

Chirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J.R. Siewert)

Entwicklung eines Scoresystems zur Risikoabschätzung einer Anastomoseninsuffizienz nach
anteriorer Rektumresektion

Patrick Ziehen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. O.F.H. Nekarda

2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 11.01.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 19.07.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	
1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	4
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	4
1.3 Pathologie des kolorektalen Karzinoms	6
1.3.1 Pathogenese	6
1.3.2 Lokalisation	7
1.3.3 Morphologie und Differenzierungsgrad	7
1.3.4 Tumorausbreitung und Metastasierung	8
1.3.5 TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung	9
1.4 Klinik und präoperatives Staging	10
1.5 Therapie	
1.5.1 Chirurgische Therapie	12
1.5.2 Adjuvante Therapie	18
1.5.3 Neoadjuvante Therapie	18
1.6 Prognosefaktoren	19
1.7 Anastomoseninsuffizienzen nach anterioren Rektumresektionen	19
1.7.1 Definition und Risikofaktoren der Anastomoseninsuffizienz	19
1.7.2 Klinisches Bild der Anastomoseninsuffizienz	21
1.7.3 Diagnostik	22
1.7.4 Therapiekonzepte	23
1.8 Fragestellung dieser Studie	25
2. Patienten und Methodik	
2.1 Patienten	26
2.2 Operationsverfahren	29
2.3 Histopathologie	29
2.4 Datenerhebung	
2.4.1 Datenerhebung des großen Kollektivs	31
2.4.2 Datenerhebung des Subkollektivs	31
2.5 Statistische Auswertung	35

3. Ergebnisse	
3.1 Anastomoseninsuffizienzrate	36
3.2 Definition der Anastomoseninsuffizienz	38
3.3 Univariate Analyse des großen Kollektivs	40
3.4 Multivariate Analyse des großen Kollektivs	42
3.5 Statistische Überprüfung des Subkollektivs	43
3.6 Univariate Analyse des Subkollektivs	43
3.7 Multivariate Analyse des Subkollektivs	53
3.8 Entwicklung eines Scoresystems zur Risikoabschätzung einer Anastomoseninsuffizienz	57
3.9 Endgültiger Risikoscore	58
4. Diskussion der Studie	63
5. Zusammenfassung	72
6. Literaturverzeichnis	73
7. Lebenslauf	82
8. Danksagung	83
9. Anhang	84

1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom ist mit einer Inzidenz von rund 20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in der westlichen Welt der häufigste maligne Tumor im Gastrointestinaltrakt (Büchler et al. 1999 S. 53-68; Parker et al. 1997 Cancer statistics).

Im Jahre 1999 erkrankten in Deutschland insgesamt 57.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom, wovon 29.800 im gleichen Jahr an den Folgen verstarben. Somit liegt das kolorektale Karzinom in der Statistik aller Krebstodesursachen in Deutschland hinter dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle (Eickhoff et al. 2003 S. 278-286; Liersch et al. 2005 S. 309-334).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Mensch während seines Lebens ein kolorektales Karzinom entwickelt liegt zwischen 4-6% und ist stark altersabhängig. So steigt die Inzidenz und Mortalität des Tumors jenseits des 50. Lebensjahres exponentiell an (Eickhoff et al. 2003 S. 278-286).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Eine Reihe von epidemiologischen Untersuchungen zeigten, dass bestimmte Nahrungsgewohnheiten die Entstehung des kolorektalen Karzinoms beeinflussen können. Insbesondere scheint dem Konsum von ballaststoffarmer, an Fleisch und tierischen Fetten reichhaltiger Nahrung eine Bedeutung zuzukommen (Herzog et al. 1998 S. 8-16; Kune et al. 1987 S. 21-42; Burkitt et al. 1971 S. 964-965; Burnstein et al. 1993 S. 13-29).

Nach Garland et al. 1985 soll eine mangelhafte Zufuhr an Kalzium und Vitamin D die Gefahr der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms ebenfalls erhöhen.

