen, Angst vor zukünftigen Narkosemitteln, psychologische Späterscheinungen (48), Beeinträchtigung der täglichen Beziehungen und der Arbeitsleistung und die Tendenz, notwendige medizinische Versorgung zu vermeiden (49).

3.2.3 „Triple-low“

Das Konzept „Triple-low“ wurde von der Arbeitsgruppe Sessler et al. erstmalig beschrieben. Dieses beschreibt den Zusammenhang aus niedrigem MAD (<75mmHg), niedrigem BIS (<45) und niedrigem MAC-Wert (<0,8) und einer daraus resultierenden längeren postoperativen Krankenhaus-Verweildauer, sowie einer Steigerung des relativen Risikos der 30-Tage-Mortalität. Zudem wird verdeutlicht, dass das Risiko für postoperative Komplikationen, bei 60 Minuten im Vergleich zu 15 Minuten im Zustand des „Triple-low“, signifikant steigt (16). 2019 wurden die zuvor beschriebenen Ergebnisse von Sessler et al. im Rahmen einer prospektiven Studie erneut untersucht. Eingeschlossen wurden Erwachsene, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation mit volatiler Anästhesie und Überwachung des BIS-Wertes unterzogen. Diese wurden elektronisch auf Triple-Low-Ereignisse untersucht und in Echtzeit randomisiert, wobei die Anästhesisten entweder eine akustische Warnung erhielten, "hämodynamische Unterstützung in Betracht ziehen". Hilfreiche Reaktionen auf „Triple-Low“ waren definiert als Verabreichung eines Vasopressors innerhalb von 5 Minuten oder eine 20%ige Reduzierung der ETAC innerhalb von 15 Minuten. Weniger Anästhesisten als angenommen reagierten auf die akustischen Hinweise und bedingten dadurch eine Nicht-Vergleichbarkeit der beiden Gruppen. Die 90-Tage-Mortalität betrug 8,3% in der alarmierten Gruppe und 7,3% in der nicht alarmierten Gruppe. Es wurde geschlossen, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Reaktion des Anästhesisten auf den Triple-Low-Zustand und der 90-Tage-Mortalität existierte (17). Kertai et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen der kumulativen Dauer des „Triple-low“ Zustands und der perioperativen, oder 30-Tage-Mortalität bei nicht-herzchirurgischen Patienten (50). Yoon et al.

untersuchten 2020 die Auswirkungen von Hypotensionsphasen (MAP <50mmHg) und niedrigen BIS-Werten (<20 und <40) auf die postoperative 90- und 180-Tage-Mortalität. Die kumulative Dauer von BIS-Werten < 40 bei gleichzeitigem MAP < 50 mmHg war mit einer postoperativen 90-Tage-Mortalität assoziiert, nicht aber mit der postoperativen 180-Tage-Mortalität (18). Die Auswirkungen der Narkosetiefe auf Morbidität und Mortalität wird bis heute kontrovers diskutiert.

3.2.4 Der BIS-Wert

Der Bispektrale Index (14) transformiert und prozessiert Roh-EEG Daten und interpretiert diese Auswertung anhand einer berechneten dimensionslosen Zahl zwischen 100 (wacher Patient) und 0 (isoelektrisches EEG). Sie korrelieren mit der Narkosetiefe des Patienten und sollten bei einem chirurgischen Eingriff optimalerweise zwischen 40-60 liegen (10).

Erstmalig vorgestellt wurde der BIS 1992 und vier Jahre später wurde dieser von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Überwachung der Narkosetiefe zugelassen (51). In einigen Studien wurde der Zusammenhang niedriger BIS-Werte mit der Mortalität bei nicht-kardiologischen Eingriffen untersucht. Monk et al. definierten kumulative BIS-Werte unter 45 als einen unabhängigen und signifikanten Prädiktor der Ein-Jahres-Mortalität. Sie schlussfolgerten, dass die intraoperative Anästhesiebehandlung die Ergebnisse über längere Zeiträume stärker als bisher angenommen beeinflussen kann (52). Eine weitere Studie an 2463 Patienten zeigte, dass die Vermeidung von BIS-Werten unter 40 für mehr als 5 Minuten zu einem verbesserten Outcome und einer niedrigeren Morbiditätsrate führte. Eine intraoperative Überwachung mit Hilfe eines BIS-Monitorings wurde als sinnvoll eingestuft (53, 54).

Da der Anästhetikaverbrauch für jeden Patienten individuell eingeschätzt werden muss und auch die Wirkung unterschiedlich schnell und stark eintreten kann, ist das BIS-Monitoring, neben den vegetativ zu beobachtenden Parametern, ein sinnvoller Wert, um die medikamenteninduzierte Wirkung auf die Narkosetiefe zu monitoren. Glass et al. beschrieben zudem einen Zusammenhang zwischen EEG-Werten und der Konzentration von Propofol und inhalativen Anästhetika (Isofluran) (55). Weitere Studienergebnisse zeigten außerdem den Nutzen des BIS-Monitorings bei der Durchführung einer Sedierung auf. Sieber et al. verdeutlichten, dass die Anwendung einer leichten Propofol-Sedierung die Prävalenz des postoperativen Delirs im Vergleich zur tiefen Sedierung um 50% verringerte. Als BIS-Grenzwert für eine tiefe Sedierung wurde 50 festgelegt (56). Eine tiefe Narkose mit BIS-Werten zwischen 30 und 45 kann außerdem das Risiko für kurzfristige postoperative Dysfunktionen wie POCD senken und gleichzeitig peripher auftretende Entzündungsprozesse bei älteren Patienten hemmen (11), langfristig lässt sich dieser Effekt nicht bestätigen. Mit dem Wissen um den Einfluss der Tiefe einer Sedierung auf die

postoperative Morbidität und der Annahme der Sedierung als möglichen beeinflussenden Faktor in der Entstehung des Delirs, eröffnet sich die Möglichkeit die Tiefe einer Sedierung, mittels eines BIS-Monitorings überwachen zu können. Schneider et al. fassten zusammen, dass eine multimodale Integration sowohl des Standard-Monitorings als auch der elektroenzephalographischen Parameter das Anästhesie-Niveau genauer widerspiegeln können, als ein Monitoring, das nur auf einem dieser Aspekte basiert (57). Entgegen den zuvor beschriebenen Vorteilen einer BIS gesteuerten Überwachung veröffentlichten Short et al. 2019 Ergebnisse einer großen (n=18.026) randomisierten, kontrollierten Studie über den Zusammenhang tiefer (BIS<35) beziehungsweise flacher (BIS>50) Anästhesie in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (4). In einer weiteren Studie von Wildes et al. mit 1213 eingeschlossenen Patienten wurden eine BIS-verblindete mit einer BIS-gesteuerten (BIS >40) Gruppe in Bezug auf postoperatives Delir verglichen. Trotz niedrigerer ETAC (0,69 vs. 0,80 Vol. % MAC) und kumulativer Dauer hoher BIS-Werte (7 vs. 13 min) in der BIS-gesteuerten Gruppe, wurde kein Unterschied im Hinblick auf postoperativ auftretendes Delir festgestellt (58). Diese Ergebnisse stellen die in zahlreichen zuvor beschriebenen Studien direkte Korrelation von niedrigen BIS Werten und postoperativem Delir beziehungsweise der Ein-Jahres-Mortalität in Frage. Postoperative Komplikationen anderer Organsysteme wurden im Rahmen dieser Studie jedoch nicht bewertet.

3.2.5 Vegetative Parameter

In der klinischen Routine wird die Narkosetiefe zusätzlich anhand vegetativer und hämodynamischer Parameter eingeschätzt. Viele Studien bestätigen die geringe Spezifität und Sensitivität dieser Parameter und beweisen, dass intraoperative Wachheitsphasen (Awareness) sowohl mit als auch ohne vegetative und hämodynamische Änderungen auftreten können (59).

Evans versuchte 1984 diese Parameter mit Hilfe des PRST-Scores zu objektivieren (60). Der sich aus Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Schweiß- und Tränensekretion errechnende PRST-Score, (P=pressure, R=heart rate, S=sweating, T=tear production), diene dabei als wichtiger Indikator zur Erkennung einer inadäquaten Narkosetiefe. Veränderungen der einzelnen Parameter wurden mit 0-2 Punkten bewertet. Errechnet sich eine Punktzahl über 2, wird im Allgemeinen die Narkosetiefe als zu flach eingeschätzt, sodass die Zufuhr von Anästhetika erhöht werden sollte (60).

Tabelle 3: PRST-Score (60)

Parameter	Veränderung	Bewertung
Systolischer arterieller Blutdruck	Anstieg um <15 mmHg	0
	Anstieg um 15-30 mmHg	1
	Anstieg um >30 mmHg	2
Herzfrequenz	Anstieg um <15 Schläge/min	0
	Anstieg um 15-30 Schläge/min	1
	Anstieg um >30 Schläge/min	2
Schweißsekretion	Haut trocken	0
	Haut feucht	1
	Schweißtropfen sichtbar	2
Tränenfluss	Kein Tränenfluss erkennbar	0
	Tränenfluss im geöffneten Auge	1
	Tränenfluss aus geschlossenem Auge	2

Die Beobachtung klinischer vegetativer Zeichen und die Berechnung des PRST-Scores ist jedoch sehr subjektiv und nicht ausreichend verlässlich, da autonome Reaktionen durch Medikamenteneinwirkung (Antihypertensiva, Parasympatholytika etc.), die Schmerzantwort durch Opiode, somatische Reflexe und Patientenbewegungen durch Muskelrelaxation und Kombinationsnarkosen mit Leitungsanästhesien beeinträchtigt werden. Zudem scheinen klinische Zeichen wie Blutdruck- oder Herzfrequenzsteigerung, vermehrtes Schwitzen, vermehrte Tränenproduktion und reflektorische Bewegungen bei schmerzhaften Manipulationen eher mit einer unzureichenden intraoperativen Analgesie assoziiert zu sein. Eine inadäquate Narkosetiefe bis hin zur intraoperativen Wachheit können auch ohne klinisch detektierbare Veränderungen auftreten (7).

3.2.6 Narkosetiefe und perioperative Hypotonie

Als essenzieller Bestandteil des hämodynamischen Monitorings wird der arterielle Blutdruck perioperativ gemessen. Eine tiefe Narkose kann das Auftreten von Hypotoniephasen bedingen. Während genaue Grenzwerte des Blutdrucks unklar bleiben, herrscht ein weitgehender Konsens, dass es bei intraoperativer Hypotonie zu Organschäden kommen kann. Dies liegt an der Tatsache, dass die zerebrale, renale und myokardiale Durchblutung sowie deren Autoregulation maßgeblich vom Perfusionsdruck abhängen. Häufige postoperative Komplikationen auf Grund kumulativer Hypotoniezeiten beziehen sich auf

Nierenversagen, Myokardschäden, Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems (ZNS) wie Delir und erhöhter postoperativer Sterblichkeit (58).

Außerdem zeigte sich, dass intraoperative Hypotoniephasen postoperative Hypotonie bedingen kann (61). Die Grenzwerte werden teilweise als absolute Grenzwerte (z.B. MAD <65mmHg), oder relative Veränderung (z.B. Reduktionen des systolischen Blutdrucks um 20% des Ausgangswertes) definiert (62, 63). Davon abhängig ist auch die Inzidenz intraoperativer Hypotonie. Bijker et al. untersuchten 2007 anhand von 15509 Patienten, die sich einer nicht kardiologischen Operation unterzogen, die Häufigkeit intraoperativer Hypotonie. Eine Episode mit einem systolischen Blutdruck unter 80 mmHg wurde bei 41% der Patienten detektiert, während 93% der Patienten mindestens eine Episode mit einem systolischen Blutdruck von mehr als 20% unter dem Ausgangswert vorwies (62). Wesselink et al. präsentierten 2018 eine Übersicht von 42 Studien über den Zusammenhang von Hypotonie und Risiken für Endorganschäden. Dabei fassten sie zusammen, dass es zu erhöhten Risiken für Endorganschäden bei längerer Exposition (≥ 10 min) mit einem MAD <80 mmHg und bei kürzerer Dauer <70 mmHg kam. Die gemeldeten Risiken stiegen mit zunehmender Dauer für MAD <65-60 mmHg oder für jegliche Exposition <55-50 mmHg an (63).

Zusätzlich zu verschiedenen Definitionen einer Hypotonie wirkt sich auch die Messmethode auf die detektierbare Häufigkeit einer Hypotonie aus. In einer randomisierten kontrollierten Studie von Naylor et al. wurden die detektierten Hypotonieereignisse bei 305 chirurgischen Patienten zwischen invasiver und oszillometrischer Blutdruckmessung verglichen. Es zeigten sich fast doppelt so viele erkannte Hypotoniephasen (MAD <65mmHg) bei der invasiven Messmethode (64).

3.2.7 Pharmakotherapie

Um intraoperativen Hypotonien pharmakologisch entgegenzuwirken, werden verschiedene Sympathomimetika eingesetzt.

Die Narkoseeinleitung kann zu akuten Blutdruckabfällen führen, welche in der Regel mit i.v. Bolusinjektion von Akrinor entgegengewirkt wird (65). Akrinor setzt sich aus Theodrenalin (Theophyllin und Noradrenalin) und Cafedrin (Koffein und Norephedrin) im Verhältnis 1:20 zusammen und führt zu einer Steigerung des HZV durch positiv inotrope Wirkung, sowie zu einer Vasokonstriktion peripherer Gefäße.

Als weiteres Sympathomimetikum kann während der Einleitung sowie intraoperativ Noradrenalin zur erweiterten Kreislaufunterstützung eingesetzt. Noradrenalin (syn. Norepinephrin; Handelsname z.B. Arterenol®) wirkt primär über α -adrenerge Rezeptoren der Kapazitätsgefäßen vasokonstriktiv. Erweiternd kommt eine geringfügige sympathomimetische Wirkung an den kardialen β -adrenergen Rezeptoren hinzu. Noradrenalin kann i.v. entweder in fraktionierter Bolusform (10-20 μ g) oder mittels eines Perfusers (0,01-1 μ g/kg/min) verabreicht

werden. Bei Kreislaufdepression mit Bradykardie kann zusätzlich das Parasympatholytikum Atropin verabreicht werden (repetitiv 0,25-0,5 mg i. v. bis zu einer Maximaldosis von 3 mg). Des Weiteren wird Dobutamin bei Kreislaufdysregulationen verwendet. Dieses wirkt auf β 1-, β 2- und α 1-Rezeptoren und steigert dadurch das Herzzeitvolumen über eine Erhöhung von Schlagvolumen sowie Herzfrequenz. Aufgrund der ausgewogenen Wirkung auf β 2- und α 1-Rezeptoren führt Dobutamin nur zu einer geringen oder keiner Abnahme des peripheren Widerstands. Der direkte Einfluss von Dobutamin auf den pulmonalen Gefäßwiderstand ist vernachlässigbar. Änderungen des pulmonalarteriellen Drucks unter Dobutamin werden hauptsächlich durch Änderungen des Herzzeitvolumens verursacht. Abhängig von der klinischen Situation kann es zu einer Erhöhung oder Verringerung des pulmonalarteriellen Drucks kommen (66).

Als Vasopressor wird intraoperativ Vasopressin verwendet. Dies ist ein aus neun Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, das im Hypothalamus gebildet wird und eine zentrale Rolle bei der Regulation des Wasserhaushalts spielt. Die Wirkung von Vasopressin erfolgt über V2-Rezeptoren im renalen Sammelrohr und bewirkt eine antidiuretische Wirkung. Bei höheren Konzentrationen zeigt Vasopressin eine ausgeprägte vasokonstriktorische Wirkung, die durch die Bindung an V1-Rezeptoren und die Phosphatidylinositol-vermittelte Signaltransduktion ausgelöst wird (66).

3.3 Indikation zur Leberteileresektion

Lebertumore lassen sich in primäre und sekundäre Tumore einteilen. Zu den primären Lebertumoren werden vorrangig das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) gezählt. Andere primäre Formen wie Angiosarkome, Hepatoblastome oder fibrolamelläre Karzinome sind selten. Zu den sekundären Lebertumoren zählen Metastasen anderer Primärkarzinome. Sie sind mit 45% die häufigste Form der malignen Lebertumoren (67). Gemäß der S3-Leitlinie, Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, heißt es, alle Patienten mit potenziell resektablem HCC ohne Zirrhose sollen primär reseziert werden. Die Bewertung dieses Kriteriums sollte durch einen erfahrenen Chirurgen erfolgen. Kriterien, die auf eine Nicht-Resektabilität hinweisen, umfassen nicht resektable, extrahepatische Tumormanifestationen, allgemeine Inoperabilität aufgrund von Begleiterkrankungen des Patienten, Befall aller drei Lebervenen durch den Tumor sowie das Fehlen funktioneller Reserven. Die Größe der Tumore allein ist nur in Ausnahmefällen ein direktes Ausschlusskriterium für die Resektabilität. Viel bedeutsamer ist die Lage des Tumors in Bezug auf die umliegenden Gefäße. Bei größeren Tumoren kann durch eine atypische Leberteileresektion versucht werden, möglichst viel Lebergewebe zu erhalten und somit den Verlust von funktionellem Lebergewebe zu minimieren (2).

Auch bei Lebermetastasen stellt die Leberteilresektion heute die Therapie der Wahl dar, sofern diese als resektabel eingestuft werden und die Komorbidität des Patienten es erlaubt. (3) Um die Resektabilität von Metastasen einschätzen zu können, muss interdisziplinär und individuell im Rahmen eines Tumorboards eine Entscheidung getroffen werden. Verdeutlicht werden soll dies anhand des kolorektalen Karzinoms, das etwa zur Hälfte hepatisch metastasiert. Die Resektion aller Lebermetastasen führt zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 36-58% (68). Für die Einschätzung der Resektabilität der Metastasen ist entsprechend S3-Leitlinien zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms 2019 nicht allein die Größe oder Anzahl der Metastasen entscheidend, sondern vielmehr die Beurteilung von klinischen Faktoren (Allgemeinzustand, Krankheitsausdehnung im Sinne einer Beurteilung der Ausdehnung und Lokalisation der Metastasen und der Molekularbiologie des Tumors) (69). Derzeit kann bei ausgewählten Patienten nach Resektion der Lebermetastasen und der extrahepatischen Tumormanifestationen ein Langzeitüberleben erzielt werden. Eine Heilung ist aber ausgeschlossen (70).

3.3.1 Operationstechnik

Bei leberchirurgischen Eingriffen wird zwischen typischer bzw. anatomischer Resektion und atypischer bzw. nicht-anatomischer Resektion unterschieden.

Die typische Resektion orientiert sich an der funktionellen Anatomie des Organs, welches in Segmente, bestehend aus je einem arteriportalen, einem biliären und einem venös abströmenden Gefäß unterteilbar ist. Somit können einzelne Untereinheiten entfernt werden, ohne eine Funktionseinschränkung umgebender Segmente nach sich zu ziehen. Die atypische bzw. nicht-anatomische Leberteilresektion wird überwiegend bei gutartigen Tumoren, diagnostischen Eingriffen oder als parenchymsparende Therapiekomponente bei kolorektalen Metastasen angewendet (71).