Weitere Risikofaktoren sind der Alkohol- und Zigarettenkonsum, sowie entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts wie die Colitis ulcerosa und der Morbus Crohn.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa besteht ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko. Insbesondere bei der Pancolitis ulcerosa nimmt die maligne Entartungsfrequenz nach langjährigem Verlauf erheblich zu. Patienten mit Morbus Crohn weisen hingegen ein nur geringfügig erhöhtes Entartungsrisiko auf (Schalhorn et al. 2001 S. 215-243).

Heutzutage ist davon auszugehen, dass 10% aller kolorektalen Karzinome aufgrund einer genetischen Prädisposition familiär gehäuft auftreten. Zu den Erkrankungen mit gesichertem Erbgang zählen die familiäre adenomatöse Polyposis coli, das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom und die hamartomatösen Polyposis-Syndrome (Vogelsang et al. 2001 S. 10-23).

Bei der autosomal-dominant vererbten familiären adenomatösen Polyposis coli, die durch das Auftreten von 100 und mehr Polypen im gesamten Kolon und Rektum charakterisiert ist, beträgt die Karzinommanifestationsrate bis zum 40. Lebensjahr fast 100%. Verantwortlich für diese obligate Präkanzerose ist der Verlust des APC-Tumorsuppressorgens auf dem langen Arm des Chromosoms 5q21. Eine prophylaktische, kontinenzhaltende Proktocolektomie mit ileumpouchanaler Anastomose ist nach der Pubertät, jedoch vor dem 20. Lebensjahr dringend erforderlich.

Zu den extrakolonischen Manifestationen der familiären adenomatösen Polypose, die ebenfalls mit einem deutlich erhöhten Karzinomrisiko einhergehen zählen das Gardner-Syndrom, welches neben der Polyposis durch zusätzliche Fehlbildungen wie Epidermoidzysten, Osteome und Desmoide gekennzeichnet ist, sowie das Turcot-Syndrom bei dem neben der Polyposis Glioblastome und Medulloblastome auftreten. Desweiteren beobachtet man das Auftreten von Polypen im Magen und Duodenum, die ebenfalls eine erhöhte Entartungstendenz zeigen. Regelmäßige Gastroskopien mit Inspektion der Papille sind deshalb erforderlich. Bei etwa 80% der FAP-Patienten findet man eine sogenannte kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels, ein harmloser Augenhintergrundbefund, der diagnostisch bzw. zur Risikoabschätzung herangezogen werden kann.

Das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom (sog. Lynch-Syndrom) umfasst bis zu 5% aller kolorektaler Karzinome und ist hauptsächlich im rechten Hemikolon lokalisiert (Lehnert et al. 1999; Vogelsang et al. 2001). Bei dieser autosomal-dominant vererbten Krankheit, die durch Mutationen verschiedener mismatch repair Gene (MSH2; MLH1; PMS1; PMS2) entsteht, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass eine HNPCC-Risikoperson im Laufe ihres Lebens ein kolorektales Karzinom entwickelt, bei über 80% (Vasen et al. 1996).

Wie bei der familiären adenomatösen Polypose besteht auch beim HNPCC ein erhöhtes Risiko für extrakolonische Neoplasien. In 30-50% der Fälle entwickelt sich ein Endometriumkarzinom. Die relative Risikoerhöhung wird für Nieren- und Ureterkarzinome auf 22-75fach, für Magenkarzinome auf 4-19fach und für Ovarialkarzinome auf 4-8fach geschätzt. Beim äußerst selten vorkommenden Muir-Torre-Syndrom handelt es sich um eine Sonderform des HNPCC, bei der zusätzlich typische Hauttumore (Keratoacanthoma) auftreten.

Eine weitere Kategorie von Syndromen mit gesichertem Erbgang, die mit einer geringeren Gefahr zur malignen Entartung verbunden sind, sind die hamartomatösen Polyposis-Syndrome. Hierzu zählen das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis und das Cowden-Syndrom.

Einem erhöhten Karzinomrisiko scheinen auch Angehörige von Patienten mit kolorektalem Karzinom ausgesetzt zu sein. So ist das Risiko bei Verwandten ersten und zweiten Grades von Patienten mit kolorektalen Karzinomen, selber ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, um mindestens das 1,7 fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (Lehnert et al. 1999 S. 19-25).

1.3 Pathologie

1.3.1 Pathogenese des kolorektalen Karzinoms

Kolorektale Karzinome werden in familiäre, hereditäre (ca.15%) und sporadisch vorkommende Karzinome (ca.85%) unterteilt. Die Entstehung der familiären, hereditären Karzinome in Form des FAP-Syndroms und des HNPCC-Syndroms erklärt man sich über zwei unterschiedliche molekularbiologische Modelle, welche auch für die Entwicklung der sporadischen Karzinome ursächlich sind. Das mit ca. 85% häufiger vorkommende Tumorsuppressormodell (sog. Gatekeeper-Pathway) entspricht dabei der Karzinomentwicklung bei der FAP, während der seltener (ca. 15%) vorkommende Mutator-Pathway (sog. Caretaker-Pathway) für die Entstehung des HNPCC-Syndrom verantwortlich gemacht wird (Vogelsang et al. 2001 S. 10-23; Vogelstein et al. 1997 S. 759-767).

a) Tumorsuppressormodell (n.Fearon und Vogelstein)

Das Modell beschreibt die Tumorprogression vom Normalgewebe über das Adenom zum invasiven Karzinom verursacht durch eine Akkumulation verschiedener chromosomaler und genetischer Veränderungen. Dabei kommt es zur Aktivierung von Onkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Der erste Schritt in der Karzinogenese ist in der Mehrzahl der Fälle eine Mutation des APC-Tumorsuppressorgens, welche bereits vor der Adenomentstehung in der hyperplastischen Kolonschleimhaut vorhanden ist. In der Folge kommt es zum Verlust des zweiten APC-Allels und zur Mutation des ras-Gens; es entsteht ein kleines Adenom. Durch den Verlust des DCC-Tumorsuppressorgens entwickeln sich Adenome mit hochgradiger Dysplasie, während eine Mutation des p53-Gens in vielen Fällen beim Übergang zum Karzinom nachgewiesen wurde. Die dargestellte Reihenfolge der Mutationen und Onkogenaktivierungen ist dabei nicht entscheidend, wichtiger ist die Anhäufung mehrere Defekte (Fearon und Vogelstein 1990 S. 759-767).

b) Mutator-Pathway

Beim Mutator-Pathway kommt es im Verlauf der kolorektalen Karzinogenese zu Mutationen in mindestens einem von vier sog. Mismatch Repair Genen (hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2). Diese Gene kodieren für DNA-Reparaturenzyme, deren Aufgabe es ist, bei der Zellteilung entstandene fehlerhafte Basenpaarungen zu korrigieren. Durch den Ausfall dieser Reparaturenzyme kommt es folglich zu Instabilitäten in repetitiven DNA-Sequenzen, welche auch als Mikrosatelliteninstabilitäten bezeichnet werden. Zusätzlich kommt es durch den Defekt der Mismatch Repair Gene zu Mutationen von Genen, wie z.B. dem TGF- β -II-Rezeptorgen, die bei der Entstehung des HNPCC-Syndroms eine Rolle spielen (Schackert et al. 1998 S. 17-26).

1.3.2 Lokalisation

Die kolorektalen Karzinome sind zu 50% im Rektum, zu 30% im Sigma und jeweils zu 10% im Zäkum und im Colon ascendens lokalisiert. In 2-3% der Fälle ist der Tumor multizentrisch (Siebeck et al. 2001 S. 244-265).