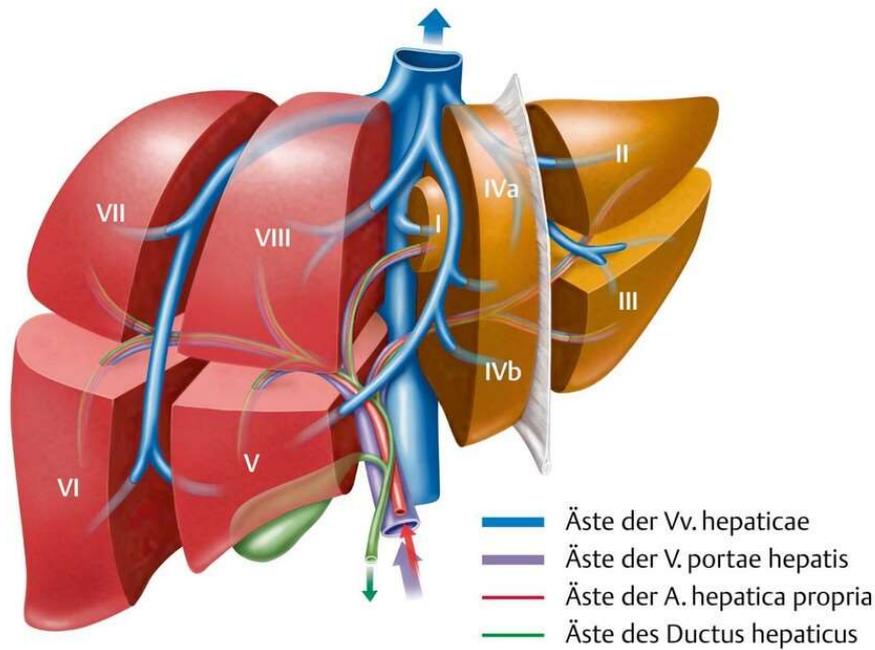


Abbildung 5: Unterteilung der Leber in Segmente (72)

Der Ablauf der chirurgischen Operation lässt sich grob in drei Teile gliedern. Im ersten Schritt wird die Leber mobilisiert und relevante Strukturen präpariert. Das hämodynamische Risiko für den Patienten ist bei diesem Schritt als moderat einzuschätzen (73). Im zweiten Schritt wird das betroffene Leberparenchym reseziert. Dabei müssen gegebenenfalls größere Gefäße abgeklemmt werden und die Hämodynamik des Patienten kann dadurch stark beeinflusst werden. Des Weiteren bedingen die chirurgische Intervention am gut durchbluteten Leberparenchym in dieser Phase häufig starke Blutungen. Um intraoperative Blutungen zu stillen bzw. ihnen vorzubeugen, werden verschiedene chirurgische Techniken angewandt, z. B. das Pringle-Manöver oder das partielle bzw. komplette Abklemmen der Vena Cava inferior. Während des Pringle-Manövers wird das Ligamentum hepatoduodenale und damit der arterioporale Zufluss der Leber vorübergehend mittels Tourniquet abgeklemmt (74). Anästhesiologisch muss in diesem Zeitraum vor allem der Blutdruck überwacht werden, da es zu einem signifikanten Abfall des MAD kommen kann. Das Pringle-Manöver wird in der Regel bis zu 60 Minuten mit einer intermittierenden Klemm-Strategie durchgeführt (75). Der Blutverlust ließ sich über die Jahre wesentlich reduzieren (76). Die Gewebedissektion erfolgt in der Regel durch mechanische Dissektion mit einer Schere oder einer Crush Clamp Technik. Hilärstrukturen und Lebervenen werden über Gefäßklemmen transzidiert und mit Prolene-Nähten verschlossen. Im dritten Schritt wird das Resektat entnommen und die Blutung gestillt. Seit 1991 werden Leberresektionen auch laparoskopisch durchgeführt (77). Generell ist diese

Operationstechnik mit einem geringeren Blutverlust, weniger Schmerzen sowie kürzeren Intensivstations- und Krankenhausverweildauern assoziiert (78). Allerdings sind auch bei einem sorgfältig ausgewählten Patientenkollektiv die möglichen Abklemmzeiten eingeschränkt und die Toleranz des normalen Leberparenchyms gegenüber längeren Ischämiezeiten bei einer schlechten Leberfunktion begrenzt (79). Der Operationsablauf und das Anästhesieverfahren unterscheiden sich im Vergleich zum offenen Verfahren nicht wesentlich voneinander.

3.4 Präoperativer Zustand

3.4.1 ASA-Score

Der präoperative physische Zustand des Patienten lässt sich mit Hilfe der ASA-Klassifizierung (American Society of Anaesthesiologists Physical Status Classification) einschätzen. Dieser wurde in seiner Grundidee bereits 1941 von der Vorläufergesellschaft der ‚American Society of Anaesthesiologists‘ zur Erhebung des präoperativen physischen Status entwickelt. Der Patient lässt sich in aufsteigend in eine von 5 Gruppen einstufen. Ein ASA-Score von 1 entspricht einem gesunden Patienten. Der ASA-Score 5 hingegen beschreibt den Zustand eines moribunden Patienten mit einer wahrscheinlichen Lebenserwartung von unter 24 Stunden (49). Ein ASA-Score von 6 beschreibt den Zustand eines bereits hirntoten Patienten. In den letzten 70 Jahren hat sich die Klassifikation mehrfach verändert. In der ersten Version von 1941 wurden sechs Graduierungsstufen eingeführt, wobei die ASA-Klassen 5 und 6 ausschließlich für Patienten mit Notfalloperationen vorgesehen waren (80). Die Anwendungsbereiche der ASA-Klassifikation haben sich im Laufe der Zeit erheblich erweitert. Heute wird sie nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch in wissenschaftlichen Studien als standardisiertes Bewertungssystem eingesetzt, um Patienten hinsichtlich ihres perioperativen Risikos und ihrer Sterblichkeit zu klassifizieren.

Es gibt mehrere Studien, die die prognostische Bedeutung der ASA-Klassifikation im klinischen Alltag belegen. Young et al. konnten zeigen, dass der ASA-Score ein guter Parameter ist, eine verlängerte postoperative Verweildauer nach einem operativen Eingriff vorherzusagen (50). Hackett et al. werteten in ihrer Studie mit mehr als zwei Millionen Patienten den prädiktiven Wert des ASA-Scores aus. Der ASA-Score konnte als ein unabhängiger, prognostischer Faktor für die postoperative Morbidität und Mortalität detektiert werden. Die Art der Operation hatte hierbei keinen Einfluss auf die Vorhersagekraft (51). Die Schwäche bei der Anwendung der Klassifikation im klinischen Alltag liegt jedoch vor allem in der subjektiven Einschätzung durch den Anästhesisten. Die Zuweisung erfolgt bei der Prämedikation des Patienten in der Anästhesiesprechstunde.

Seit 2021 steht eine aktualisierte Version der ASA-Klassifikation zur Verfügung (81). In der neuen Fassung wird dem Anwender eine weitere Hilfestellung angeboten, die die korrekte Einstufung bestimmter Patientengruppen erleichtert. Es werden auch Beispiele für Schwangere und Patientinnen vor gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffen sowie für pädiatrische Patienten genannt. Tabelle 4 stellt das Klassifizierungssystem tabellarisch dar.

Tabelle 4: ASA-Risikoklassifikation [nach (81)]

Klassifikation	Definition	Beispiel Erwachsene	Beispiel Kinder
ASA I	Ein gesunder Patient	gesund (keine akute oder chronische Erkrankung)	gesund (keine akute oder chronische Erkrankung)
ASA II	Ein Patient mit leichter systemischer Erkrankung	z.B. gut eingestellte(r) Diabetes mellitus	z.B. asymptomatische, angeborene kardiale Erkrankung
ASA III	Ein Patient mit schwerer systemischer Erkrankung	z.B. schlecht eingestellte(r) Diabetes mellitus	z.B. nicht korrigierte, stabile angeborene kardiale Erkrankungen
ASA IV	Ein Patient mit schwerer systemischer, konstant lebensbedrohlicher Erkrankung	z.B. akutes Nierenversagen	z.B. symptomatische angeborene kardiale Erkrankungen
ASA V	Ein multimorbider Patient, der erwartungsgemäß nicht ohne eine Operation/ Intervention überlebt	z.B. intrakranielle Blutung mit Masseneffekt	z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz
ASA VI	Ein für Hirntod erklärter Patient, dessen Organe für Spenderzwecke entfernt werden		

3.5 Postoperative Komplikationen bei leberchirurgischen Eingriffen

2018 wurden deutschlandweit 24.939 Leberteilresektionen mit Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-501 (atypische Leberresektion) und 5-502 (anatomische (typische) Leberresektion) durchgeführt (82). Obwohl im Laufe der Jahre in technologischer,

medizinischer und chirurgischer Hinsicht große Fortschritte gemacht wurden, sind Leberteilresektionen häufig mit postoperativen Komplikationen bis hin zur postoperativen Mortalität assoziiert. Baum et al. veröffentlichten 2019 eine Studie, in der sie deutschlandweit alle viszeralchirurgischen Eingriffe der Jahre 2009 bis 2015 hinsichtlich auftretender postoperativer Komplikations- und Mortalitätsraten analysierten. Mit dem Ergebnis, dass die Mortalität bei leberchirurgischen Eingriffen in Deutschland bei 7,7 % und die Komplikationsrate bei 24,3 % lag. Am häufigsten traten Transfusionsgaben von mehr als 6 Erythrozytenkonzentrat (13,0%) und eine Sepsis (11,4%) auf (4). Bruns nennt abhängig vom Resektionsausmaß intra- oder postoperative Blutungen, Leberversagen, Leberabszesse, Biliome und die Gallenleckage als häufigste Komplikationen in der Leberchirurgie (83).

Die hohe Komplikations- und Mortalitätsrate bei Leberoperationen wurde von Deeb et al. hinsichtlich der perioperativen Risikofaktoren analysiert. Dabei wurde ersichtlich, dass Patienten mit einer American Society of Anesthesiologists Klassifikation (ASA) IV–V ein doppelt so hohes Risiko für intensivmedizinisch betreuungswürdige Komplikationen hatten. Außerdem zeigten die präoperative Verwendung eines Beatmungsgerätes, Diabetes mellitus, Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Steroideinnahme, präoperativer Gewichtsverlust >10%, präoperative Sepsis und präoperativ infizierte Wunden eine statistische Relevanz hinsichtlich schwerer postoperativer Komplikationen (5).

3.5.1 Der Clavien-Dindo-Score

Die standardisierte Clavien-Dindo-Klassifikation chirurgischer Komplikationen wird als ein einfaches und weit verbreitetes Instrument zur Beurteilung und Dokumentation postoperativer Komplikationen in der Allgemeinchirurgie eingesetzt (84). Bei der Bewertung wird nicht die Komplikation selbst beurteilt, sondern vielmehr die Art der Therapie, die zur Korrektur der Komplikation erforderlich ist (85). Mit Hilfe dieser Einstufung können standardisierte Daten über Komplikationen nach leberchirurgischen Eingriffen erfasst und eine subjektive Interpretation weitgehend minimiert werden. 2004 wurde die ursprüngliche Klassifikation von Clavien aus dem Jahr 1992 (85) von Dindo et al. modifiziert (86). Diese beinhaltet eine Graduierung der Komplikationen nach Grad 1-5, mit Untergruppierungsstufen 3-4, entsprechend des benötigten Behandlungsausmaßes einer Komplikation. Während eine Komplikation mit der Klassifizierung Grad I nur einen geringen therapeutischen Aufwand erfordert, erfordert eine in Grad V eingeteilte Komplikation eine intensivmedizinische Betreuung mit großem therapeutischem Einsatz.

Tabelle 5: Klassifikation chirurgischer Komplikationen (86)

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
<i>IIIa</i>	Intervention nicht unter Vollnarkose
<i>IIIb</i>	Intervention unter Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen) die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
<i>IVa</i>	Organdysfunktion eines Organs (Dialyse inkludiert)
<i>IVb</i>	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

Dindo et al. evaluierten 2009 die Ergebnisse des Scores. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Studien mit Verwendung des Clavien-Dindo-Scores stetig anstieg. 31 % der Arbeiten stammten aus dem Bereich der hepatopankreatiko-biliären Chirurgie und 19% aus dem Gebiet der Transplantationschirurgie (87). Abbildung 6 zeigt die zunehmende Anzahl der Zitierungen der ursprünglichen Studie von Dindo et al. in wissenschaftlichen Arbeiten.

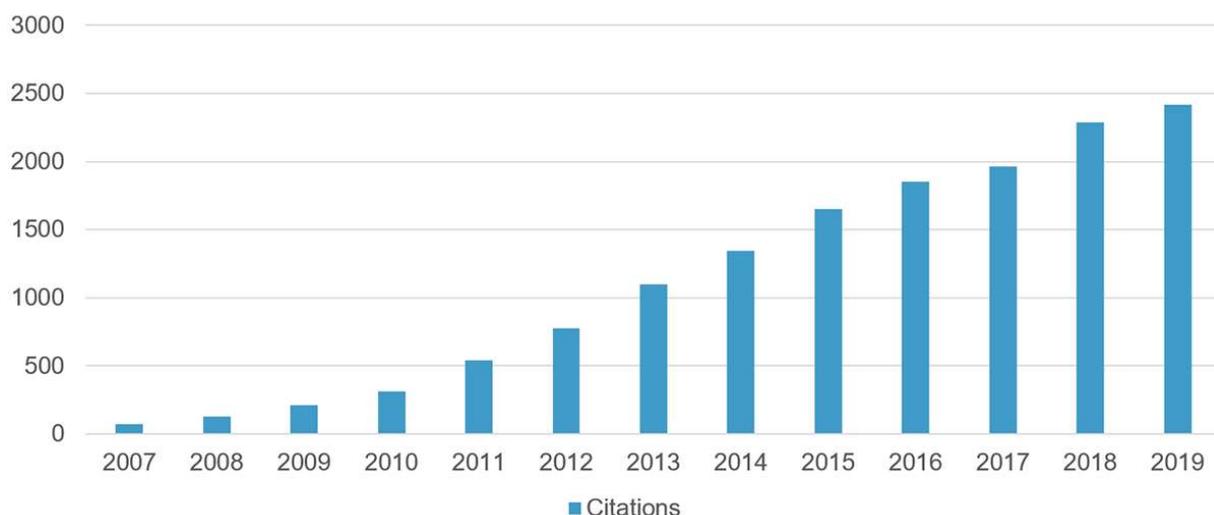


Abbildung 6: Anzahl der Zitierungen des Clavien-Dindo-Scores in wissenschaftlichen Arbeiten pro Jahr (88)

Um subjektive Einschätzungen des Scores zu minimieren, beauftragte die Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 2016 einen Ausschuss, dessen Mitglieder sich aus neun verschiedenen Studiengruppen zusammensetzte. Es wurden häufig auftretende postoperative Komplikationen („adverse events“ =AE) der Fachbereiche definiert und in Form von detaillierteren Einstufungskriterien der Clavien-Dindo-Klassifikation untergeordnet. Die Anwendung wurde erleichtert und für chirurgische Komplikationen optimiert (s. Tabelle 6) (89).

Tabelle 6: Beispielklassifikation eines intraabdominellen Abszesses (89)

I	Klinische Beobachtung und diagnostische Auswertung → keine Intervention
II	Medikamentöse Therapie erforderlich (z.B. Antibiotika)
IIIa	Einlage einer Drainage mittels Bildgebung; Drainagewechsel eingeschlossen
IIIb	Eingriff unter Vollnarkose indiziert (Drainage)
IVa	Mindestens ein Organversagen (z.B. Lungenerkrankungen, die eine mechanische

	Beatmung erfordern, oder Nephropathie, die auf eine Dialyse hinweist)
IVb	Sepsis oder Multiorganversagen
V	Tod

4 Material und Methoden

4.1 Studienkonzept

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse, bei welcher primär der Einfluss der Narkosetiefe auf das postoperative Outcome evaluiert wird. Andere Risikofaktoren für postoperative Ereignisse, die mit dem anästhesiologischen Management assoziierbar sind, wurden ebenfalls miteingeschlossen.

Die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz prüfte die retrospektive Studie (Registrierungsnummer: 2020-14894-retrospektiv) und stimmte der Durchführung zu. Als Datenquellen wurden die von der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Mainz aufgezeichneten Narkoseprotokolle und die prä- und postoperativ erhobenen Laborparameter leberchirurgischer Eingriffe zwischen Dezember 2014 und September 2018 herangezogen.

4.2 Datenerhebung

Die Auswahl der Patienten erfolgte automatisiert mittels elektronischer Kliniksoftware. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit dem Operations- und Prozedurenschlüssel 5-501 und 5-502 für leberchirurgische Eingriffe. Das daraus ermittelte Patientenkollektiv umfasste 821 Patienten.

Alle Parameter wurden retrospektiv erhoben. Die intraoperativen Behandlungsentscheidungen wurden von den verantwortlichen Anästhesisten getroffen. Die Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist eine große Lehrereinrichtung. Daher gab es eine potenzielle Variabilität des anästhesiologischen Managements zwischen den Patienten, basierend auf der Fachexpertise des behandelnden Anästhesisten. Es gab keine SOP für die Narkoseführung bei Patienten, die sich einer Leberresektion unterzogen. Im Anschluss wurden intra- und perioperative Anästhesiedokumentationen (Prämedikationsbogen, Narkoseprotokoll, Blutgasanalyse (BGA), perioperative Transfusionsprotokolle und das 24h PACU-Aufnahmeblatt), Operationsbericht, sowie chirurgischer Entlassungsbrief und gegebenenfalls intensivmedizinischer Verlegungsbericht ausgewertet. Für die Datenerhebung wurden die Parameter pseudonymisiert in einer Datenbank („Microsoft Excel 2011, Microsoft

Corporation“) zusammengetragen.

Während die Arztbriefe und Operationsberichte digital erfasst wurden, werden in der Universitätsmedizin Mainz alle perioperativen Protokolle handschriftlich ausgefüllt, anschließend gescannt und in digitaler Form im Archiv hinterlegt.

4.2.1 Ausschlusskriterien

Von der Analyse ausgeschlossen wurden minderjährige Patienten (n=1), Noteingriffe (n=6) sowie Transplantationen (n=1). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Operationen mit einer Dauer von unter 70 Minuten (n=8). Zuletzt wurden Patienten, bei denen unvollständige oder fehlerhafte Datensätze auffindbar waren, ausgeschlossen (n= 24).

4.3 Definitionen

4.3.1 Dindo Clavien

Die modifizierte Klassifizierung nach Clavien-Dindo ermöglicht eine standardisierte Erhebung post-operativer chirurgischer Komplikationen. In der Studie wurde eine vereinfachte Variante ohne Unterscheidung in Untergruppen verwendet (89).

Tabelle 7: Classification of surgical complications (89)

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen) die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
V	Tod des Patienten

4.3.2 MAC-Wert

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC-Wert) ist definiert als diejenige alveoläre Konzentration eines inhalativen Anästhetikums, bei der 50% der Patienten einer definierten Altersgruppe nicht mehr auf einen Schmerzreiz (z.B. Hautschnitt) reagieren. Sie beschreibt damit die anästhetische Potenz von Inhalationsanästhetika und dient dem Anästhesisten als Maß für die Narkosetiefe (90).

4.3.3 Dringlichkeit des operativen Eingriffes

Im krankenhausinternen Präoperationsbogen werden 3 Dringlichkeitsstufen unterschieden, die vom Operateur festgelegt werden. Noteingriffe wurden im Rahmen der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 8: Dringlichkeit eines operativen Eingriffes [nach (91)]

Dringlichkeit	Definition
Wahleingriff	Aufschiebbar, nicht oder bedingt dringlich (Vorbereitungszeit: Tage-Monate)
Dringlicher Eingriff	Organerhaltender Eingriff, muss so bald wie möglich gemacht werden (Vorbereitungszeit: Stunden)
Noteingriff	Überlebenswichtiger Eingriff, muss sofort durchgeführt werden, kein Aufschub möglich (Vorbereitungszeit: Minuten)

4.3.4 BMI

Die Einteilung in Gewichtsklassen erfolgt nach der internationalen Klassifikation der World Health Organization (WHO) aufgrund des Bodymass-Index ($BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$).

Tabelle 9: BMI-Grenzwerte (92)

Klassifikation	BMI (kg/m²)
<i>Untergewicht</i>	< 18,5
<i>Normalgewicht</i>	18,5-24,9
<i>Präadipositas</i>	25-29,9
<i>Adipositas Grad I</i>	30-34,9
<i>Adipositas Grad II</i>	35-39,9
<i>Adipositas Grad III</i>	≥ 40

4.3.5 OPS Codes

OPS 5-501: Der Patient hat eine Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Leber (atypische Leberresektion) erhalten.

OPS 5-502: Beschreibung einer anatomischen, typischen Leberteilresektion.

4.4 Datenerfassung, Datenauswertung

4.4.1 Präoperative Parameter

Alle ausgewerteten Allgemeinanästhesien erfolgten in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz der Johannes Gutenberg-Universität. Die präoperative Vorbereitungsphase wurde von allen Patienten/innen in gleicher Weise durchlaufen. Zum Ablauf dieser Phase gehört die Patientenidentifikation, die Kontrolle der Anästhesie- und Operationsaufklärung, die Berücksichtigung von Vorerkrankungen und daraus resultierenden Festlegung eines ASA-Scores für den Patienten. Des Weiteren werden erschwerenden Bedingungen für die anstehende Anästhesieeinleitung und die Messwerte von Blutdruck und Herzfrequenz notiert. Die bestehende Dauermedikation der Patienten wurde durch das Studienmanagement nicht beeinflusst. Vor der Einleitung der Anästhesie blieben alle Patienten gemäß den chirurgischen Vorbereitungsrichtlinien nüchtern, wobei eine Mindestdauer von sechs Stunden eingehalten wurde. Die Prämedikation erfolgte durch die orale Verabreichung von 3,75 bis 7,5 mg Midazolam (Dormicum®, Roche) mindestens 30

Minuten vor dem Beginn der Narkose. Eventuell benötigte Transfusionsprodukte können bei der klinikinternen Blutbank vorbestellt werden. Im Rahmen dieser Auswertung wurden Größe und Gewicht aus dem Prämedikationsbogen übernommen. Daraus wurde der BMI-Wert automatisiert berechnet. Des Weiteren wurde der ASA-Score übernommen.

4.4.2 Operations- und Anästhesiezeiten

Mit Beginn der ersten Medikation beginnt die Anästhesieeinleitung und wird als Zeitpunkt auf dem Narkoseprotokoll notiert. Der Beginn der Operation (Schnittzeitpunkt), Operations- und Anästhesieende werden zeitlich ebenfalls festgehalten und notiert.