1.3.3 Morphologie und Differenzierungsgrad

Nach der WHO werden kolorektale Karzinome in folgende histologische Typen unterteilt:

- Adenokarzinom (85-90%)
- Muzinöses Adenokarzinom (5-10%)
- Siegelringzellkarzinom (1%)
- Adenosquamöses Karzinom
- Kleinzelliges Karzinom (sog. Haferzellkarzinom)
- Undifferenziertes Karzinom (1%)

Adenokarzinome werden entsprechend ihres Differenzierungsgrades in 4 Gruppen unterteilt:

1. G1= gut differenziert
2. G2= mäßig differenziert
3. G3= schlecht differenziert
4. G4= undifferenziert

Makroskopisch lassen sich drei verschiedene Typen von kolorektalen Karzinomen unterscheiden:

- Polypös-exophytisch wachsender Tumor
- Schlüssel förmig-exulzierter Tumor (häufigster Typ)
- Diffus-infiltrierender Tumor (seltener Typ, mit meist nur geringer Differenzierung)

1.3.4 Tumorausbreitung und Metastasierung

Die Ausbreitung des kolorektalen Karzinoms erfolgt über eine lokal infiltrierende, lymphogene sowie über eine hämatogene Metastasierung. Neben der lokalen Tumorausbreitung ins perirektale Fettgewebe (pT4) können Rektumkarzinome in einem fortgeschrittenen Stadium direkt in benachbarte Organe und/oder in das viszerale Peritoneum infiltrieren (pT4).

a) Lymphogene Metastasierung

Beim Rektumkarzinom erfolgt der Lymphabfluß überwiegend nach proximal entlang der A. rectalis sup. zur A. mesenterica inf. oder über die Aa. rectales inferiores et mediae zur seitlichen Beckenwand hin. Eine lymphogene Metastasierung nach distal inguinal wird bei sehr tief-gelegenen Rektumkarzinomen mit Infiltration in die Levatorebene oder bei Obliteration der proximalen Lymphabflusswege beobachtet.

b) Hämatogene Metastasierung

Die hämatogene Metastasierung erfolgt in einem späteren Tumorstadium entsprechend dem venösen Abfluß über die V.portae zur Leber (Pfortader-Typ). Die Leber ist somit der häufigste Metastasierungsort des kolorektalen Karzinoms. Häufig werden auch Metastasen in der Lunge (Cava-Typ) gefunden, gefolgt von Skelettmetastasen, Metastasen in der Nebenniere und Gehirn.

1.3.5 TNM-Klassifikation kolorektaler Karzinome und Stadiengruppierung (UICC 2002)

Die stadiengerechte Einteilung des kolorektalen Karzinoms erfolgt heute über das TNM-System der UICC, welches insbesondere für die Beurteilung von Therapiemaßnahmen wertvoll ist. Die Klassifikation nach Dukes findet dagegen kaum noch Anwendung.

TNM-System

T Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ¹

T1 Tumor infiltriert Submukosa

T2 Tumor infiltriert Muscularis propria

T3 Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe

T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen² und/oder perforiert das viszerale Peritoneum.

N Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten

N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

pN0: regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.

M Fernmetastasen

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Stadiengruppierung (UICC 2002)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1,N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

1.4 Klinik und Diagnostik des kolorektalen Karzinoms

Die meisten kolorektalen Karzinome bleiben lange Zeit symptomlos. Es können Veränderungen der Stuhlgewohnheiten (Symptom des falschen Freundes), Gewichtsreduktion, Obstipation, zum Teil abwechselnd mit Durchfällen, Tenesmen, Blutabgängen auftreten. Bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen kann ein Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung bestehen oder der Stuhl wird bleistiftförmig. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu chronischen Blutungsanämien, Schmerzen und auch zu einem Ileus kommen. Bei einer Blutbeimengung im Stuhl sollte in jedem Fall, auch bei bekannten Hämorrhoidalleiden, eine diagnostische Abklärung des gesamten Dickdarmes erfolgen (Siebeck et al. 2001 S. 244-265).

Mit Hilfe des präoperativen Stagings erhält man Informationen über die lokale Tumorausbreitung, das Tumorstadium, der Resektabilität sowie das Vorhandensein von synchronen Karzinomen und Fernmetastasen.