Für die Datenauswertung wurden das Operationsdatum und die beschriebenen Zeitpunkte in die Excel-Tabelle übernommen. Operations- und Anästhesiedauer wurden automatisiert berechnet.

4.4.3 Anästhesieeinleitung

Bei der durchgeführten Anästhesie handelte es sich entweder um eine balancierte Anästhesie, bei der intravenöse Wirkstoffe und Inhalationsanästhetika kombiniert eingesetzt wurden, oder um eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA). Zur Analgesie wurde zunächst bolusweise Sufentanil bzw. Remifentanil verabreicht. Die Narkose wurde anschließend mit Propofol eingeleitet. Als Muskelrelaxantien kamen Atracurium, Rocuronium oder Succinylcholin zum Einsatz. Wurde die Narkose als TIVA weitergeführt, wurde die intravenöse Gabe des Propofols über einen Perfusor (mg/kg*h) gesteuert. Bei einer balancierten Narkoseführung wurde nach Narkoseeinleitung auf inhalative Anästhetika umgestellt.

4.4.4 Narkosetiefe

4.4.4.1 MAC-Werte

Zur inhalativen Aufrechterhaltung einer Narkose wurden Sevofluran oder Desfluran verwendet. Desfluran und Sevofluran wurden über den Vapor (Draeger) appliziert. Als Narkoserespirator kam das Gerät Pallas (Draeger) zum Einsatz. Es wurde mit Zufuhr von Frischgasfluss gearbeitet und handelte sich um ein halbgeschlossenes Rückatmungssystem. Aufgrund der zirkulierenden Atemgasgemische werden sie als Kreissysteme bezeichnet. Die Frischgaszufuhr in diesen Systemen ist signifikant niedriger als das Atemminutenvolumen, aber höher als die vom Patienten aufgenommene Menge. Infolgedessen unterscheiden sich die Konzentrationen im Frischgas erheblich von denen im Inspirationspfad, was ein anspruchsvolleres Überwachungssystem erfordert. Zusätzlich zur Einsparung von Gasen und Anästhetika wird durch diese Systeme eine verbesserte Klimatisierung der Atemgase erreicht, die durch chemische Reaktionen im CO₂-Absorber weiter unterstützt wird (93). Am Patienten waren beide Beatmungsschläuche durch ein Y-Stück konnektiert. In der Expiration erfolgte

eine Absorption des ausgeatmeten CO₂ im Atemkalk. Im Rahmen der Datenerhebung wurden in Abhängigkeit des Alters des Patienten die individuelle end-expiratorische Gaskonzentration in 50-100% Sauerstoff für die MAC-Werte von 1,0, 1,2 und 1,4 ermittelt. Für den Einsatz eines Luft-Sauerstoff-Gemisches bei Low-flow-Anästhesie sollte die minimale O₂-Konzentration im Frischgas während der Niedrigflussphase bei mindestens 50% liegen, während sie bei Minimal-flow-Anästhesie auf mindestens 60% erhöht werden sollte (94). Orientierend wurde sich im Rahmen dieser Studie an Abbildung 7 orientiert. Diese zeigt die altersabhängigen MAC-Werte für Sevofluran und Desfluran nach Nickalls und Mapleson (41). Der MAC-Wert von 1,0 lässt sich dabei als der Wert definieren, bei dem 50 % der Personen einer definierten Altersgruppe, keine Reaktion auf einen Schmerzreiz zeigen. Die Werte gleich, oder über den ermittelten Grenzwerten wurden über die Anästhesiedauer gezählt und notiert. Die Phasen wurden addiert und in die Einheit Minuten automatisiert umgerechnet.

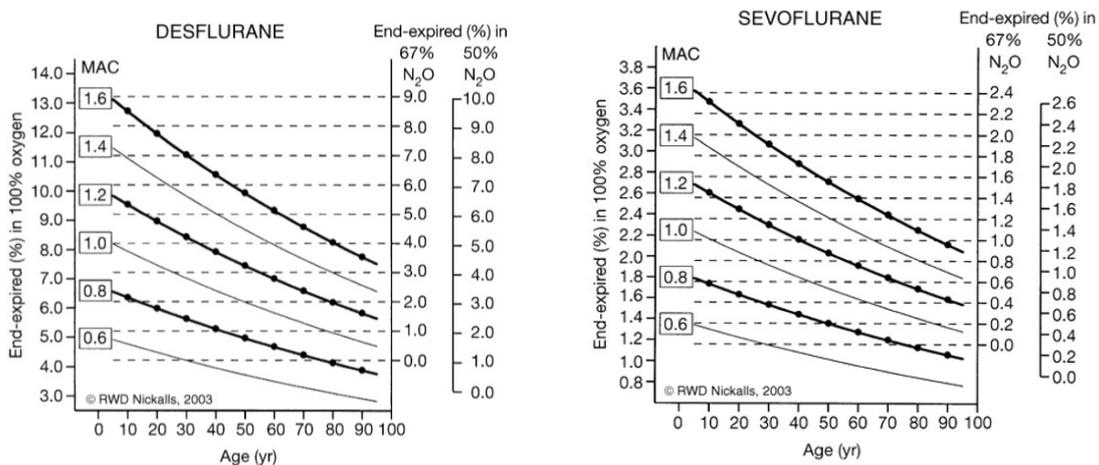


Abbildung 7: Sevofluran und Desfluran MAC (12)

4.4.4.2 BIS-Monitoring

Falls vorhanden, diene der BIS-Wert als weiterer Parameter für die Darstellung der Narkosetiefe. Der BIS-Monitor umfasst die Zeitbereichs-, Frequenzbereichs- und bispektrale Analyse der EEG-Rohsignale. Dieser wird als dimensionslose Zahl angezeigt, die von 0 (isoelektrisches EEG) bis 100 (vollständig wach) reicht, um die Narkosetiefe anzuzeigen. Im Rahmen der Vorbereitung für die Anästhesie wurden gemäß den Empfehlungen des Herstellers BIS Quatro Sensoren für Erwachsene auf die Stirn des Patienten angebracht. Die Ableitung der BIS-Werte wurde vom Beginn bis zum Ende der Anästhesie durchgeführt. Werte zwischen 90-100 zeigen einen Wachzustand an, der Patient ist ansprechbar und reagiert adäquat. 89- 70 ist gleichzusetzen mit einem schlafenden Patienten, der auf Ansprache oder

Schmerzreiz erweckbar ist. Bei Werten zwischen 69- 61 ist der Patient sediert jedoch nicht vollständig narkotisiert. Werte zwischen 60-40 werden einer adäquaten Allgemeinanästhesie zugeordnet. Niedrigere Werte als 40 werden einer tiefen Sedierung zugeschrieben, wobei ein Wert von 1 einer Nulllinie im EEG entspricht (95). Im Rahmen dieser Studie wurden die fünfzehnminütigen Phasen gezählt, in denen der BIS-Wert unter 40 lag und in die Excel Tabelle aufgenommen.

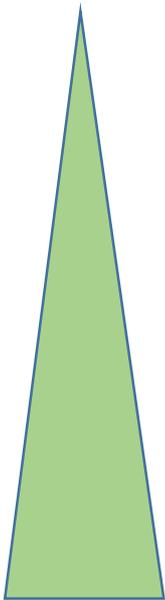
Narkosetiefe 	Vigilanz/Hypnosegrad	BIS-Wert
	Wachheit	100-90
	Müdigkeit/Sedierung	89-70
	Sedierung/oberflächliche Anästhesie	69-61
	Allgemeinanästhesie	60-40
	Tiefe Allgemeinanästhesie	<40
	Burst-Suppression-EEg Nulllinie	bis 0

Abbildung 8: Narkosetiefe – BIS-Wert [nach (96)]

4.4.5 Blutdruckparameter

Die perioperative Blutdruckmessung erfolgte über eine kontinuierliche intraarterielle Blutdruckmessung. Falls dies nicht vorhanden war, wurde in fünfminütigen Intervallen eine oszillometrische Kontrolle des Blutdruckes mit Hilfe der am Oberarm anliegenden Blutdruckmanschette durchgeführt. Perioperativ wurden diese Werte durch den Anästhesisten in das Narkoseprotokoll graphisch übernommen. Im Rahmen dieser Datenerhebung wurde der erste notierte Wert im Narkoseprotokoll als initialer Blutdruckreferenzwert übernommen. Zur Erfassung perioperativer Hypotoniephasen wurden relativ zum initial gemessenen Blutdruck abgefallene Blutdruckwerte SAP <100 mmHg und MAP <65mmHg herangezogen. Relative systolische Hypotonien wurden auf Grundlage eines Druckabfalls von >20% zum Referenzwert erfasst. Die fünfminütigen Phasen, in denen der Druck unter den Grenzwerten

lag, wurden gezählt und notiert. Es ergab sich für die Dauer der absoluten, relativen und mittleren Hypotoniephasen eine Zeitdauer in der Einheit Minuten.

4.4.6 Blutdruckregulierende Medikamente intraoperativ

Zur intraoperativen pharmakologischen Therapie von Hypotoniephasen wurden folgende vasoaktive Substanzen erfasst: Noradrenalin (2mg/50ml bzw. 5mg/50ml), Arterenol (Perfusor), Atropin, sowie Akrinor® (20:1 Gemisch aus Cafedrin und Theodrenalin).

4.4.7 BGA (Blutgasanalyse)

Perioperativ dienten Blutgasanalysen unter anderem zur Überwachung des Hämoglobinwertes und des Laktatwertes. Bei bestehendem arteriellem Zugang wurde dabei arterielles Blut abgenommen, falls nicht vorhanden, wurden die Proben einem venösen Zugang entnommen. Im Rahmen der Datenerhebung wurden der letzte gemessene Hämoglobinwert und der höchste gemessene Laktatwert intraoperativ erfasst.

4.4.8 Postoperative Outcome Parameter

Wesentlicher Untersuchungspunkt der Studie galt der Beurteilung postoperativer Komplikationen. Zur stringenten und standardisierten Erfassung postoperativer Komplikationen dient die Clavien-Dindo-Klassifikation. Dabei werden fünf Schweregrade postoperativer oder -interventioneller Komplikationen unterschieden. Beurteilt wurden dabei Komplikationen der Leber, des Gastrointestinaltraktes, urologische Komplikationen und die Einschränkung der Diurese. Außerdem wurden Infektionen, Beeinträchtigungen des Respirationstraktes, des Herzens, des Kreislaufsystems und neurologische Komplikationen, sowie das Auftreten eines postoperativen Delirs erfasst. Die Informationen über aufgetretene Komplikationen wurden dabei aus intensivmedizinischen Verlegungsbriefen, sowie chirurgischen Entlassbriefen entnommen. Die Summe der von Komplikationen betroffenen Organsysteme wurde automatisiert berechnet. Darüber hinaus wurde die höchste und damit schlechteste Clavien-Dindo-Klassifikation der Patienten im Rahmen der Datenerhebung übernommen. Als weiterer Endpunkt der Untersuchung wurde die Differenz des Operationsdatums und des Entlassungszeitpunktes als postoperative Verweildauer übernommen. Bei erneuter stationärer Aufnahme aufgrund postoperativer Komplikationen wurden die Aufenthalte kumulativ erfasst. Zudem wurde die Verweildauer auf der Intensivstation kumulativ im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes als weiterer Endpunkt der Studie erfasst. Als letzter Parameter für die Untersuchung postoperativer Komplikationen diente die Erfassung postoperativer Mortalität. Dies erfolgte zusätzlich zur Erfassung der Clavien-Dindo-Klassifikation.

4.5 Statistische Analyse

Die Größe der Studienkohorte basierte auf den verfügbaren Daten von Patienten, die sich im zuvor angegebenen Zeitraum einem leberchirurgischen Eingriff unterzogen. Es wurde im Vorfeld keine statistische Power-Berechnung durchgeführt. Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle der Version Microsoft 2010 erfasst auf Fehler bei der Dateneingabe überprüft. Die Daten wurden mit der Statistiksoftware R (R Core Team 2020: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) Version 4.0.2. sowie der Software IBM SPSS (Statistics Version 27) analysiert. Die Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) oder Median für kontinuierliche Variablen und als Häufigkeiten und Prozentsätze für kategoriale Variablen dargestellt.

Nach der deskriptiven Analyse des Gesamtkollektivs erfolgte eine Eingruppierung in zwei Vergleichsgruppen nach Auftreten postoperativer Komplikationen. Patienten ohne postoperative Komplikationen (CD-Score=0) wurden der ersten Gruppe, Patienten mit gelisteter Komplikation (CD-Score >0) der zweiten Gruppe zugeordnet.

Mit einer logistischen Regressionsanalyse wurden die zwei Gruppen hinsichtlich erhobener Narkosetiefe- sowie präoperativ erhobener Parameter untersucht. Zusätzlich wurde mit Hilfe der Spearman Korrelation sowie des Chi² Tests die Zusammenhänge zwischen den Endpunkten Mortalität, postoperative Verweildauer sowie Verweildauer auf der Intensivstation und dem Auftreten postoperativer Komplikationen untersucht.

Weiterhin wurden Regressionsanalysen für die Endpunkte Mortalität, postoperative Verweildauer sowie die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung durchgeführt.

Für Patienten, die postoperativ verstarben, wurde der Zusammenhang der postoperativen Mortalität und intraoperativen Parametern der Narkosetiefe (Hypotonien, BIS-Werte <40, MAC <1,0/>1,2/>1,4) sowie der Anästhesiedauer und des Patientenalters in Form einer logistischen Regressionsanalyse durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen postoperativer Verweildauer und intraoperativen Parametern der Narkosetiefe (Hypotonien, BIS-Werte <40, MAC <1,0/>1,2/>1,4) sowie der Anästhesiedauer und des Patientenalters wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht.

Gleichermaßen wurde der Zusammenhang zwischen der Dauer der intensivmedizinischen Betreuung und intraoperativen Parametern der Narkosetiefe (Hypotonien, BIS-Werte <40, MAC <1,0/>1,2/>1,4) sowie der Anästhesiedauer und des Patientenalters in Form einer linearen Regressionsanalyse untersucht.

Als Signifikanzniveau wurde immer ein p-Wert von < 0,05 angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden 820 Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, die sich im Zeitraum 2015 bis 2018 einer Leberteilresektion unterzogen. Diese sind in der klinikinternen Datenbank mittels OPS-Code 5-501 und 5-502 ermittelt worden. 229 Patienten wurden mittels OPS-Code 5-501 (Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Leber (atypische Leberresektion)) und 420 Patienten mittels OPS-Code 5-502 (Anatomische, typische Leberresektion) herausgefiltert. 125 Patienten wiesen beide OPS-Codes vor. Im Anschluss wurden 8 Patienten wegen Minderjährigkeit oder nicht einzuschließenden Noteingriffen ausgeschlossen. Es wurden zunächst 812 Patienten zur Auswertung zugelassen. Bei insgesamt 38 Patienten führten fehlende Dokumentationen, falsche Daten und Operationszeiten unter 70 Minuten zum späteren Ausschluss. Eine Operationsdauer von unter 70 Minuten wurde als Ausschlusskriterium definiert, da diese bei einer durchschnittlichen Operationsdauer von 4,31h als Ausreißer angesehen wurde, beziehungsweise als explorative Laparotomie ohne chirurgische Intervention.

Das Patientenkollektiv bestand nach Ausschluss der beschriebenen Patienten aus 304 (39,3%) weiblichen und 470 (60,7%) männlichen Patienten im Alter von 20 bis 87 Jahren (Median = 64 Jahre, Mittelwert = 62 Jahre).

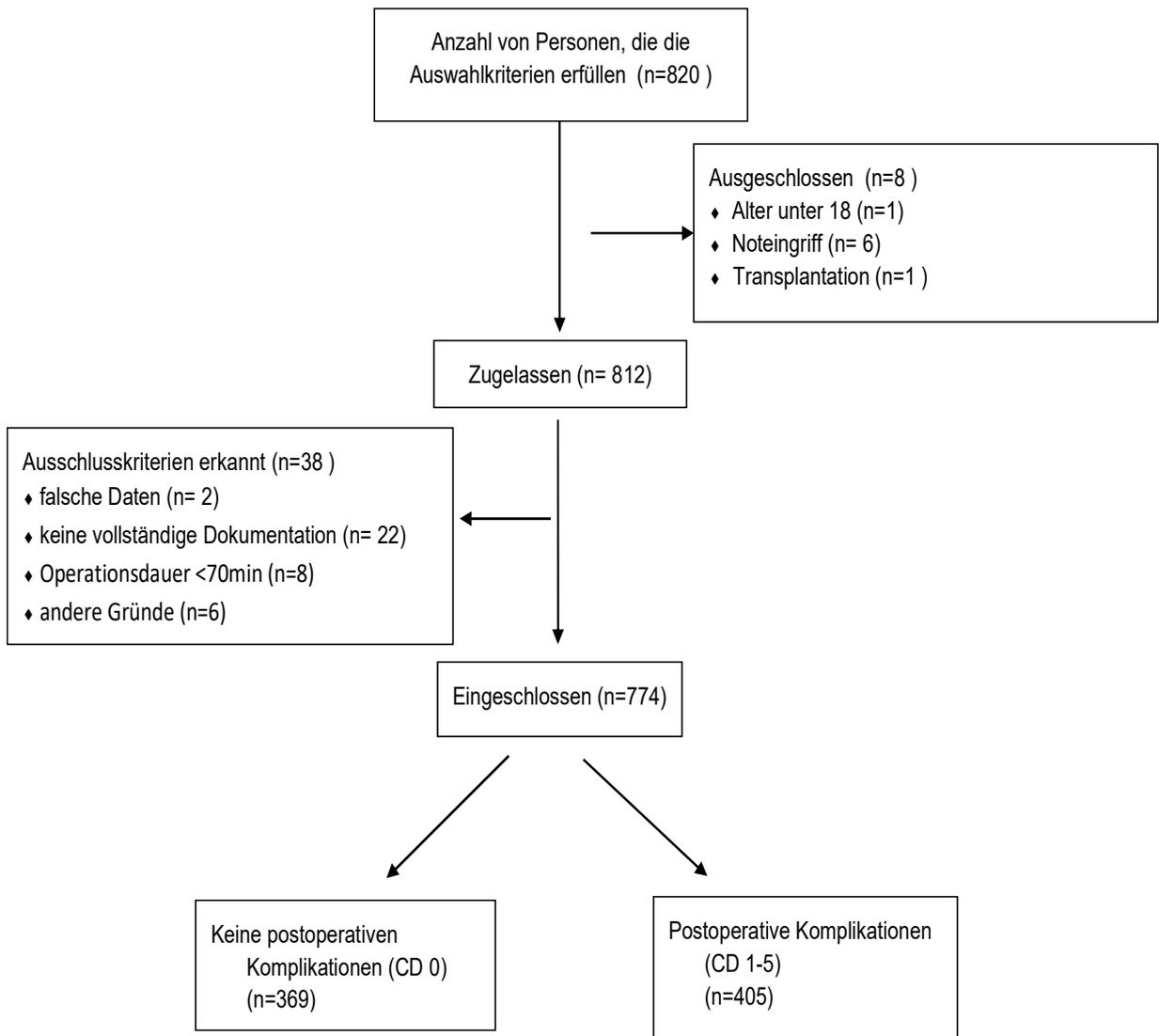


Abbildung 9: *Abbildung 3: Consort-Flow-Diagramm mit Ausschlusskriterien*

Die Patienten mit postoperativen Komplikationen waren im Vergleich zu der Patientengruppe ohne postoperative Komplikationen im Durchschnitt 3,6 Jahre älter. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten postoperativer Komplikationen (CD>0) (Odds Ratio [OR] 1,035, Konfidenzintervall (KI) 1,011 – 1,059, p = 0,003).

Im Mittel waren die Patienten in beiden Gruppen präadipös (BMI = 26,7). Der BMI-Wert zeigte sich in der logistischen Regressionsanalyse für den Endpunkt postoperativ auftretender Komplikationen (CD0 vs. CD>0) nicht statistisch signifikant (OR 0,985, KI 0,926 – 1,048, p = 0,625). Operationsindikation war in der Regel ein malignes Geschehen. Fasst man Rektum-, Sigma- und Kolonkarzinome unter dem Überbegriff der kolorektalen Karzinome zusammen, waren diese Art der Primärtumore mit einer absoluten Anzahl von n = 315 und 40,7% am häufigsten vertreten. Die lebereigenen Tumore, (HCC und CCC) waren mit 36,5 % insgesamt am zweithäufigsten vertreten. Die Gruppe mit postoperativ auftretenden Komplikationen setzt sich aus mehr Gallengangskarzinomen und weniger kolorektalen Karzinomen zusammen. Die deskriptiven und epidemiologischen Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Epidemiologische Merkmale der Gruppe mit sowie ohne postoperative Komplikationen

	Gesamt	CD 0	CD >0
<i>Studienpopulation</i>	774	369	405
<i>Alter (Jahre ±SD)</i>	62,1 ± 13,0	60,2 ± 13,5	63,8 ± 12,3
<i>Body mass index (kg/cm² ±SD)</i>	26,7 ± 4,96	26,9 ± 5,0	26,6 ± 4,9
<i>HCC</i>	139 (17,96% ^a)	67 (18,16% ^b)	72 (17,78% ^b)
<i>Adenom/Adenokarzinom/Hämangiom</i>	28 (3,62% ^a)	15 (4,07% ^b)	13 (3,21% ^b)
<i>CCC extrahepatisch</i>	67 (8,66% ^a)	14 (3,79% ^b)	53 (13,09% ^b)
<i>CCC intrahepatisch</i>	76 (9,8% ^a)	25 (6,78% ^b)	51 (12,59% ^b)
<i>Sigmakarzinom</i>	75 (9,69% ^a)	44 (11,92% ^b)	31 (7,65% ^b)

<i>Rektumkarzinom</i>	118 (15,25% ^a)	72 (19,51% ^b)	46 (11,36% ^b)
<i>Kolonkarzinom</i>	122 (15,76% ^a)	56 (15,18% ^b)	66 (16,3% ^b)
<i>Sonstige Primärtumore</i>	118 (15,25% ^a)	59 (15,99% ^b)	59 (14,57% ^b)
<i>Kein maligner Ursprung</i>	31 (4,01% ^a)	17 (4,61% ^b)	14 (3,46% ^b)
<p><i>HCC: Hepatozelluläres Karzinom</i> <i>CCC: Cholangiozelluläres Karzinom</i> <i>SD: Standardabweichung</i></p> <p>^a prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation (n=774) in Prozent</p> <p>^b prozentualer Anteil der Untergruppierung in Prozent</p> <p>Aufgrund von Rundungen kann es vorkommen, dass die Prozentwerte summiert nicht exakt 100 ergeben.</p>			

5.1.1 ASA-Score

Um den präoperativen physischen Zustand des Patienten erfassen zu können, wurden im Rahmen der Studie, die vor Beginn der Narkose notierten ASA-Klassifizierungen der Patienten übernommen. Die Verteilung wird in der Tabelle 11 dargestellt. Hinsichtlich des physischen Allgemeinzustandes nach ASA-Klassifikation der Patienten zeigte sich eine homogene Verteilung zwischen schwer (III-IV) und nicht bis leichtgradig (I-II) vorerkrankten Patienten. Gemäß der Klassifizierung erhielt die Mehrheit der Patienten präoperativ den ASA-Status II (47,3%) sowie ASA-Status III (48,3%). Die ASA-Klassifizierung der Patienten korreliert in der Korrelationsanalyse nach Spearman signifikant mit postoperativ auftretenden Komplikationen (Rangkorrelationskoeffizient (r_s)= 0,142, $p = <0,001$, $n = 774$). Ein höherer ASA Score zeigt somit einen statischen Zusammenhang mit häufiger auftretenden postoperativen Komplikationen.

Tabelle 11: Verteilung der ASA-Klassifizierungen

	Gesamt n=774	CD 0 n=369	CD >0 n=405
<i>ASA I^a</i>	10 (1,29% ^a)	7 (1,9% ^a)	3 (0,74% ^a)

ASA II ^a	366 (47,29% ^a)	198 (53,66% ^a)	168 (41,48% ^a)
ASA III ^a	374 (48,32% ^a)	157(42,54% ^a)	217 (53,58% ^a)
ASA IV ^a	24 (3,1% ^a)	7 (1,9% ^a)	17 (4,2% ^a)

^a angegebene Prozentwerte beziehen sich auf die Verteilung innerhalb der Tabellenspalte anteilig von der Gesamtsumme

Aufgrund von Rundungen kann es vorkommen, dass die Prozentwerte summiert nicht exakt 100 ergeben.

5.1.2 Endpunkt - Clavien Dindo

Tabelle 12: Clavien-Dindo Verteilungsmuster nach Organsystemen

Clavien Dindo	0	1	2	3	4	5
Schwerwiegendste Komplikation ^{a,b}	369 (47,7%)	73 (9,4%)	96 (12,4%)	173 (22,4%)	31 (4,0%)	32 (4,1%)
Leber/OP-Gebiet ^b	548 (70,8%)	37 (4,78%)	22 (2,84%)	134 (17,3%)	27 (3,49%)	6 (0,78%)
GIT ^b	692 (89,4%)	32 (4,13%)	20 (2,58%)	22 (2,84%)	8 (1,03%)	0 (0%)
Uro ^b	720 (93%)	14 (1,81%)	16 (2,07%)	8 (1,03%)	14 (1,81%)	2 (0,26%)
Infektion ^b	597 (77,1%)	22 (2,84%)	100 (12,9%)	38 (4,91%)	14 (1,81%)	3 (0,39%)

<i>Respiratorisch^b</i>	670 (86,6%)	15 (1,94%)	15 (1,94%)	49 (6,33%)	25 (3,23%)	0 (0%)
<i>Herz^b</i>	710 (91,7%)	13 (1,68%)	23 (2,97%)	11 (1,42%)	11 (1,42%)	6 (0,78%)
<i>Kreislauf^b</i>	668 (86,3%)	21 (2,71%)	38 (4,91%)	10 (1,29%)	14 (1,81%)	23 (2,97%)
<i>Neurologisch^b</i>	730 (94,3%)	14 (1,81%)	18 (2,33%)	5 (0,65%)	6 (0,78%)	1 (0,13%)
<p>^a traten postoperativ mehrere Komplikationen auf, so wurde die jeweils schwerwiegendste postoperative Komplikation in die Auswertung einbezogen</p> <p>^b prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation (n=774) in Prozent</p> <p>Aufgrund von Rundungen kann es vorkommen, dass die Prozentwerte summiert nicht exakt 100 ergeben.</p>						

Die postoperativen Komplikationen wurden mit Hilfe des Clavien Dindo Scores eingeteilt. Aufgeteilt in die von Komplikationen betroffenen Organsysteme ergab sich jeweils ein Score. Die Komplikation mit dem höchsten Wert wurde als schlechtester Clavien Dindo Wert notiert (CD_worst). Bei 369 (47,7%) Patienten traten postoperativ keinerlei Komplikationen auf. Bei 405 (52,3%) Patienten traten Komplikationen der Klassifizierung 1-5 nach CD auf. Tabelle 12 zeigt eine Auflistung der von Komplikationen betroffenen Organsystemen und die absolute und prozentuale Häufigkeit einer aufgetretenen Komplikation (CD>0). Die häufigsten Komplikationen (CD >0) zeigten sich postoperativ in der Leber (29,2%). Prozentual absteigend wurden infektiöse Geschehnisse (22,9%), Kreislaufproblematiken (13,7%) sowie Komplikationen im Respirationstrakt (13,4%) gelistet. Zu schwersten Komplikationen (CD 5) mit Todesfolge kam es bei 32 Patienten (4,1%).

5.2 Operations- und Anästhesieparameter

Nachfolgende Tabelle 13 listet die erhobenen Operations- und Anästhesieparameter der untersuchten Gesamtpopulation. Angegeben werden die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die prozentualen Anteile an der Gesamtpopulation.

Tabelle 13: Übersicht intraoperativer Operations- und Anästhesieparameter

	Gesamt	CD 0	CD >0	Odds ratio	95 % KI	p-Wert
<i>Dauer der Operation (min, Mittelwert ± SD)</i>	258 ± 108	226,6 ± 93,5	287,6 ± 112,5	1,006	1,004 - 1,007	<0,001
<i>Anästhesiedauer (min, Mittelwert ± SD)</i>	349,2 ± 114	315,6 ± 99,1	379,8 ± 118,1	1,006	1,002 - 1,010	0,003
<i>Offene Leberresektion^a</i>	693	314 (45,31%)	379 (54,69%)	2,596	1,574 - 4,282	<0,001
<i>Laparoskopische Leberresektion^a</i>	81	55 (67,9%)	26 (32,1%)	0,385	0,234 - 0,635	<0,001
<i>Sevofluran^a</i>	580	274 (47,24%)	306 (52,76%)	0,913	0,419 - 1,989	0,819
<i>Desfluran^a</i>	164	79 (48,17%)	85 (51,83%)	0,856	0,375 - 1,952	0,712
<i>TIVA^a</i>	30	16 (53,33%)	14 (46,67%)	1,095	0,503 - 2,386	0,819

^a angegebene Prozentwerte beziehen sich auf die Verteilung innerhalb der zusammengehörenden Tabellenzeile (farblich gekennzeichnet)

SD: Standardabweichung

Aufgrund von Rundungen kann es vorkommen, dass die Prozentwerte summiert nicht exakt 100 ergeben.

5.2.1 Anästhesie- und Operationsdauer

Die durchschnittliche Anästhesiedauer lag bei 349,2 min (± 114 min), die Operationsdauer betrug dabei durchschnittlich 258 min (± 108 min). Sowohl Operation als auch Anästhesie dauerten in der Gruppe CD >0 im Durchschnitt länger an als in der Gruppe CD0. Der Mittelwert

der Anästhesiedauer in der Gruppe fehlender postoperativer Komplikationen beträgt 315,6 min, während sich die Dauer in der Gruppe mit postoperativ auftretenden Komplikationen auf 379,8 min beläuft. In Abbildung 10 wird der Zusammenhang zwischen der Anästhesiedauer und der Gruppe CD 0 und CD >0 dargestellt. Es zeigt sich, dass bei kürzerer Anästhesiedauer weniger Komplikationen postoperativ gelistet wurden. Abbildung 11 stellt die Häufigkeit postoperativer Komplikationen bezogen auf die Anästhesiedauer in Minuten dar. Es zeigt sich eine steigende Häufigkeit auftretender Komplikationen bei zunehmender Anästhesiedauer. Zudem ist ein Schnittpunkt der Geraden (CD 0 /CD >0) bei 300-360 min erkennbar. Während bei kürzerer Dauer die Häufigkeit postoperativer Komplikationen unter 22,5 % liegt, beläuft sich die Häufigkeit bei einer Dauer von über 360 Minuten auf bis zu über 30%. Gegenteilig zeigt sich die Häufigkeit komplikationsloser Verläufe. Bis 300 min steigt die Häufigkeit zunächst auf bis zu ca. 30 % an und fällt anschließend bis Minute 420 auf ca. 12 %. In der logistischen Regressionsanalyse mit dem Endpunkt CD 0/CD >0 zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anästhesiedauer und dem Auftreten postoperativer Komplikationen (OR 1,002, KI 1,002-1,010, $p = 0,003$). Simultan zeigte sich eine statistische Signifikanz zwischen der Operationsdauer und dem Auftreten postoperativer Komplikationen (OR 1,006, KI 1,004-1,007, $p = <0,001$).

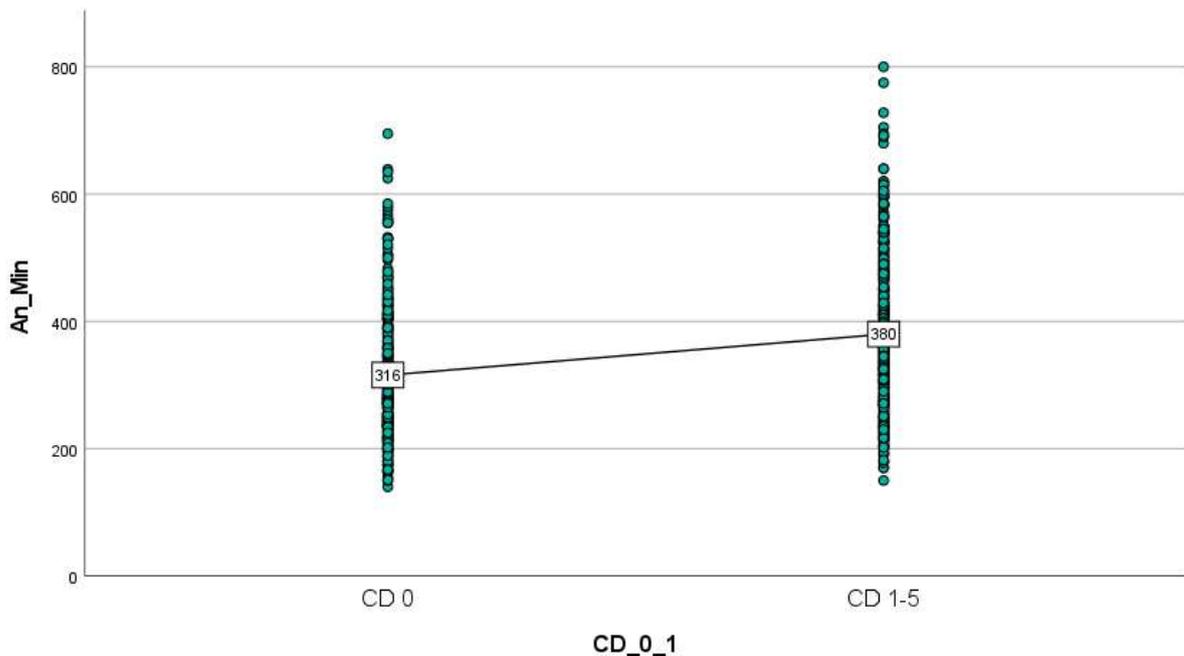


Abbildung 10: Anästhesiedauer im Gruppenvergleich (CD 0 / CD >0)

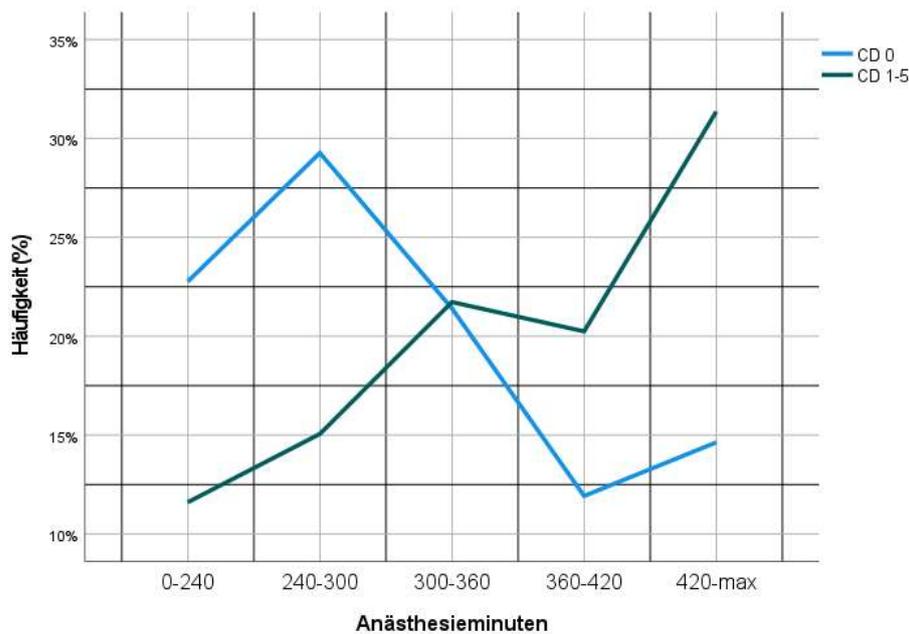


Abbildung 11: Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei steigender Anästhesiedauer

5.2.2 Operationstechnik

Es wurden 89,53 % der Operationen offen laparotomisch und 10,47 % laparoskopisch durchgeführt, wobei die meisten laparoskopischen Eingriffe der Gruppe CD 0 zugeteilt wurden. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationsart (laparotomisch/laparoskopisch) und dem Auftreten postoperativer Komplikationen (laparotomisch: OR 2,596, KI 1,574-4,282, $p = <0,001$, laparoskopisch: OR 0,385, KI 0,234-0,635, $p = <0,001$). Laparoskopische Eingriffe senkten demnach das relative Risiko für postoperativ auftretende Komplikationen um 61,5 %. Gegenteilig stieg das Risiko bei laparotomischen Eingriffen für postoperativ auftretende Komplikationen um 159,6%. Operationstechnisch wurde am häufigsten eine typische Leberresektionen (OPS 5-502) durchgeführt (54,26%). In der Gruppe ohne postoperative Komplikationen ist der Anteil atypischer Leberresektionen gegenüber der Gruppe mit postoperativen Komplikationen leicht erhöht. In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der anatomischer bzw. nicht anatomischer Leberresektion bezogen auf das Auftreten postoperativer Komplikationen (p (OPS 5-501) = 0,141, p (OPS 5-502) = 0,712). Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Operationsart in den Gruppen CD 0 und CD >0.

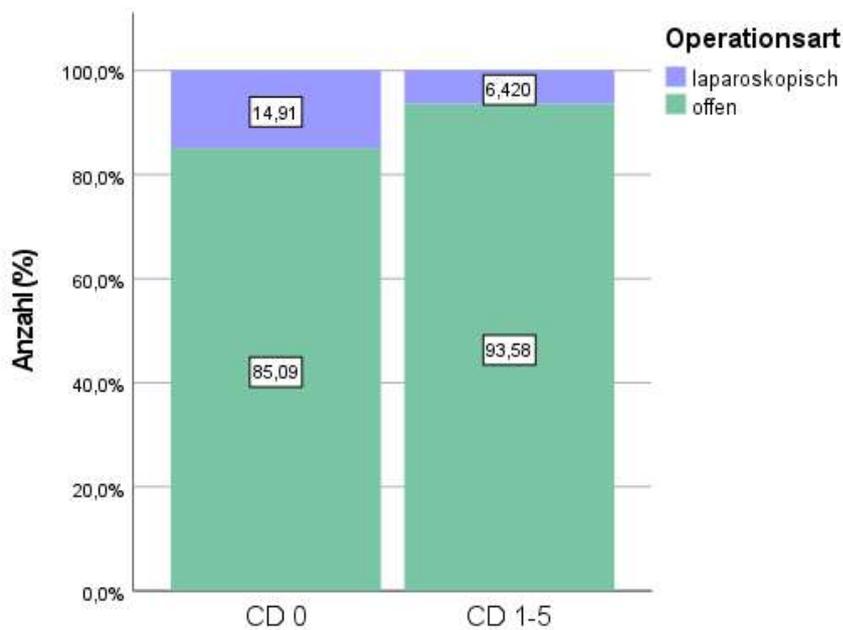


Abbildung 12: Verteilung der Operationsart in Gruppe CD 0/CD >0

5.2.3 Anästhesieart

Etwa 75 % der Operationen wurden unter inhalativer Anästhesie mit Sevofluran geführt. 20 % wurden mit Desfluran anästhesiert und unter 5% der Patienten erhielten eine TIVA. Die Verteilung ist in beiden Gruppen homogen. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten postoperativer Komplikationen und der Auswahl der Anästhesieart (Sevofluran: OR 0,913, KI 0,416-1,989, $p = 0,819$; Desfluran: OR 0,856, KI 0,375-1,952, $p = 0,712$; TIVA: OR: 1,095, KI 0,503-2,386, $p = 0,819$).

5.2.4 Intraoperative Messwerte

Tabelle 14: Narkosetiefeparameter

Narkosetiefeparameter	Gesamt	CD 0	CD >0	Odds Ratio	95 % KI	p-Wert
<i>Hypotonie absolut Systolischer RR <100 (min, Mittelwert \pm SD)</i>	41,2 \pm 49,1	37,8 \pm 48	44,3 \pm 49,9	0,999	0,992 – 1,006	0,778

<i>Hypotonie relativ (20 % Abfall des ursprünglichen systolischen Wertes) (min Mittelwert ± SD)</i>	139 ± 122	120,4 ± 110,4	155,2 ± 129,2	1,000	0,998 - 1,003	0,950
<i>BIS <40 (min, Mittelwert ± SD)</i>	110 ± 102	100,6 ± 87,9	118,12 ± 111,9	1,001	0,997 - 1,004	0,721
<i>MAC <1,0 (min, Mittelwert ± SD)</i>	127 ± 88,9	116,7 ± 72,4	135,5 ± 100,8	0,999	0,995 - 1,002	0,451
<i>MAC >1,2 (min, Mittelwert ± SD)</i>	105 ± 102	94,5 ± 90,6	113,9 ± 111,2	0,996	0,991 - 1,001	0,87
<i>MAC >1,4 (min, Mittelwert ± SD)</i>	22,6 ± 49,5	20,5 ± 45,3	24,6 ± 53,0	1,005	0,997 - 1,012	0,245
<i>RR: Blutdruck (nach Riva Rocci) SD: Standardabweichung BIS: Bispektraler Index MAC: Minimale alveoläre Konzentration</i>						

5.2.4.1 Hypotoniephasen

Die Hypotoniephasen wurden entweder als absolute Hypotonien (systolischer RR <100 mmHg), oder als relative Hypotonien (20 % Abfall des präoperativen systolischen RR) definiert. Die Phasen absoluter systolischer Hypotonie (systolischer RR <100 mmHg) waren in der Gruppe mit postoperativen Komplikationen im Mittel länger als in der Gruppe fehlender Komplikationen (44,3 ± 49,9 SD vs. 37,8 ± 48 Minuten ± SD). Ebenfalls waren Phasen relativer systolischer Hypotonie in der Gruppe CD >0 im Mittel etwas länger (155,2 ± 129,2 vs. 120,4 ± 110,4 Minuten). Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Hypotoniephasen in beiden Gruppen. Deutlich wird dabei die im Mittel vermehrt auftretenden Hypotoniephasen in der Gruppe CD >0, jedoch ebenfalls die hohe Standardabweichung in beiden Gruppen. Die logistische Regressionsanalyse konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen absoluten sowie relativen Hypotoniephasen und dem Auftreten postoperativer Komplikationen (CD >0) zeigen (Hypotonie relativ: OR 1,00, KI 0,998-1,003, p = 0,95, Hypotonie absolut: OR 0,999, KI 0,992-1,006, p = 0,778).