Die digital-rektale Untersuchung im Rahmen des klinischen Stagings ist bei Rektumkarzinomen bis 8-10cm ab Linea anocutanea möglich und erlaubt eine Aussage über das lokale Tumorstadium. Nach Mason unterscheidet man folgende 5 Stadien:

- Stadium I: Tumor mit der Mukosa verschieblich
- Stadium II: Tumor mit der Darmwand verschieblich
- Stadium III: Tumorverschieblichkeit eingeschränkt, Teilfixierung
- Stadium IV: Tumor fixiert
- Stadium V: Disseminierte Erkrankung, Fernmetastasen

Bei geringsten Tumorverdacht, z.B. bei Blutbeimengung im Stuhl ist eine komplette diagnostische Abklärung des gesamten Dickdarms durch Rektoskopie und Koloskopie indiziert.

Durch die Rektoskopie mit dem starren Instrumentarium erhält der Untersucher genaue Informationen über die Lokalisation des Tumors in Beziehung zur Linea dentata. Zusätzlich kann der Differenzierungsgrad des Tumors durch Biopsien bestimmt werden. Als „high-grade“-Karzinome werden schlecht differenzierte ($G > 3$) muzinöse oder nichtmuzinöse Adenokarzinome, Siegelringzellkarzinome sowie kleinzellige und undifferenzierte Karzinome klassifiziert. Mit der Durchführung einer totalen Koloskopie können synchrone Karzinome und Polypen, die in 2-8% bzw. 30-40% der Fälle auftreten, ausgeschlossen werden (Cooper et al. 1991 S. 367). Ist ein Darmabschnitt endoskopisch nicht passierbar, so erfolgt die Beurteilung des oral der Stenose gelegenen Darnteils durch Kolon-Kontrasteinlauf. Damit kann ein Zweitkarzinom im oralen Darmabschnitt ausgeschlossen werden. Nach erfolgter Endoskopie sollte eine endorektale Sonographie beim Rektumkarzinom durchgeführt werden. Mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90% ermöglicht dieses bildgebende Verfahren eine recht genaue Bestimmung der Infiltrationstiefe des Tumors in die Darmwand (Schlag et al. 1995 S. 425). Bei fortgeschrittenen Tumoren mit Verdacht auf einen Durchbruch der ventralen Darmwand sind urologische Untersuchungen mit Urogramm und Zystoskopie sowie bei der Frau eine gynäkologische Untersuchung erforderlich. Die CT eignet sich besonders zur Erfassung hepatischer Metastasen (Sensitivität: 70-94%; Spezifität: 94%), welche sich in der CT-Angiportographie als hypodense Areale darstellen lassen. Desweiteren kann die Beurteilung von lokalen Lymphknotenmetastasen durch die Computertomographie mit einer Sensitivität von bis zu 90 % erfolgen (Mödler et al. 1998 S. 54-72; Balthazar et al. 1988 S. 301-306; Zerhouni et al. 1996 S. 443-451; Rifkin et al. 1989 S. 319-322). Allerdings können Lymphknotenmetastasen, die kleiner als 10mm sind, nur unzuverlässig identifiziert werden (Scharling et al. 1996 S. 142-153; Thoeni et al. 1997 S. 457-458). Mit der CT können auch Fernmetastasen in den Nebennieren, der Lunge sowie eine Peritonealkarzinose erkannt werden. Neben der endorektalen Sonographie erlaubt auch die Kernspintomographie des Beckens die Darstellung einzelner Darmwandschichten und ermöglicht so eine differenzierte Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms. Mit einer Treffsicherheit von 80-85% ist das MRT mit der Endosonographie vergleichbar (Meyenberger et al. 1996 S. 622-631; Pegios et al. 1996 S. 132-140; Zagoria et al. 1996 S. 162-165; Schnall et al. 1994 S. 709-714). Die Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen dient ebenso wie die abdominelle Sonographie zum Ausschluß von Fernmetastasen. Der präoperative CEA-Wert ist ein unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich der Rezidivrate und der tumorabhängigen Überlebenszeit und sollte präoperativ bestimmt werden (Haensch et al. 1998 S. 43-52; Wiggers et al. 1988 S. 33-41; Heys et al. 1994 S. 225-231). Im Rahmen des präoperativen Stagings sollte vor geplanten tiefen

bzw. ultratiefen Rektumresektionen zusätzlich eine anorektale Manometrie zur Beurteilung des Sphinkterapparates durchgeführt werden.