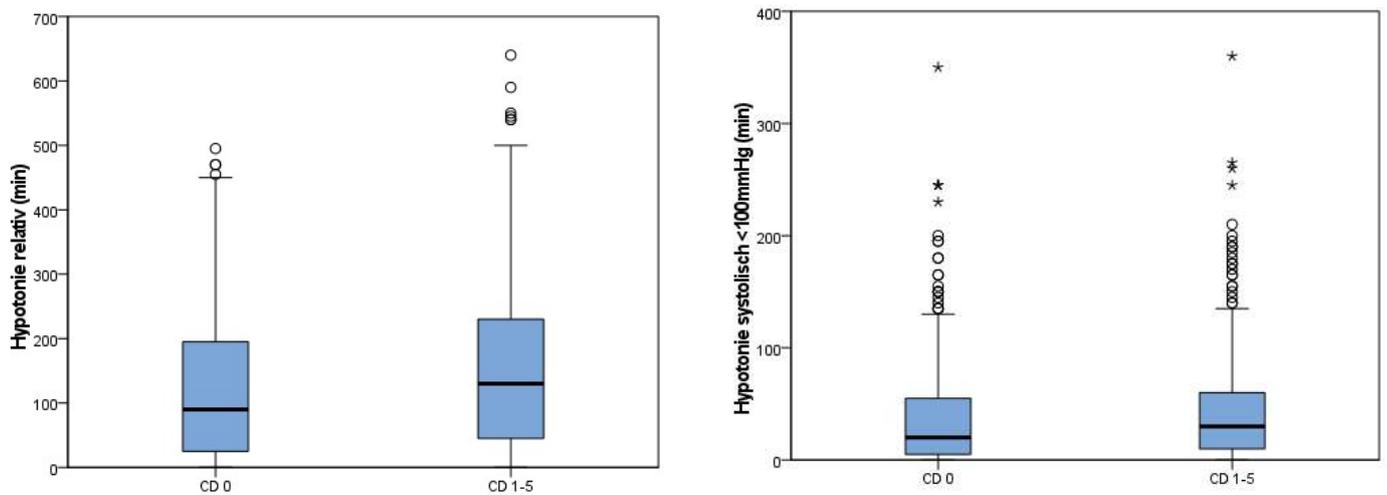


Abbildung 13: Hypotoniephasen im Gruppenvergleich

5.2.4.2 MAC-Wert

Als flache Narkoseführung wurden MAC-Werte unter 1,0 definiert. Die kumulierten Phasen mit MAC-Werten $< 1,0$ waren in der Gruppe CD 0 von kürzerer Dauer als in der Gruppe CD >0 ($116,7 \pm 72,4$ vs. $135,5 \pm 100,8$ Minuten \pm SD). Demgegenüber wurden MAC-Werte $>1,2/1,4$ als tiefe Narkose definiert. Die kumulierten Phasen von MAC-Werten über 1,2 waren in der Gruppe CD = 0 ebenfalls kürzer als in der Gruppe CD >0 ($94,5 \pm 90,6$ vs. $113,9 \pm 111,2$ Minuten \pm SD). Gleiches gilt für die addierten Phasen mit MAC-Werten über 1,4 ($20,5 \pm 45,3$ vs. $24,6 \pm 53,0$ Minuten \pm SD). Es zeigte sich, dass in der Gruppe fehlender postoperativer Komplikationen weniger Phasen einer flachen beziehungsweise tiefen Narkose stattfanden (siehe Abbildung 14). In der logistischen Regressionsanalyse ließ sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Dauer einer flachen Narkose mit einem MAC $<1,0$ (OR 0,999, KI 0,995-1,002, $p = 0,451$), einer tiefen Narkose mit einem MAC $>1,2$ (OR 0,996, KI 0,991 – 1,001, $p = 0,87$) sowie einer sehr tiefen Narkose mit MAC $>1,4$ (OR 1,005, KI 0,997 – 1,012, $p = 0,245$) und CD 0 sowie CD >0 feststellen.

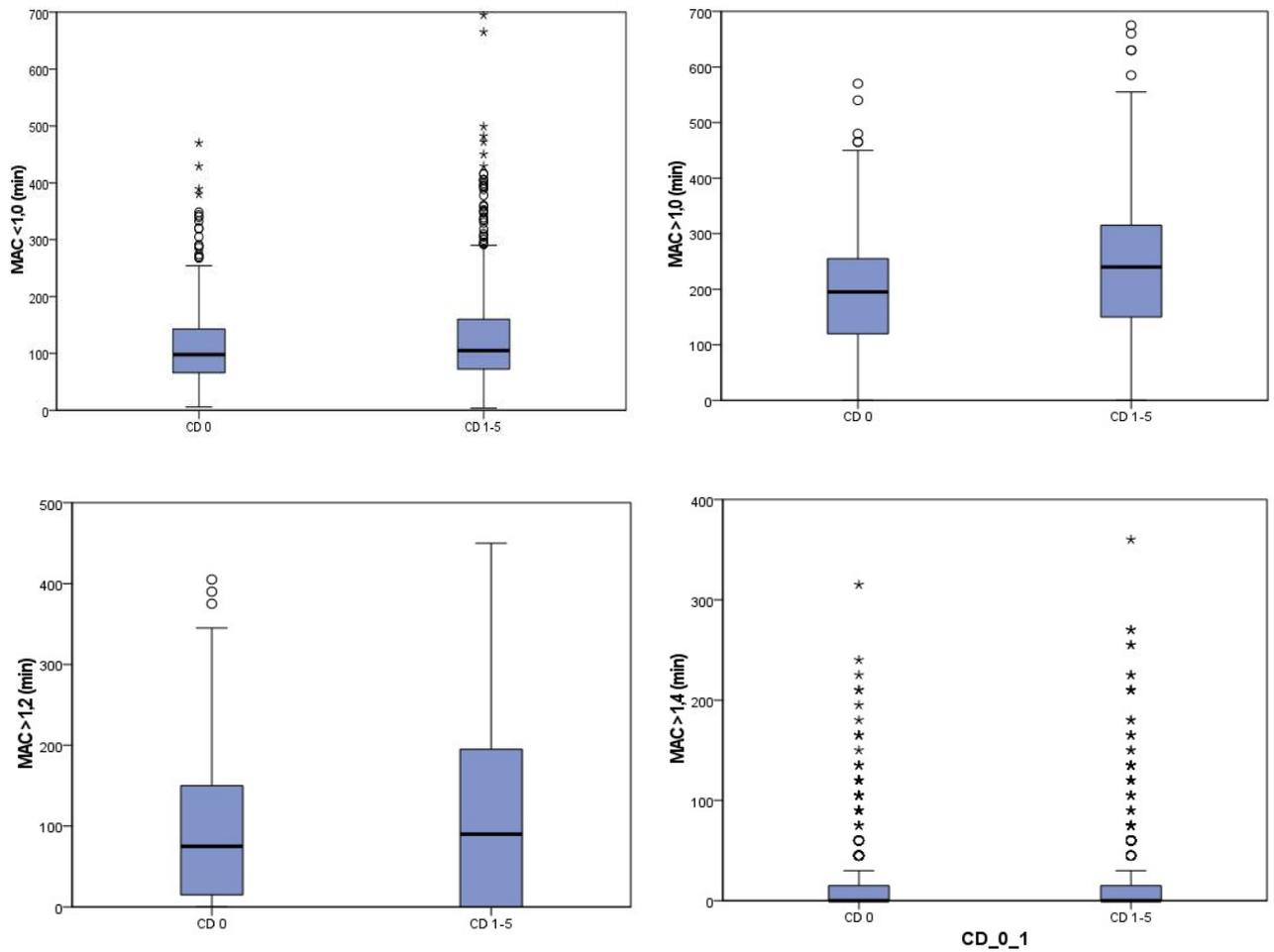


Abbildung 14: MAC-Werte in Gruppen CD0/ CD>0

5.2.4.3 BIS-Wert

Tabelle 15: Studienpopulation mit BIS-Überwachung

	Anzahl (n)
Patienten mit BIS-Überwachung (Anteil an der Gesamtpopulation in Prozent)	256 (33,1%)
Dauer BIS <40 (Mittelwert ± SD, Minuten)	110 ± 102

BIS: Bispektraler Index
 SD: Standardabweichung
 min: Minuten

Im Rahmen der Studie wurde eine BIS-gesteuerte Narkosetiefeüberwachung bei 256 Patienten (33,1%) durchgeführt. Die mittlere Dauer mit BIS-Werten unter 40 betrug für die gesamte Subgruppe 110 ± 102 Minuten (s. Tabelle 15). Analysiert wurde die Subgruppe nach Auftreten postoperativer Komplikationen in zwei Gruppen CD 0 sowie CD >0. Die mittlere Dauer der kumulierten BIS-Werte unter 40 zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbar. Die Dauer in der Gruppe CD >0 war geringfügig länger als die in der Gruppe CD =0 ($118,12 \pm 111,9$ vs. $100,6 \pm 87,9$ Minuten). In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen BIS-Werten unter 40 und dem Auftreten postoperativen Komplikationen (CD >0) (OR1,005, KI 0,997-1,012, $p = 0,245$).

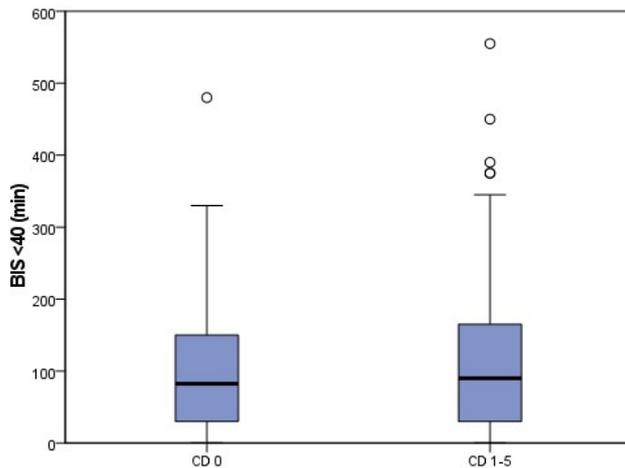


Abbildung 15: Kumulierte Dauer mit BIS-Werten <40 in den Gruppen CD0/CD >0

5.3 Zusätzliche Endpunkte

Tabelle 16: Postoperative Daten zur Bewertung des Outcomes. Alle Modelle sind an Geschlecht und Alter adjustiert.

	Gesamt	CD 0	CD >0	P-Wert
Mortalität (Anteil an der Gesamtpopulation n= 774 in Prozent)	36 (4,7%)	0 (0%)	36 (4,7%)	<0,001 (Chi ² -Test)

Verweildauer Intensivstation (Mittelwert±SD,Tage)	1,83 ± 4,61	0,68 ± 1,79	2,89 ± 5,95	<0,001 (Spearman Korrelation)
Postoperative Verweildauer (Mittelwert ± SD,Tage)	16,25 ± 14,6	8,84 ± 3,59	23 ± 17,26	<0,001 (Spearman Korrelation)
SD: Standardabweichung CD: Clavien-Dindo-Klassifikation				

5.3.1 Endpunkt - Mortalität

Tabelle 17: Logistische Regressionsanalyse - Endpunkt Mortalität. Alle Modelle sind an Geschlecht und Alter adjustiert.

Eingeschlossene Variablen	Odds Ratio	95 % KI	p-Wert
Alter	0,942	0,859 – 1,033	0,204
Anästhesiedauer (min)	1,006	1,003 – 1,008	<0,001
MAC <1,0 (min)	1,001	0,994 – 1,009	0,713
MAC >1,2 (min)	1,009	0,994 - 1,024	0,246
MAC >1,4 (min)	0,999	0,963 - 1,037	0,969
BIS <40 (min)	1,000	0,993 – 1,007	0,955
Hypotonie relativ (min)	1,000	0,995 – 1,006	0,916
Hypotonie systolisch <100mmHg (min)	1,007	0,988 – 1,026	0,480
SD: Standardabweichung BIS: Bispektraler Index MAC: Minimale alveoläre Konzentration KI: Konfidenzintervall			

Postoperativ verstarben im Krankenhaus insgesamt 4,7 % der Patienten (s. 16) Ein Clavien Dindo Score von 5 codiert die postoperative Mortalität des Patienten. Die statistische Überprüfung des direkten Zusammenhangs wurde signifikant bestätigt (Chi-Quadrat (1) = 34,4, $p = <0,001$, $n = 774$). Die logistische Regressionsanalyse zeigte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Anästhesiedauer in Minuten und der postoperativen Mortalität (OR 1,006, KI 1,003 – 1,008, $p = <0,001$). Eine längere Anästhesiedauer führt somit zu einem erhöhten Risiko für postoperative Mortalität. Abbildung 16 und Abbildung 17 bilden die Verteilung und Mittelwerte der Anästhesiedauer in Minuten bezogen auf die postoperative Mortalität in Form von Boxplot und Punktediagramm ab. Für die Variablen Alter, MAC $<1,0$ (min), MAC $>1,2$ (min), MAC $>1,4$ (min), BIS <40 (min), relative Hypotonien und absolute Hypotonien (min) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

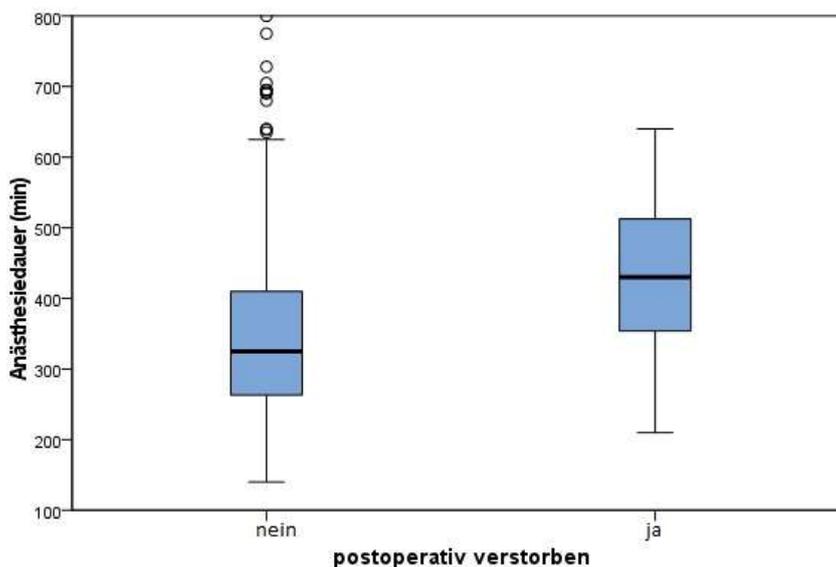


Abbildung 16: Boxplot Anästhesiedauer und postoperative Mortalität

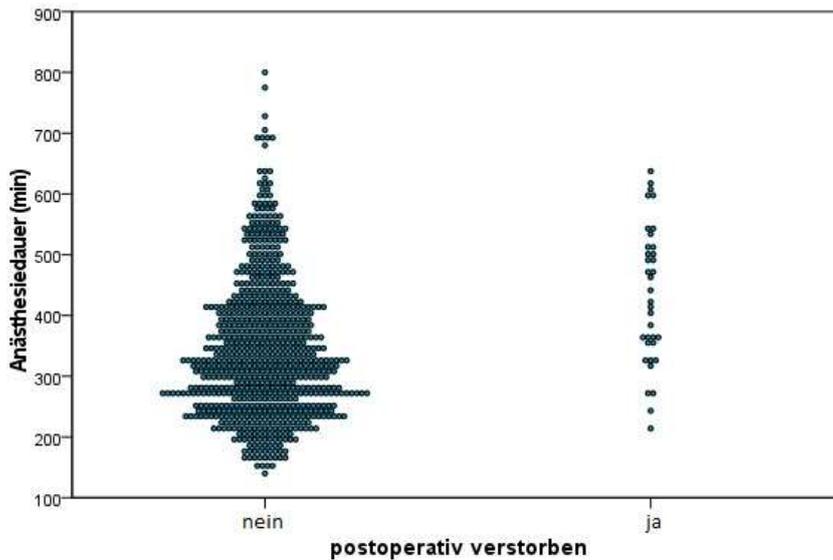


Abbildung 17: Punktediagramm Anästhesiedauer und postoperative Mortalität

5.3.2 Endpunkt – Intensivmedizinische Behandlungsdauer

	Anzahl (n)
Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung (Anteil an der Gesamtpopulation n=774 in Prozent)	469 (60,6 %)
Intensivmedizinische Behandlungsdauer (Mittelwert ± SD, Tage)	2,96 ± 5,45
SD: Standardabweichung min: Minuten	

Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse – Endpunkt Verweildauer auf der Intensivstation. Alle Modelle sind an Geschlecht und Alter adjustiert.

Eingeschlossene Variablen	Regressionskoeffizient B	T-Test	p-Wert
Alter	0,006	0,332	0,740

Anästhesiedauer (min)	0,012	4,062	<0,001
MAC <1,0 (min)	0,001	0,169	0,866
MAC >1,2 (min)	-0,002	-0,505	0,614
MAC >1,4 (min)	-0,007	-1,109	0,269
BIS <40 (min, Mittelwert ± SD)	-0,007	-2,496	0,013
Hypotonie relativ (min)	0,000	0,233	0,816
Hypotonie systolisch <100mmHg (min)	-0,003	-0,652	0,515
<i>SD: Standardabweichung min: Minuten</i>			

Postoperativ mussten 60,6 % aller Patienten intensivmedizinisch versorgt werden, im Durchschnitt verbrachten diese $2,96 \pm 5,45$ Tage auf Intensivstation. Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer steigenden Anästhesiedauer und einer längeren intensivmedizinischen Behandlung ($t = 4,062$, $p = <0,001$). Mit jeder Anästhesieminute steigt die Verweildauer auf der Intensivstation um 0,012 Tage. 11,9 % der Streuung der intensivmedizinischen Behandlungsdauer wird durch die Anästhesiedauer erklärt, was nach Cohen (1992) einem mittleren Effekt entspricht (korrigiertes $R^2 = 0,119$). Die kumulierte Dauer mit BIS Werten < 40 zeigte in der linearen Regressionsanalyse ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($t = -2,496$, $p = 0,013$). Pro Minute mit einem BIS-Wert <40 sinkt die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation um 10,08 Minuten ($B = -0,007$). Für die Variablen MAC $<1,0/>1,2/>1,4$ sowie relativer und absoluter Hypotonie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

5.3.3 Endpunkt - Postoperative Verweildauer

Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse – Endpunkt postoperative Verweildauer

T-Test und p-Werte in multipler Regressionsanalyse für den Endpunkt postoperative Verweildauer.

Eingeschlossene Variablen	Regressionskoeffizient B	T-Test	p-Wert
Alter	0,153	2,330	0,021
Anästhesiedauer (min)	0,057	5,176	<0,001
MAC <1,0 (min)	-0,017	-1,540	0,125
MAC >1,2 (min)	-0,006	-0,437	0,663
MAC >1,4 (min)	-0,008	-0,374	0,709
BIS <40 (min, Mittelwert ± SD)	-0,007	-0,688	0,492
Hypotonie relativ (min)	-0,01	-1,342	0,181
Hypotonie systolisch <100mmHg (min)	-0,014	-0,746	0,457
SD: Standardabweichung BIS: Bispektraler Index MAC: Minimale alveoläre Konzentration min: Minuten			

Die postoperative Verweildauer ist ein maßgebender Parameter für das postoperative Outcome. Die der Gruppe CD >0 zugeordneten Patienten verbrachten im Durchschnitt 14,16 Tage mehr im Krankenhaus ($23 \pm 17,26$) als Patienten der Gruppe CD 0 ($8,84 \pm 3,59$). Die postoperative Verweildauer zeigte einen signifikanten Zusammenhang in der Korrelationsanalyse nach Spearman mit postoperativ auftretenden Komplikationen ($r_s = ,642$, $p = <0,001$, $n = 774$). In der linearen Regressionsanalyse für den Endpunkt postoperative Verweildauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den Variablen Patientenalter ($t = 2,330$, $p = 0,021$) und der Anästhesiedauer in Minuten ($t = 5,176$, $p = <0,001$). Abbildung 18 und Abbildung 19 und veranschaulichen den linearen Zusammenhang

der postoperativen Verweildauer und dem Patientenalter sowie der Anästhesiedauer. Mit jeder Anästhesie minute steigt die postoperative Verweildauer um 0,057 Tage. 15,6 % der Streuung der postoperativen Verweildauer wird durch die Anästhesiedauer erklärt, was nach Cohen (1992) einem mittleren Effekt entspricht (korrigiertes $R^2 = 0,156$). Für die Variablen MAC $<1,0/>1,2/>1,4$, BIS <40 sowie relativer und absoluter Hypotonie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

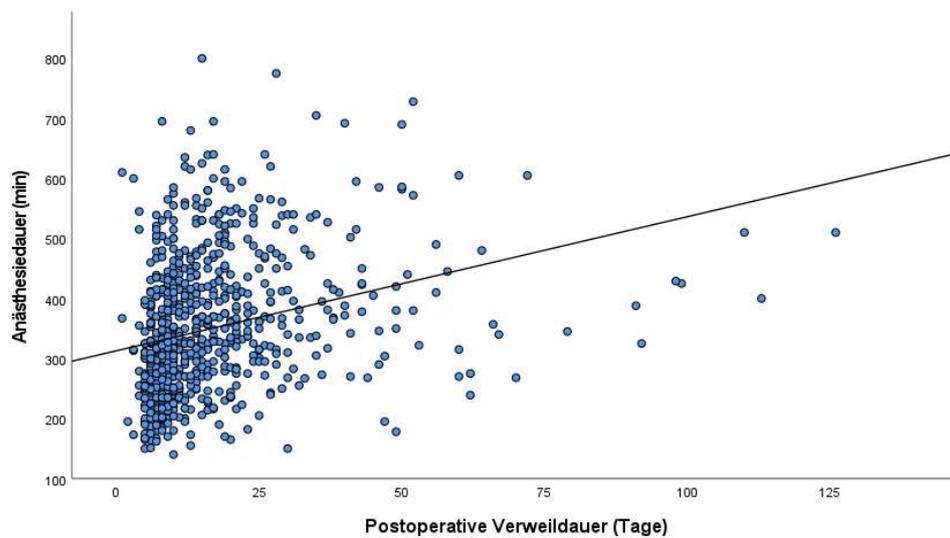


Abbildung 18: Linearer Zusammenhang der postoperativen Verweildauer und der Anästhesiedauer (min)

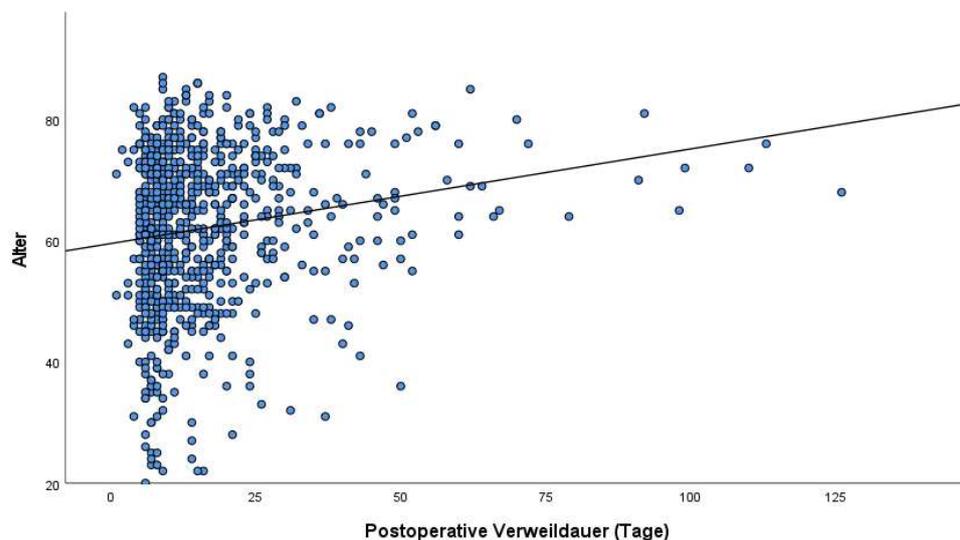


Abbildung 19: Linearer Zusammenhang der postoperativen Verweildauer und dem Patientenalter

6 Diskussion

6.1 Hauptergebnis

Ziel der durchgeführten monozentrischen retrospektiven Studie mit Daten von 774 Patienten, die sich in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz, einem leberchirurgischen Eingriff unterzogen haben, war es, den Einfluss der Narkosetiefe auf das postoperative Outcome zu untersuchen. Weitergehend sollte der Einfluss von präoperativen, patientenindividuellen Faktoren sowie der Anästhesiedauer im Hinblick auf postoperative Morbidität untersucht werden. Als primärer Outcome Parameter diente die Einteilung nach Clavien-Dindo. Als weitere Endpunkte wurden die postoperative Verweildauer, die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und die Mortalität im Hinblick auf die Narkosetiefe analysiert. Die 774 Studienteilnehmer im Alter von 20 bis 87 Jahren unterzogen sich zwischen Dezember 2014 und September 2018 elektiven, vornehmlich tumorchirurgischen Eingriffen an der Leber.

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Narkosetiefe und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo. Auch im Hinblick auf die zusätzlichen Endpunkte postoperative Verweildauer, Verweildauer auf der Intensivstation sowie der Mortalität, konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Lediglich die kumulierte Dauer von BIS-Werten <40 korrelierte statistisch signifikant mit einer kürzeren intensivmedizinischen Behandlungsdauer. Bezogen auf die präoperativen, patientenindividuellen Faktoren, konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der ASA-Klassifizierung und dem Auftreten postoperativer Komplikationen ($CD >0$) festgestellt werden. Daneben war eine lange Anästhesiedauer mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen, einer längeren postoperativen Verweildauer sowie längeren intensivmedizinischen Behandlung assoziiert.

6.2 Methodik

Es wurden 774 Patienten über das hausinterne klinische Informationssystem ermittelt und die relevanten Informationen aus den archivierten Narkoseprotokollen und Arztbriefen erfasst. Diese wurden in einer Übersichtsdatenbank zusammengetragen. Seit 2012 gilt die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz als leberchirurgisches Kompetenz- sowie seit 2015 als Exzellenzzentrum (97). Zudem war die Anzahl der Operateure im untersuchten Zeitraum gering, wodurch Verzerrungen durch Qualitätsunterschiede der Operationen daher als geringfügig eingeschätzt werden können. Zum Untersuchungszeitpunkt existierte kein SOP für Anästhesien bei abdominal- oder

viszeralchirurgischen Eingriffen. Das Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) -Protokoll wurde erstmals im Jahr 2016 von der ERAS®-Gesellschaft im World Journal of Surgery publiziert (98) und 2019 von Divatia et al. kritisch überprüft (99). Für die untersuchten leberchirurgischen Eingriffe wurde demnach kein ERAS-Protokoll angewendet. Die hausinterne Vorgehensweise überschneidet sich in Teilen mit dem ERAS-Konzept. Als starke Empfehlung wird sich im Rahmen dieses Programmes für die Überwachung der Narkosetiefe mittels BIS-Index und MAC-Werten ausgesprochen. Die Narkosetiefe sollte dabei so gewählt werden, dass entweder eine Endtidalkonzentration von 0,7-1,3 MAC oder ein BIS-Index zwischen 40 und 60 aufrechterhalten wird, um nicht nur ein Bewusstsein zu verhindern, sondern auch die Nebenwirkungen der Narkose zu minimieren und ein schnelles Aufwachen und Erholen zu ermöglichen (100).

Bei der Auswahl der zu untersuchenden Narkosetiefeparametern wurde im Rahmen dieser Studie auf bereits publizierte Studien zur intraoperativen Überwachung der Narkosetiefe zurückgegriffen (44, 45, 51, 63). Die Überwachung der BIS- und MAC-Werte sowie des perioperativen Blutdrucks gilt bis heute als Standardprozedere intraoperativer anästhesiologischer Kontrolle der Narkosetiefe (101). Dies et al. schätzen die Überwachung der Narkosetiefe mittels BIS und MAC als grundlegende Notwendigkeit ein, intraoperative Awareness zu vermeiden (102). Mashour et al. konnten 2012 in einer randomisierten klinischen Studie mit 30.000 Personen zeigen, dass bei Patienten, die ohne instrumentelle Überwachung und ohne die Verwendung eines standardisierten (auf MAC basierenden) Protokolls anästhesiert wurden, die Gefahr intraoperativer Awareness während der Anästhesie fünfmal häufiger ist (103). Die Überwachung der Narkose mittels BIS und MAC hat demnach einen festen Stellenwert in der Anästhesie und wurde in der vorliegenden Analyse hinsichtlich postoperativer chirurgischer Komplikationen untersucht.

Für die Dokumentation und Auswertung postoperativer Komplikationen wurde der Clavien-Dindo-Score verwendet. Dieser wird in vielen chirurgischen Studien als vergleichbares Tool der Dokumentation postoperativer Komplikationen ausgewertet (87, 104). Daher ist es ein valides Instrument für die Bewertung und den Vergleich von Operationstechniken und chirurgischen Zentren.

Da die anästhesiologische Dokumentation im Untersuchungszeitraum mittels eines analogen Narkoseprotokolls erfolgte, wurde der gesamte Datensatz mehrfach von vier unabhängigen Mitarbeitern auf Eingabe- und Übertragungsfehler überprüft. Unvollständig dokumentierte Anästhesieverfahren wurden von der Analyse ausgeschlossen. In prospektiven Nachfolgeuntersuchungen sollte, wenn vorhanden, eine elektronische Anästhesiedokumentation als Datengrundlage herangezogen werden. Die dadurch einhergehende dynamische Erfassung kardiovaskulärer Parameter sowie die dauerhafte Dokumentation von MAC- und BIS-Werten könnte zur Beurteilung der Narkosetiefe

miteinbezogen werden. Sofern noch nicht in der Abteilung etabliert, sollte in einer Folgestudie im Sinne besserer Vergleichbarkeit auf die standardisierte ERAS-Guideline zurückgegriffen werden.

6.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv zeigte hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Art des operativen Eingriffes und der zugrundeliegenden Pathologie keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 62 ± 13 Jahren und zeigte einen signifikanten Zusammenhang bezogen auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Eine Prognoseverschlechterung mit steigendem Lebensalter entspricht vorbeschriebenen Ergebnissen vergleichbarer Studien (105-107). Der BMI lag im Mittel bei $26,7 \pm 4,96$ und zeigte keine statistisch nachweisbare Assoziation mit den untersuchten Outcome Parametern. Adipositas gilt allgemein als nachteilig für große gastroenterologische Operationen. Motonari Ri et al. konnten zeigen, dass die Adipositas insbesondere die Operationszeit verlängert und somit ein Risikofaktor für postoperative Komplikationen sein kann. Allerdings hat Übergewicht auch in der vergleichbaren Studie keinen negativen Einfluss auf die Mortalität postoperativ (108). Eine präoperative Beurteilung, bei der nicht nur die Adipositas, sondern auch andere operative Risikofaktoren berücksichtigt werden, ist dennoch für alle chirurgischen Eingriffe unerlässlich. Dabei sollte eine Risikostratifizierung mittels beispielsweise der ASA-Klassifizierung durchgeführt werden. In einer retrospektiven Studie von Khuri et al. wurde eine umfangreiche Analyse von Daten von 105.951 Patienten in den USA durchgeführt. Die Patienten hatten sich verschiedenen großen chirurgischen Eingriffen unterschiedlicher Fachrichtungen unterzogen. Ein bemerkenswertes Ergebnis dieser Untersuchung war, dass das Auftreten größerer Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach der Operation zu einer Verkürzung der medianen Überlebenszeit um 69 % nach 8 Jahren führte. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die Risikofaktoren für größere chirurgische Komplikationen in jedem Fall zu identifizieren(109). Die Verteilung der Primärtumoren stellte sich in beiden Gruppen nahezu identisch da. Lediglich cholangiozelluläre Karzinome waren deutlich häufiger der Gruppe mit postoperativen Komplikationen zuzuordnen (25,68%), während Metastasen von Sigma- und Rektumkarzinomen vermehrt in der Gruppe fehlender postoperativer Komplikationen zuzuordnen waren (31,43%). Innerhalb unseres Kollektivs untersuchten wir, ob es einen prognostisch unterschiedlichen Einfluss einer anatomischen gegenüber einer atypischen Resektion gab (OPS 5-501, 5-502). Die postoperative Komplikationsrate der beiden Patientenkollektive unterschied sich nach Resektion nicht. Hinsichtlich des physischen Allgemeinzustandes nach ASA-Klassifikation der Patienten zeigte sich eine homogene Verteilung zwischen schwer (III-IV) und nicht bis leichtgradig (I-II) vorerkrankten Patienten. 164 Patienten (44,44%) der Gruppe ohne postoperative Komplikationen litten bereits präoperativ

(ASA III oder IV) an einer schweren systemischen Grunderkrankung. In der Gruppe mit postoperativen Komplikationen waren es 244 Patienten (60,25%). Die ASA Klassifizierung der Patienten dieser Arbeit ist vergleichbar mit anderen durchgeführten Studien zum Thema onkologischer Leberchirurgie (110). Grundsätzlich können schwere Grunderkrankungen und Übergewicht das Komplikationsrisiko sowohl peri- als auch postoperativ erhöhen, allerdings entsprechen schwer vorerkrankte Patienten dem typischen Patientengut in der Leberchirurgie.

6.2.2 Erfassung postoperativer Komplikationen

Eine chirurgische Intervention birgt immer ein gewisses Risiko für postoperative Komplikationen. Um diese effektiv analysieren zu können und einen Vergleichswert mit anderen Studien schaffen zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit das Scoring System nach Clavien-Dindo verwendet. Das Clavien-Dindo-Klassifizierungssystem ist eines der ersten Systeme zur Einstufung von chirurgischen Komplikationen, dass sich allgemein durchgesetzt hat und in hochwertigen Studien und nationalen Datenbanken verwendet wird (87, 111). Seine Beliebtheit beruht auf seinen Stärken: Einfachheit, Anpassungsfähigkeit an alle Verfahren und Verringerung der Subjektivität bei der Berichterstattung über postoperative Komplikationen (durch Konzentration auf die zur Behandlung von Komplikationen erforderlichen Interventionen). Die Konzentration auf Interventionen ermöglicht auch eine objektivere retrospektive Messung von Komplikationen, die weniger von subjektiven Berichten über intra- und postoperative Komplikationen beeinflusst wird. Dadurch ist das Clavien-Dindo-System weniger von einer kontinuierlichen Überwachung abhängig, da es sich auf symptomatische Komplikationen konzentriert, die einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern (112). 2015 evaluierten die europäischen Fachgesellschaften European Society of Anaesthesiology (ESA) und European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) gemeinsam perioperative Outcomescores (EPCO), wobei sie das Klassifikationssystem nach Clavien-Dindo als bevorzugtes Grading-Instrument individueller Komplikationen vorschlugen (113). Die 2004 veröffentlichte und bis heute gebräuchliche modifizierte Version, erlaubt es, in allen chirurgischen Fachbereichen schnelle, einfache und reproduzierbare Dokumentationen zum Auftreten postoperativer Komplikationen durchzuführen. Im klinischen Alltag vieler chirurgischer Abteilungen konnte sich der Clavien-Dindo-Score daher etablieren. Viele weitere aktuelle Studien bedienen sich dem Klassifikationssystem zur Beurteilung postoperativer Komplikationen (114, 115). Da die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin in Mainz das Scoring-System standardmäßig einsetzt, diente es in der vorliegenden Arbeit als Datengrundlage. Von den Fachgesellschaften wurde alternativ das Toronto 92 Severity Grading System (T92) und das Accordion Severity Grading System hervorgehoben (111). Das Accordion Severity Grading

System bietet einen Ansatz zur Klassifizierung von Komplikationen nach dem Ressourcenverbrauch, der auch direkt mit den Behandlungskosten und der Aufenthaltsdauer korreliert (116).

Als sekundäre Endpunkte wurden die postoperative Mortalität, die Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation beurteilt. Die Mortalität steht dabei in direktem Zusammenhang zum Clavien-Dindo-Score von 5, da dieser per Definition für ein postoperatives Versterben steht. Des Weiteren sind eine lange Verweildauer im Krankenhaus und lange intensivpflichtige Therapiemaßnahmen geeignete Indikatoren für einen komplizierten postoperativen Verlauf. Neben der wirtschaftlichen Relevanz langer Krankenhausaufenthalte, wird dieser Parameter regelhaft in Studien als Outcome-Parameter verwendet (117-120). Leberchirurgische Eingriffe werden zu den komplizierten Eingriffen gezählt und werden mitunter an schwer vorerkrankten Patienten durchgeführt. Teilweise besteht postoperativ die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung, weshalb die Dauer dieser ebenfalls als essenziell eingestuft wurde und in diese Arbeit mit eingeflossen ist. Die Erfassung verschiedenartiger Komplikationen mittels des modifizierten Clavien-Dindo-Scores ist auch für zukünftige Studien dieser Art zu empfehlen, da er als methodisches Tool insbesondere zur besseren Vergleichbarkeit multizentrischer Untersuchungen oder bei der Ausarbeitung von Metaanalysen herangezogen werden kann. Da das Scoring-System bereits vielfach Anwendung in chirurgischen Abteilungen findet, können die von chirurgischer Seite dokumentierten Komplikationen unmittelbar statistisch ausgewertet werden.

6.3 Ergebnisdiskussion

Im Rahmen dieser Studie sollen folglich folgende zu Beginn festgelegte Hypothesen diskutiert werden:

1. Die kumulative Dauer einer sehr tiefen sowie sehr flachen Narkose hat Auswirkungen auf das Auftreten postoperativer Komplikationen und die Krankenhausverweildauer.
2. Präoperative patientenindividuelle Faktoren, wie die ASA-Klassifizierung oder der BMI-Wert haben einen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate.
3. Die Dauer der Narkose ist ein prädiktiver Faktor postoperativer Komplikationen.

6.3.1 Einfluss der Narkosetiefe auf das postoperative Outcome

6.3.1.1 MAC- Wert

Inhalationsanästhetika führen zu einer reversiblen Bewusstlosigkeit, wobei die Stärke der analgetischen und muskelrelaxierenden Wirkung je nach Substanz unterschiedlich ausgeprägt ist. Es können präsynaptische Veränderungen der synaptischen Transmission durch Inhalationsanästhetika hervorgerufen werden. Dabei können inhibitorische Synapsen verstärkt und/oder exzitatorische Synapsen gehemmt werden. Volatile Anästhetika potenzieren die inhibierenden Wirkungen des inhibitorischen Neurotransmitters GABA am GABA(A)-Rezeptor-Kanal-Komplex. Ähnlich wird auch die Funktion des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin an seinem Rezeptor moduliert. Weiterhin können Inhalationsanästhetika präsynaptisch eine verminderte Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat und postsynaptisch eine Blockade des Glutamatrezeptors verursachen. Die zerebrale Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin wird durch volatile Anästhetika reduziert. Nikotinartige Acetylcholinrezeptorkanäle können jedoch von einigen Inhalationsanästhetika aktiviert werden, was zur Freisetzung von Dopamin im mesolimbischen System führen kann (31). Die reflexbedingte Antwort auf einen chirurgischen Reiz wird unterdrückt (121, 122). Intraoperativ wird die Narkosetiefe durch Inhalationsanästhetika mithilfe der MAC quantifiziert. Eine MAC von 1 stellt die minimale alveoläre Konzentration eines volatilen Anästhetikums dar, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf einen definierten Schmerzreiz mit einer Abwehrbewegung reagieren. Die muskelrelaxierenden Eigenschaften beruhen auf der Hemmung zentraler Neurone sowie auf direkten Wirkungen an der motorischen Endplatte. Im Vergleich zu Enfluran, Isofluran, Desfluran und Sevofluran weist Halothan eine deutlich

geringere motorische Blockade auf. Weiterhin verstärken die halogenierten Inhalationsanästhetika die Wirkungen von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien, wodurch der Dosisbedarf verringert und die Wirkdauer verlängert wird. Eine muskuläre Immobilität eignet sich somit nicht als primäres Maß zur Überwachung der Narkosetiefe. Auch die glatte Muskulatur der Gefäßwände wird durch inhalative Anästhetika relaxiert. Der vaskuläre Widerstand sinkt, sodass eine Überwachung des Blutdruckes und der ausreichenden Organdurchblutung intraoperativ stattfinden muss (31). In Studien konnte gezeigt werden, dass zur Vermeidung von Awareness ein BIS-Monitoring einer Überwachung endexpiratorischer Anästhetika-Konzentrationen im Zielbereich von 0,7 bis 1,3 MAC nicht überlegen ist (44, 123). Um eine angemessene Narkosetiefe zu erzeugen, wird laut S3 Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ ein MAC von 0,6-1,0 empfohlen (124). Die Bewusstlosigkeit, die durch Anästhetika verursacht wird, manifestiert sich bereits bei deutlich niedrigeren Konzentrationen im Vergleich zur Immobilität. Bei einer Sevofluran-Konzentration von $0,62 \pm 0,03\%$ (\pm Standardabweichung) sind bereits 50% der Patienten nicht mehr bei Bewusstsein, während die Immobilität erst bei einer dreifach höheren Sevofluran-Konzentration ($1,84 \pm 0,08\%$) auftritt (125). Durch die endtidale Messung der Sedierungsgase (Isofluran, Sevofluran und Desfluran) in der Expirationsluft ist ein lückenloses Monitoring möglich. Eckle et al. geben vor, dass mit Einhaltung des Zielbereiches von 0,7-1,3 MAC eine hohe Sicherheit geschaffen werden kann, um Awareness zu vermeiden (45).