1.5 Therapie

1.5.1 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

Die operative Primärtherapie mit kurativer Zielsetzung, die heute bei 80 % der Patienten möglich ist (Bruch et al. 2003 S. 905-914) , beinhaltet die Tumorresektion im Gesunden (R0) mit en-bloc Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes. Obligate Bestandteile der Operation sind:

- Zentrale Ligatur und Absetzung der Arteria mesenterica inferior, zumindest unmittelbar distal des Abgangs der Arteria colica sinistra, sowie die radikale Absetzung der V. mesenterica inferior am Pankreasunterrand
- Die komplette Entfernung des Mesorektums bis zur Puborektalisschlinge bei Karzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittel (totale mesorektale Exzision)
- Die Einhaltung geforderter Sicherheitsabstände
- Die Erhaltung der autonomen Nervenstränge (Plexus hypogastricus; Plexus pudendus)
- Die „No-touch-Technik“ und „En-bloc-Resektion“ von tumoradhärenten Organen (multiviszzerale Resektion) zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzell dissemination

Das Rektum beginnt auf Höhe des Promontoriums und endet am anorektalen Übergang, d.h. an der Stelle, wo der M.levator ani in den M.puborectalis übergeht. Das Rektum hat eine Länge von 15 cm und wird in drei Abschnitte eingeteilt. Das proximale Rektumdrittel reicht von 10-15 cm ab Linea dentata gemessen, das mittlere Drittel von 5-10 cm und das distale Drittel von 0-5 cm. Die operative Vorgehensweise wird durch die Tumorlokalisierung und durch die im Rahmen des präoperative Staging gewonnenen prognostisch relevanten pathologischen Kriterien wie Tumorgröße, Penetrationstiefe, Lymphknotenbefall, Differenzierungsgrad und Sicherheitsabstand festgelegt (Flüe et al. 1995 S. 278-294; Graham et al. 1990 S. 306-312; DeCosse et al. 1989 S. 219-223; Welch et al. 1993 S. 697-702). Folgende Operationsverfahren stehen zur Auswahl:

1. Anteriore Rektumresektion

Bei Rektumkarzinomen des proximalen Drittels bzw. des rektosigmoidalen Übergangs ist die sphinktererhaltende anteriore Rektumresektion mit intrapelviner kolorektaler Anastomose das Verfahren der Wahl. Dabei wird ein aboraler Sicherheitsabstand von 5cm in situ (entspricht 3 cm am frischen, nicht ausgespannten Präparat) und eine Entfernung des Mesorektums bis 8-10 cm unterhalb des Tumors empfohlen (Bruch et al. 1998 S. 104-111; Hohenberger et al. 1998 S. 164-175).

2. Tiefe anteriore Rektumresektion

Bei Karzinomen im mittleren und distalen Drittel ist eine tiefe anteriore oder eine ultratiefe (intersphinktere) Rektumresektion durchzuführen. Die Rekonstruktion erfolgt durch eine kolorektale, koloanale, kolopouchanale oder intersphinktäre Anastomose unterhalb von 6 cm, in der Zone der Unschuld. Im Sinne der totalen mesorektalen Exzision sollte das Mesorektum bis zur Puborektalisschlinge komplett mitentfernt werden (Heald et al. 1982 S. 8-16). Dabei gilt ein aboraler Sicherheitsabstand an der Rektumwand von 2cm als ausreichend (Hohenberger et al. 1998 S. 164-175).