30 Patienten (3,88 %) der Studienpopulation wurden mittels TIVA narkotisiert. Diese waren von der Auswertung der Narkosetiefe mithilfe der MAC ausgeschlossen. In dieser Arbeit wurde ein MAC $<1,0$ als flache Narkose definiert, während MAC-Werte von $>1,2$ sowie $>1,4$ als tiefe Narkose eingeschätzt wurden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen Dauer einer sehr tiefen, oder sehr flachen Narkose bezogen auf das Auftreten postoperativer Komplikationen festgestellt werden. Es konnte weiterhin kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Endpunkten Mortalität, postoperative Verweildauer sowie der intensivmedizinischen Behandlungsdauer und einer flachen beziehungsweise tiefen Narkose nachgewiesen werden. Nicht berücksichtigt wurde die zusätzliche Gabe von Opiaten, welche die MAC von Inhalationsanästhetika reduzieren können. Diese Reduktion kann durch die gleichzeitige Gabe von Opiaten und Inhalationsanästhetika synergistisch verstärkt werden. Bei einer im Rahmen dieser Studie häufig durchgeführten Kombinationstherapie mit Opiaten und Inhalationsanästhetika kann eine geringere Konzentration des Inhalationsanästhetikums erforderlich sein, um eine angemessene Anästhesie zu erreichen. Sessler et al. stellten in einer prospektiven Studie fest, dass eine aktive Vermeidung eines niedrigen BIS (in Kombination mit Alarmierung bei arterieller Hypotonie und bei niedrigem MAC; „triple low“) entgegen ursprünglichen Annahmen die perioperative Mortalität nicht senkt (17). Wesentliche

Limitationen der Studie bestanden darin, dass diese in einem einzigen Zentrum durchgeführt wurde, was die externe Validität der Ergebnisse in Frage stellen könnte und die Generalisierbarkeit auf andere klinische Umgebungen und Patientenpopulationen einschränkt. Die Reaktion der Anästhesisten ist ebenfalls als individuell und nicht übertragbar anzusehen. Außerdem konzentrierte sich die Studie ausschließlich auf Intensivpatienten, was bedeutet, dass ihre Ergebnisse nicht auf andere klinische Einstellungen übertragen werden können. Anders als im Rahmen der vorliegenden Studie wurden in der Studie von Sessler et al. nur Mortalitätsraten als klinischen Endpunkt untersucht, während andere wichtige klinische Ergebnisse, wie die Länge des Krankenhausaufenthalts oder das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, unberücksichtigt blieben. Die Ergebnisse sind somit nur bedingt auf dieses Patientenkollektiv übertragbar, da die Parameter außerdem nur zusammen und nicht einzeln in die Auswertung mit eingegangen sind. Vergleichbare Studien über die anästhesiologische Überwachung mittels MAC bestehen kaum und sollten Faktor einer prospektiven Folgeuntersuchung sein. Daneben scheint es von großer Bedeutung zu sein, bestmögliche Grenzwerte für den klinische Alltag zu ermitteln, um eine genaue Handlungsanweisung für die volatile Anästhesie in der Leberchirurgie zu erarbeiten.

6.3.1.2 BIS-Wert

Seit 1997 wird der Bispektrale Index (BIS) in klinischen Anwendungen eingesetzt. Im Verlauf der letzten 16 Jahre wurden zahlreiche Studien zur Verwendung des Bispektralen Index zur Überwachung der Narkosetiefe während Sedierung und Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die FDA hat dieses Hilfsmittel zur Regulierung der Narkosetiefe und zur Reduzierung der Inzidenz intraoperativer Wachheit bereits 1996 zugelassen (51). Zur Einschätzung der Narkosetiefe besteht aktuell eine kontroverse Studienlage zur Narkosetiefeüberwachung mittels BIS-Monitorings. Aus einer amerikanischen Publikation von Avidan et al. aus dem Jahr 2011 mit 6100 Patienten geht hervor, dass das BIS-Monitoring nicht dazu beiträgt, Awareness zu verhindern (44). Auch Zhang et al. untersuchten in einer Studie aus dem Jahr 2011 5228 Patienten und erkannten ein um 78 % geringeres Auftreten von Awareness bei Patienten, welche mit Hilfe des Bispektralindex überwacht wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe (126). Gemäß einer Metaanalyse von Avidan et al. aus dem Jahr 2013 gibt es zahlreiche Untersuchungen zur Awareness und Narkosetiefemessung. Jedoch sind die Ergebnisse immer noch uneindeutig (127). Es lässt sich jedoch daraus schließen, dass die Verwendung eines EEG-Monitorings das Auftreten von Awareness reduzieren kann, insbesondere wenn intravenös verabreichte Medikamente als Hauptanästhetika verwendet werden (127). Der Bispektralindex wurde nicht nur hinsichtlich intraoperativer Awareness untersucht. Persec et al. konnten im Jahr 2012 zeigen, dass die Verwendung des BIS-Monitors zu verkürzten Zeiten bis zur Extubation und zur Wiedererlangung der Orientierung führt (128). Soehle et al.

bestätigten, dass der BIS schnell auf Sevofluran-Konzentrationsänderung reagiert und damit ein gutes Maß zur Überwachung der Narkosetiefe darstellt (129). Shukla et al. verglichen die Extubationszeit nach der Narkose bei Überwachung mittels BIS und ETAC. Die Vorhersage der Extubation war bei der BIS-Überwachung signifikant früher als bei der ETAC-Überwachung in Sevofluran-basierter Allgemeinanästhesie (130). Entgegen den zuvor beschriebenen Vorteilen einer BIS gesteuerten Überwachung veröffentlichten Short et al. im Jahr 2019 Ergebnisse einer großen (n=18.026) randomisierten, kontrollierten Studie den Zusammenhang tiefer (BIS 35) beziehungsweise flacher (BIS 50) Anästhesie in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (131). Wildes et al. verglichen in einer Studie mit 1213 eingeschlossenen Patienten eine BIS-verblindete mit einer BIS-gesteuerten (BIS >40) Gruppe in Bezug auf postoperatives Delir. Es konnte kein Unterschied im Hinblick auf postoperativ auftretendes Delir festgestellt werden (58).

Obwohl der BIS nicht in allen Studien als zuverlässige Messgröße für das Monitoring akzeptiert wird, wird er mehrheitlich als Referenzparameter für die Messung der Narkosetiefe betrachtet. Die überwiegende Mehrheit der verfügbaren Daten legt nahe, dass der BIS-Monitor geeignet ist, die Narkosetiefe abzuschätzen und somit die Möglichkeit bietet, Awareness zu vermeiden. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie der BIS-Index mit einem festgelegten Grenzwert von 40 als Referenzwert verwendet. 256 Patienten wurden im Rahmen der Studie mittels BIS-Monitorings überwacht. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergab sich eine mittlere Dauer von BIS-Werten <40 von 110 ± 102 Minuten. Analysiert wurde die Subgruppe nach Auftreten postoperativer Komplikationen in zwei Gruppen CD 0 sowie CD >0. Die Dauer in der Gruppe mit postoperativen Komplikationen war geringfügig länger als die in der Gruppe ohne Komplikationen ($118,12 \pm 111,9$ vs. $100,6 \pm 87,9$ Minuten). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen BIS-Werten unter 40 und dem Auftreten postoperativen Komplikationen nachgewiesen werden. Sekundäre Endpunkte dieser Untersuchung waren neben der Mortalität auch die postoperative Verweildauer im Krankenhaus insgesamt, sowie auf der Intensivstation im Besonderen. Für die Endpunkte Mortalität sowie postoperative Verweildauer konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Eine kürzere intensivmedizinische Verweildauer korrelierte jedoch signifikant mit einer längeren Dauer mit BIS-Werten <40. Anders als vermutet, zeigt eine tiefe Narkoseführung somit keine statistische Relevanz bezogen auf die postoperative intensivmedizinische Behandlungsdauer. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und den fehlenden Informationen über die Auswahlentscheidung des BIS-Monitorings der Anästhesisten, lässt sich das Ergebnis nicht mit bisherigen Studienergebnissen vereinbaren und sollte deshalb prospektiv kontrolliert werden.

6.3.1.3 Intraoperative Hypotonie

Arterielle Hypotonie zählt zu den häufigsten Komplikationen im Zusammenhang mit der Anästhesie. Sie kann unter anderem aufgrund der peripheren Vasodilatation (Sympathikolyse) durch die Verabreichung von Hypnotika auftreten. Zusätzlich können vorbestehende Dehydratation und intraoperative Flüssigkeitsverluste das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Um Organschäden zu vermeiden, wird perioperativ vor allem durch die Gabe von Katecholaminen, Flüssigkeitstherapie oder einer Dosisanpassung der Hypnotika reagiert (132). Mehrere Studien konnten zeigen, dass intraoperative Hypotonie das Auftreten postoperativer Komplikationen begünstigt (133-135). Sessler et al. assoziierten im Konsensstatement der „Perioperative Quality Initiative“ bereits kurze Hypotoniephasen <100 mmHg während nicht-kardiologischer Eingriffe mit Myokardschäden und einer erhöhten postoperativen Mortalität (136). Aufgrund des Fehlens einer einheitlichen und allgemeingültigen Definition der arteriellen Hypotonie ist es im Allgemeinen nicht möglich, die Inzidenz zu bestimmen. Im Jahr 2007 wurde eine systematische Überprüfung durchgeführt, die 140 verschiedene Definitionen aus 130 Studien zur Hypotonie identifizierte. Häufig verwendete Definitionen umfassten einen systolischen arteriellen Druck von <80 mm Hg, einen Rückgang des systolischen Drucks um 20% unter den Ausgangswert sowie eine Kombinationsdefinition, die aus einem absoluten systolischen Druck von <100 mm Hg, einem Rückgang von 30% unter den Ausgangswert oder beidem bestand. Aufgrund des Fehlens von standardisierten Definitionen für Hypotonie variierten die Inzidenzen zwischen 5% und 99%, abhängig von der verwendeten Definition und den berücksichtigten Blutdruckkomponenten (62). Klöhr et al. fanden in einer systematischen Literaturrecherche 15 verschiedene Definitionen der Hypotonie und eine Streuung der Inzidenz, je nach zugrunde liegender Definition, zwischen 7,4 und 74,1 %. Ein Blutdruckabfall unter 80 % des Ausgangswertes und die kombinierte Definition eines Blutdrucks unter 100 mmHg, oder eines Blutdruckabfalls unter 80 % des Ausgangswertes waren die beiden häufigsten Definitionen, die in 25,4 % bzw. 20,6 % der Veröffentlichungen zu finden waren (137). In der vorliegenden Studie wurde daran angepasst, eine absolute Hypotonie als systolischer Wert unter 100mmHg definiert. Als Grenzwert für Phasen relativer Hypotonie wurde ein Abfall von 20% des ursprünglich gemessenen systolischen Blutdruckes gewertet. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen relativen oder absoluten Hypotoniephasen und postoperativen Komplikationen nachgewiesen werden. Es konnte weiterhin kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Endpunkten Mortalität, postoperative Verweildauer sowie der intensivmedizinischen Behandlungsdauer und der kumulativen Hypotoniedauer nachgewiesen werden. Der direkte Vergleich mit vorherigen Studienergebnissen ist auf Grund der Vielzahl von Definitionen einer Hypotonie nicht direkt möglich. Dennoch besteht ein weitestgehender Konsens über Zusammenhänge intraoperativer Hypotonien und postoperativen Organschäden (133, 138, 139).

6.3.2 Einfluss der Narkosedauer auf das postoperative Outcome

In der Gruppe mit postoperativen Komplikationen lag die Anästhesiedauer bei durchschnittlich 379,8 Minuten, während die Dauer in der Gruppe ohne postoperative Komplikationen bei 315,6 Minuten lag. In der logistischen Regression stellte sich die Narkosedauer als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen, einer längeren postoperativen Verweildauer, einer längeren intensivmedizinischen Behandlungsdauer sowie einem erhöhten Risiko für postoperative Mortalität dar. Dies könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass längere operative Eingriffe komplexer sind, was wiederum die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten postoperativer Komplikationen erhöht. Andersherum kann eine sehr kurze Narkosedauer ein Indikator für besonders einfache Eingriffe sein. Um einen solchen Bias in der Auswertung für die zuletzt genannte Gruppe zu minimieren, wurden Operationen mit einer Dauer kürzer als 70 Minuten ausgeschlossen. Nichtsdestotrotz kann der Einfluss verschiedener operativer Komplexitäten bezogen auf die Operationsdauer nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Xourafas et al. stellten in einer retrospektiven Datenanalyse mit 1816 inkludierten Patienten fest, dass eine Operationszeit über 200 min mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Gesamtmorbidität verbunden ist (140).

Entgegen der herrschenden Vorstellung, dass Verbindungen zwischen Neuronen im erwachsenen Gehirn während einer Narkose stabil bleiben, fanden Wenzel et al. im Jahr 2021 heraus, dass eine längere Narkose die synaptische Architektur des Gehirns im Mausmodell unabhängig vom Alter signifikant verändert. Die Ergebnisse weisen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und einer langanhaltenden Narkose hin (141). Die mittlere Narkose-Dauer dieser Studie lag jedoch bei 17.96 ± 0.74 Stunden und lässt sich somit nicht direkt mit den in dieser Studie untersuchten Narkosen vergleichen. Außerdem handelte es sich bei der Studie um eine Untersuchung an Mäusen. Der nachgewiesene Zusammenhang einer langanhaltenden Narkose und die Auswirkungen auf das postoperative Outcome sollte im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht werden.

6.3.3 Einfluss der präoperativen ASA-Klassifizierung auf das postoperative Outcome

Der präoperative ASA-Score dient als Maß zur Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten. Dieser Score wird regelmäßig in vergleichbaren Studien zur Einschätzung verwendet. Im Rahmen dieser Studie wurden 164 Patienten (44,44%) der Gruppe ohne postoperative Komplikationen einem ASA-Score von III oder IV zugewiesen. In der Gruppe mit Komplikationen postoperativ waren es 244 Patienten (60,25%). Mit zunehmender ASA-Klassifizierung steigt das Risiko für postoperative Komplikationen. Dieser Zusammenhang ließ sich auch statistisch als signifikant nachweisen. Im Hinblick auf die Endpunkte Mortalität,

postoperative Verweildauer sowie der intensivmedizinischen Behandlungsdauer konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit der ASA-Klassifizierung nachgewiesen werden. Gorgec et al. stellten vergleichbare Ergebnisse in einer multizentrischen Studie mit 8188 Patienten über die Einflussfaktoren auf das chirurgische Endergebnis bei laparoskopischen und laparotomischen Leberresektionen fest. Ein ASA-Score von III wies einen signifikanten Zusammenhang mit einem schlechteren chirurgischen Ergebnis vor (142). Auch Xourafas et al. konnten in einer Studie über den Einfluss laparoskopischer vs. laparotomischer leberchirurgischer Eingriffe bezogen auf die postoperative Morbidität nachweisen, dass Patienten mit ASA >3 mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Gesamtmorbidität verbunden waren (140).

6.4 Limitationen

Im Rahmen dieser Arbeit sollten schwerpunktmäßig die Auswirkungen der Narkosetiefe und Narkosedauer auf das Outcome nach leberchirurgischen Eingriffen untersucht werden. Es müssen einige limitierende Faktoren bei der Durchführung berücksichtigt werden. Als wichtiger limitierender Faktor muss das retrospektive Studiendesign erwähnt werden. Dadurch war es nicht möglich den Prozess der Entscheidungsfindung der zuständigen Anästhesisten zu untersuchen oder zu beeinflussen. Dementsprechend war das anästhesiologische Management und die daraus resultierende Narkosetiefe stark anwenderabhängig. Bezogen auf die Vergleichbarkeit einzelner Narkosen lässt sich feststellen, dass nicht bei jedem Patienten eine Narkosetiefekontrolle mittels BIS- und MAC-Monitoring durchgeführt wurde. Die Kalkulation der Narkosetiefe und die daraus resultierende Reaktion des Anästhesisten ist somit individuell.

Eine methodische Limitation besteht in der Extrahierung der Daten aus händisch dokumentierten Narkoseprotokollen. Unaufmerksamkeiten beim Protokollieren oder unsaubere Handschrift könnten zu Fehlern bei der Angabe der relevanten Informationen geführt haben. Die Übertragung der Daten wurden im Rahmen der Studie unabhängig von vier Untersuchern kontrolliert. Dadurch sollten Übertragungsfehler minimiert werden. Ein gänzlicher Ausschluss fehlerhaft übertragener Daten kann jedoch aufgrund der handschriftlichen Protokolle nicht gewährleistet werden.

24 von 820 Patienten mussten im Vorfeld wegen lückenhafter Datenlage von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Es besteht somit ein Präselektionsbias. Um das Outcome ganzheitlich betrachten zu können sollten in weiterführenden Studien zusätzliche Risikofaktoren der Patienten hinsichtlich des postoperativen Outcomes untersucht werden. Im Rahmen dieser Studie wurden Faktoren wie Tumorlast, Resektionsgröße, pharmazeutische Vorbehandlungen sowie Lebensqualität nicht mitberücksichtigt. Der Endpunkt Mortalität bezog sich zudem ausschließlich auf die Sterblichkeit unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff. Die Letalität wurde nicht in einer Follow-up Untersuchung erfasst. Die erhobenen Daten und durchgeführten Analysen sind rein retrospektiver Natur, weshalb sie keinen Anspruch auf einen medizinischen Beweis erheben. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen vielmehr der wissenschaftlichen Hypothesenbildung zukünftiger prospektiver klinischer Studien dienen. Im Sinne des anästhesiologischen Qualitätsmanagements und SOP-Konzepten sollen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen Teil zur Entscheidungsgrundlage intraoperativer Regime bezogen auf Narkosetiefe und -dauer beitragen.

7 Zusammenfassung

Die Überwachung der Narkosetiefe ist bereits Untersuchungsthema verschiedener Studien. Bisher gibt es keine eindeutige Ergebnislage bezogen auf die Auswirkungen einer sehr flachen sowie sehr tiefen Narkoseführung. Fehlend ist zudem die Verknüpfung anästhesiologischer perioperativer Überwachung und chirurgischer Outcomeparameter. Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung von potenziellen Zusammenhängen zwischen der Narkosetiefe sowie -dauer, präoperativen, physischen Voraussetzungen der Patienten und dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Zur Überwachung der Narkosetiefe wurden BIS- und MAC-Werte sowie die Überwachung von Hypotoniephasen eingesetzt. Zur Einschätzung der postoperativen Komplikationsrate wurden der Clavien Dindo Score, die postoperative Verweildauer, die intensivmedizinische Behandlungsdauer und die Mortalität untersucht.

Methoden: Es wurden insgesamt 774 Patientinnen und Patienten der ASA-I-, ASA-II, ASA-III- und ASA-IV-Klasse in die vorliegende Studie eingeschlossen. Diese erhielten zwischen 2014 und 2018 einen elektiven leberchirurgischen Eingriff. Die vorliegenden analogen Patientendaten wurden digitalisiert. Anschließend wurden mittels statistischer Analyse Korrelationen zwischen Parametern der Narkosetiefe und Narkosedauer und postoperativer Komplikationen durchgeführt.

Ergebnisse: In der statistischen Analyse zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Narkosetiefe und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo. Auch im Hinblick auf die zusätzlichen Endpunkte postoperative Verweildauer, Verweildauer auf der Intensivstation sowie der Mortalität, konnte weitestgehend keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Lediglich die kumulierte Dauer von BIS-Werten <40 korrelierte statistisch signifikant mit einer kürzeren intensivmedizinischen Behandlungsdauer. Bezogen auf die präoperativen, patientenindividuellen Faktoren, konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der ASA-Klassifizierung und dem Auftreten postoperativer Komplikationen ($CD >0$) festgestellt werden. Daneben war eine lange Anästhesiedauer mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen, einer längeren postoperativen Verweildauer, einer längeren intensivmedizinischen Behandlung sowie postoperativer Mortalität assoziiert.

Schlussfolgerung: Die intra- und perioperative anästhesiologische Überwachung ist Grundbaustein einer erfolgreichen Operation. Die Überwachung der Narkosetiefe ist daher bereits früh Untersuchungsthema verschiedener Studien gewesen. Bisher gibt es keine eindeutige Ergebnislage bezogen auf die Auswirkungen perioperativer Narkoseführungen. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass vor allem die Dauer der Narkose in einer retrospektiven Beobachtung Auswirkungen auf das postoperative Outcome von Patienten hat.

Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei einer Anästhesiedauer von über 360 Minuten belief sich auf bis zu 30%. In der vorliegenden Studie wurde im Gegensatz zu früheren Literaturberichten ein signifikanter Zusammenhang zwischen verkürzten Zeiten intensivmedizinischer Betreuung und einer kumulierten BIS-Werten von unter 40 festgestellt. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine tiefe Narkose keinen negativen Einfluss auf die postoperative Versorgung hat, während die Dauer der Narkose als entscheidender Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen und postoperativer Mortalität fungiert. Zur Etablierung einer Entscheidungsgrundlage und klinikübergreifenden Handlungsempfehlung bezogen auf die Narkoseführung bei großen chirurgischen Eingriffen sind weitere randomisierte, klinische Studien erforderlich. Die vorliegende Arbeit liefert hierfür wichtige Informationen zur besseren Hypothesenbildung und der Auswahl des richtigen Studiendesigns.

8 Literaturverzeichnis

1. Organization WH. Liver cancer, number of new cases 2018 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>].
2. AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie - Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms 2013 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-abgelaufen.pdf].
3. Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Goykhman Y, Lubezky N, Nakache R, et al. Resection of colorectal liver metastases in the elderly-Is it justified? *J Surg Oncol*. 2016;113(5):485-8.
4. Philip Baum JD, Sven Lichthardt, Carolin Kastner, Nicolas Schlegel, Christoph-Thomas Germer, Armin Wiegering. Sterblichkeit und Komplikationen nach viszeralchirurgischen Operationen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2019.
5. Deeb AA, Ardelt M, Settmacher U. [Effect of complications after liver resection]. *Chirurg*. 2019;90(3):241.
6. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(14):1346-57.
7. Dauderer M, Schwender D. [Unwanted wakefulness during general anesthesia]. *Anaesthesist*. 2004;53(6):581-92; quiz 93-4.
8. Smajic J, Praso M, Hodzic M, Hodzic S, Srabovic-Okanovic A, Smajic N, et al. Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. *Med Arh*. 2011;65(4):216-20.
9. Sudhakaran R, Makkar JK, Jain D, Wig J, Chabra R. Comparison of bispectral index and end-tidal anaesthetic concentration monitoring on recovery profile of desflurane in patients undergoing lumbar spine surgery. *Indian J Anaesth*. 2018;62(7):516-23.
10. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD003843.
11. Quan C, Chen J, Luo Y, Zhou L, He X, Liao Y, et al. BIS-guided deep anesthesia decreases short-term postoperative cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery. *Brain Behav*. 2019;9(4):e01238.
12. Nickalls RW, Mapleson WW. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(2):170-4.
13. Florian Raimann JW, Angelo Ippolito, Kai Zacharowski und Andreas Pape, Frankfurt am Main. Inhalationsanästhetika - Übersicht über aktuelle volatile Inhalationsanästhetika. *Arzneimitteltherapie*. 2016.
14. Bischoff P, Rundshagen I. Awareness under general anesthesia. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(1-2):1-7.
15. Michael S. Avidan GAM. Prevention of Intraoperative Awareness with Explicit Recall. *Anesthesiology*. 2013.

16. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1195-203.
17. Sessler DI, Turan A, Stapelfeldt WH, Mascha EJ, Yang D, Farag E, et al. Triple-low Alerts Do Not Reduce Mortality: A Real-time Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2019;130(1):72-82.
18. Yoon S, Yoo S, Hur M, Park SK, Lee HC, Jung CW, et al. The cumulative duration of bispectral index less than 40 concurrent with hypotension is associated with 90-day postoperative mortality: a retrospective study. *BMC anesthesiology*. 2020;20(1):200.
19. Brandt LK, Karl-Heinz. 150 Jahre Anästhesie: „Eine Entdeckung in der Chirurgie“. *Ärzteblattde*. 1996.
20. Rice NP. *Trials of a Public Benefactor, as illustrated in the discovery of etherization*. New York: University of California Libraries; 1859.
21. Haridas RP. The etymology and use of the word 'anaesthesia' Oliver Wendell Holmes' letter to W. T. G. Morton. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44 Suppl:38-44.
22. Schott H. *Medizingeschichte(n): Anästhesiologie – Äthernarkose*. Deutsches Ärzteblatt International. 2005.
23. Ramsay MA. John Snow, MD: anaesthetist to the Queen of England and pioneer epidemiologist. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19(1):24-8.
24. Terrell RC, Speers L, Szur AJ, Treadwell J, Ucciardi TR. General anesthetics. 1. Halogenated methyl ethyl ethers as anesthetic agents. *J Med Chem*. 1971;14(6):517-9.
25. Striebel HW. *Anaesthesia Intensivmedizin Notfallmedizin*. 131-4 p.
26. Kochs E, Hans A. Adams, Claudia Spies. *Anästhesiologie 1.3 Systematik der Anästhesieverfahren* 2009.
27. Lundy JS. *Balanced anaesthesia* 1926. 9:399-404 p.
28. Gray TC RG. The role of apnoea in general anaesthesia. *Br Med*. 1952:891-2.
29. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg*. 2004;99(3):833-9, table of contents.
30. Buerkle H, Wuesten R. Awareness during anaesthesia. *Lancet*. 2000;355(9216):1721-2.
31. R. Rossaint CW, Bernhard Zwißler. *Die Anästhesiologie* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2020.
32. Stoelting RK, Eger EI, 2nd. An additional explanation for the second gas effect: a concentrating effect. *Anesthesiology*. 1969;30(3):273-7.
33. Florian Raimann JW, Angelo Ippolito, Kai Zacharowski und Andreas Pape. *Inhalationsanästhetika*

Übersicht über aktuelle volatile Inhalationsanästhetika 2016 [04.05.2021]. Available from: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2016/12/inhalationsanasthetika-ubersicht-uber-aktuelle-volatile-inhalationsanasthetika.html>.

34. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, 2nd, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991;72(3):316-24.
35. R. L. Inhalationsanästhesie. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*2016.
36. Kirson ED, Yaari Y, Perouansky M. Presynaptic and postsynaptic actions of halothane at glutamatergic synapses in the mouse hippocampus. *Br J Pharmacol*. 1998;124(8):1607-14.
37. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE, et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature*. 1997;389(6649):385-9.
38. Maldifassi MC, Baur R, Sigel E. Functional sites involved in modulation of the GABAA receptor channel by the intravenous anesthetics propofol, etomidate and pentobarbital. *Neuropharmacology*. 2016;105:207-14.
39. Taheri S, Halsey MJ, Liu J, Eger EI, 2nd, Koblin DD, Laster MJ. What solvent best represents the site of action of inhaled anesthetics in humans, rats, and dogs? *Anesth Analg*. 1991;72(5):627-34.
40. Larsen R. Inhalationsanästhesie. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*2016. 139-51 p.
41. Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 1996;76(2):179-85.
42. Duygu Taşkın EG, Zeynep Kayhan. Effects of Minimal Flow Sevoflurane or Desflurane Anaesthesia on Hemodynamic Parameters, Body Temperature and anaesthetic Consumption. *Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation*. 10/2020.
43. Sherman JD, Chesebro BB. Inhaled anaesthesia and analgesia contribute to climate change. *BMJ*. 2022;377:o1301.
44. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med*. 2011;365(7):591-600.
45. Eckle V-S SG. Haben wir einen Nutzen vom intraoperativen Monitoring der Narkosetiefe? *Anästh Intensivmed*. 2017.
46. Monk TG, Weldon BC. Does depth of anesthesia monitoring improve postoperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(6):665-9.
47. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology*. 2007;106(1):26-32.
48. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg*. 2009;108(2):527-35.
49. Bruchas RR, Kent CD, Wilson HD, Domino KB. Anesthesia awareness: narrative review of psychological sequelae, treatment, and incidence. *J Clin Psychol Med Settings*. 2011;18(3):257-67.
50. Miklos D, Kertai MD, Ph.D., William D. White, M.S., M.P.H., Tong J. Gan, M.D., M.H.S., F.R.C.A. Cumulative Duration of "Triple Low" State of Low Blood Pressure,

Low Bispectral Index, and Low Minimum Alveolar Concentration of Volatile Anesthesia Is Not Associated with Increased Mortality. *Anesthesiology*. 2014.

51. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):81-99.

52. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005;100(1):4-10.

53. Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth Analg*. 2011;113(3):660-3.

54. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg*. 2010;110(3):816-22.

55. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86(4):836-47.

56. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):18-26.

57. Gerhard Schneider MD, et al. Monitoring Depth of Anesthesia Utilizing a Combination of Electroencephalographic and Standard Measures. *Anesthesiology*. 2014.

58. Thudium M, Hoefft A, Coburn M. [Hot topics in anesthesiology 2019/2020]. *Anaesthesist*. 2021;70(1):73-7.

59. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology*. 1993;79(3):454-64.

60. Evans JM DW. Monitoring anaesthesia. *Clin Anesth*1984.

61. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, Mao G, Leslie K, Vasquez SM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology*. 2018;128(2):317-27.

62. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. 2007;107(2):213-20.

63. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *British journal of anaesthesia*. 2018;121(4):706-21.

64. Naylor AJ, Sessler DI, Maheshwari K, Khanna AK, Yang D, Mascha EJ, et al. Arterial Catheters for Early Detection and Treatment of Hypotension During Major Noncardiac Surgery: A Randomized Trial. *Anesth Analg*. 2020;131(5):1540-50.

65. Striebel H. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020.

66. R. Rossaint CW, Bernhard Zwißler. *Die Anästhesiologie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2020.

67. Hans C. Spangenberg RT, Blum HE. Der Leberrundherd. Ärzteblatt. 2009.
68. Jin KM, Wang K, Bao Q, Wang HW, Xing BC. Liver resection for colorectal liver-limited metastases in elderly patients: a propensity score matching analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):275.
69. AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf].
70. Leung U, Gonen M, Allen PJ, Kingham TP, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Colorectal Cancer Liver Metastases and Concurrent Extrahepatic Disease Treated With Resection. *Ann Surg.* 2017;265(1):158-65.
71. Yoshino O, Perini MV, Christophi C, Weinberg L. Perioperative fluid management in major hepatic resection: an integrative review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(5):458-69.
72. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 3.14 Leber: Segmente und Histologie. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. *Prometheus LernAtlas - Innere Organe.* 5. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
73. Curley SAGES. Open hepatic resection techniques. [Internet]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/open-hepatic-resection-techniques#H93284019>. In: Ashley SWCW, editor. *Uptodate*, Waltham, MA, Aufgerufen am 21.12.2021: UpToDate; 2021.
74. Henne-Bruns D. *Duale Reihe Chirurgie.* 2012(Thieme):478-83.
75. Howdieshell TR, Wood M, Swayne MC, Duvall RC, Mooney SC, Stark N. Effects of intraluminal and extracorporeal inferior vena caval bypass on canine hemodynamics. *Critical Care Medicine.* 1996;24(4):631-4.
76. Sucher R, Seehofer D, Pratschke J. Management intra- und postoperativer Blutungen in der Leberchirurgie. *Der Chirurg.* 2015;86(2):114-20.
77. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol.* 1991;78(5 Pt 2):956-8.
78. Nguyen KT, Marsh JW, Tsung A, Steel JJ, Gamblin TC, Geller DA. Comparative benefits of laparoscopic vs open hepatic resection: a critical appraisal. *Arch Surg.* 2011;146(3):348-56.
79. Schauer RJ, Gerbes AL, Vonier D, Meissner H, Michl P, Leiderer R, et al. Glutathione protects the rat liver against reperfusion injury after prolonged warm ischemia. *Ann Surg.* 2004;239(2):220-31.
80. M. S. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941;2:281-4.
81. Böhmer A DJ, Geldner G, Rossaint R, Zacharowski K, Zwißler B, et al. Die aktualisierte Version der ASA-Klassifikation. *Anästhesiologie Intensivmedizin.* 2021;62:223-8.
82. Bundesamt S. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) 2018 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401187014.pdf?__blob=publicationFile].
83. C.J.Bruns. *Komplikationen in der Leberchirurgie* 2015.

84. Bolliger M, Kroehnert JA, Molineus F, Kandioler D, Schindl M, Riss P. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *Eur Surg.* 2018;50(6):256-61.
85. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992;111(5):518-26.
86. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
87. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96.
88. GmbH A. The Clavien-Dindo Classification 2019 [Available from: <https://www.assessurgery.com/clavien-dindo-classification/>].
89. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N, et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today.* 2016;46(6):668-85.
90. Edmond I. Eger MD, Lawrence J. Saidman, Bernard Brandstater. Minimum alveolar Anesthetic concentration. 1965.
91. Roewer N, Thiel, H. et al. Taschenatlas der Anästhesie - Operative Dringlichkeit und Auswahl des Anästhesieverfahrens 2008.
92. Organization WH. Body mass index - BMI [13.10.2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
93. R. Rossaint CW, Bernhard Zwißler. Die Anästhesiologie. Springer Verlag 2020. 1-11 p.
94. R. L. Narkosegeräte, Narkosesysteme, Narkosebeatmung. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 2016.
95. Yamaguchi F, Oi Y, Aoki W, Nakamura R, Igarashi A, Kubota M, et al. [BIS monitoring is useful for reliable intraoperative cortical mapping during brain tumor operations]. *No Shinkei Geka.* 2002;30(11):1181-8.
96. Kelley SD. Monitoring consciousness: Using the bispectral index during anesthesia: Aspect medical systems; 2006.
97. Mainz U. <https://www.unimedizin-mainz.de/avtc/startseite/aktuelles/pressemitteilungen-und-tv-beitraege/newsdetails/article/deutschlandweit-erstes-exzellenzzentrum-der-dgav-fuer-leberchirurgie-an-der-universitaetsmedizin-mainz.html>: Universitätsmedizin Mainz; 2021 [
98. Melloul E, Hubner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg.* 2016;40(10):2425-40.
99. Agarwal V, Divatia JV. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(2):119-29.

100. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(3):289-334.
101. Eslam Ragab Heggy SA, Atef Galal Abd El Mawla, M. Adolf, A. Fetouh. Intraoperative Awareness during General Anesthesia: Experience in 200 Patients in "185's Hospital for Emergency Surgeries and Burn". *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020.
102. Deis AS, Schnetz MP, Ibinson JW, Vogt KM. Retrospective analysis of cases of intraoperative awareness in a large multi-hospital health system reported in the early postoperative period. *BMC anesthesiology*. 2020;20(1):62.
103. Mashour GA, Kent C, Picton P, Ramachandran SK, Tremper KK, Turner CR, et al. Assessment of intraoperative awareness with explicit recall: a comparison of 2 methods. *Anesth Analg*. 2013;116(4):889-91.
104. Teoule P, Bartel F, Birgin E, Ruckert F, Wilhelm TJ. The Clavien-Dindo Classification in Pancreatic Surgery: A Clinical and Economic Validation. *J Invest Surg*. 2019;32(4):314-20.
105. Mulier JP, Dillemans B. Anaesthetic Factors Affecting Outcome After Bariatric Surgery, a Retrospective Levelled Regression Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(6):1841-50.
106. Chen YT, Ma FH, Wang CF, Zhao DB, Zhang YW, Tian YT. Elderly patients had more severe postoperative complications after pancreatic resection: A retrospective analysis of 727 patients. *World J Gastroenterol*. 2018;24(7):844-51.
107. Polanczyk CA, Marcantonio E, Goldman L, Rohde LE, Orav J, Mangione CM, et al. Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):637-43.
108. Ri M, Aikou S, Seto Y. Obesity as a surgical risk factor. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2(1):13-21.
109. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*. 2005;242(3):326-41; discussion 41-3.
110. Elfrink AKE, Kok NFM, den Dulk M, Buis CI, Kazemier G, Ijzermans JNM, et al. Short-term postoperative outcomes after liver resection in the elderly patient: a nationwide population-based study. *HPB (Oxford)*. 2021;23(10):1506-17.
111. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications. *Ann Surg*. 2009;250(2):177-86.
112. Balvardi S, St-Louis E, Yousef Y, Toobaie A, Guadagno E, Baird R, et al. Systematic review of grading systems for adverse surgical outcomes. *Can J Surg*. 2021;64(2):E196-E204.
113. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(2):88-105.

114. Hamann C, Naumann CM, Addali M, Witt JH, Kollitsch L, Wagner C, et al. [Multicenter comparison of complications after robot-assisted and open simple prostatectomy]. *Urologe A*. 2020;59(5):565-72.
115. Babic B, Schroder W, Bruns CJ. [Postoperative complications after laparoscopic vs. robotic gastrectomy]. *Chirurg*. 2021;92(12):1144-6.
116. Carrott PW, Markar SR, Kuppusamy MK, Traverso LW, Low DE. Accordion severity grading system: assessment of relationship between costs, length of hospital stay, and survival in patients with complications after esophagectomy for cancer. *J Am Coll Surg*. 2012;215(3):331-6.
117. Andrianello S, Marchegiani G, Bannone E, Masini G, Malleo G, Montemezzi GL, et al. Clinical Implications of Intraoperative Fluid Therapy in Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(12):2072-9.
118. Eng OS, Arlow RL, Moore D, Chen C, Langenfeld JE, August DA, et al. Fluid administration and morbidity in transhiatal esophagectomy. *J Surg Res*. 2016;200(1):91-7.
119. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9320):1812-8.
120. Boland MR, Reynolds I, McCawley N, Galvin E, El-Masry S, Deasy J, et al. Liberal perioperative fluid administration is an independent risk factor for morbidity and is associated with longer hospital stay after rectal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(2):113-6.
121. Jinks SL, Bravo M, Hayes SG. Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology*. 2008;108(6):1016-24.
122. Eckle VS, Hauser S, Drexler B, Antkowiak B, Grasshoff C. Opposing actions of sevoflurane on GABAergic and glycinergic synaptic inhibition in the spinal ventral horn. *PLoS One*. 2013;8(4):e60286.
123. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1097-108.
124. Leitlinien. AdWMFA-SK. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin 2020 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf].
125. Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*. 1998;88(1):18-24.
126. Zhang C, Xu L, Ma YQ, Sun YX, Li YH, Zhang L, et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(22):3664-9.
127. Avidan MS, Mashour GA. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall: making sense of the evidence. *Anesthesiology*. 2013;118(2):449-56.

128. Persec J, Persec Z, Kopljar M, Sojic N, Husedzinovic I. Effect of bispectral index monitoring on extubation time and analgesic consumption in abdominal surgery: a randomised clinical trial. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13689.
129. Soehle M, Ellerkmann RK, Grube M, Kuech M, Wirz S, Hoefft A, et al. Comparison between bispectral index and patient state index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 2008;109(5):799-805.
130. Shukla U, Yadav U, Yadav JBS, Agrawal S. Comparison of End-Tidal Anesthetic Gas Concentration versus Bispectral Index-Guided Protocol as Directing Tool on Time to Tracheal Extubation for Sevoflurane-Based General Anesthesia. *Anesth Essays Res*. 2020;14(4):600-4.
131. Short TG, Campbell D, Frampton C, Chan MTV, Myles PS, Corcoran TB, et al. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1907-14.
132. Meidert A. [Under pressure-Avoid hypotension]. *Anaesthesist*. 2020;69(9):609-10.
133. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013;119(3):507-15.
134. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping ST, Benti DR, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(2):307-19.
135. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017;126(1):47-65.
136. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563-74.
137. Klohr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(8):909-21.
138. White SM, Moppett IK, Griffiths R, Johansen A, Wakeman R, Boulton C, et al. Secondary analysis of outcomes after 11,085 hip fracture operations from the prospective UK Anaesthesia Sprint Audit of Practice (ASAP-2). *Anaesthesia*. 2016;71(5):506-14.
139. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(1):79-91.
140. Xourafas D, Pawlik TM, Cloyd JM. Early Morbidity and Mortality after Minimally Invasive Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: a Propensity-Score Matched Comparison with Open Resection. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(7):1435-42.

141. Wenzel M, Leunig A, Han S, Peterka DS, Yuste R. Prolonged anesthesia alters brain synaptic architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(7).
142. Gorgec B, Benedetti Cacciaguerra A, Lanari J, Russolillo N, Cipriani F, Aghayan D, et al. Assessment of Textbook Outcome in Laparoscopic and Open Liver Surgery. *JAMA Surg.* 2021;156(8):e212064.