3. Abdomino-perineale Rektumextirpation (Op nach Miles)

Ist bei tiefliegenden Tumoren bzw. bei Infiltration des Sphinkters ein ausreichender Sicherheitsabstand nach distal bzw. eine sphinktererhaltende Resektion nicht möglich, so ist dieses Operationsverfahren indiziert. Dabei wird das gesamte Rektum einschließlich dem Sphinkterapparat entfernt und ein permanentes, endständiges Kolostoma angelegt.

4. Lokale Verfahren

Low-risk-pT1-Rektum-Karzinome können mittels der transanal endoskopischen Mikrochirurgie (nach Buess), der transanal lokalen Exzision (nach Parks) und durch den parasakralen Zugang (nach Mason) entfernt werden.

Totale mesorektale Exzision

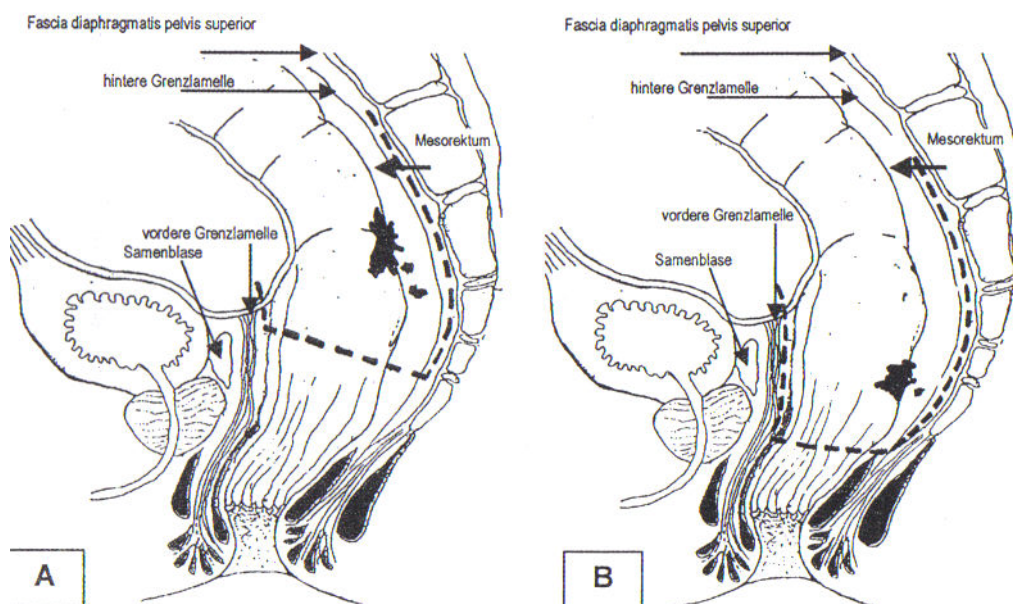
Die totale mesorektale Exzision nimmt in der Rektumchirurgie einen besonderen Stellenwert ein. Nach Heald et al. 1982 besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Ausbildung eines lokoregionären Rezidivs und dem Vorkommen von sog. Satellitenmetastasen im perirektalen Fett- und Bindegewebe, dem Mesorektum. Bei diesen Satelliten handelt es sich um diskontinuierliche, nur mikroskopisch sichtbare Tumorzellnester, die nicht nur auf Höhe des

Tumors, sondern auch in 20-31% der Fälle distal im Mesorektum gefunden wurden (BÜCHLER et al. 1999 S. 58-63; De Haas et al. 1996 S. 781-785; Scott et al. 1995 S. 1031-1032; Joyce et al. 1993 S. 235). Diese mesorektalen Tumormanifestationen können auch unabhängig von Lymphknotenmetastasen einige Zentimeter unterhalb vom distalen Tumorrund vorkommen. Die bisher größten gefundenen Entfernungen betragen 3cm (Scott et al. 1995 S. 1031), 4cm (Hida et al. 1997 S. 584), >4cm (Heald et al. 1982 S. 613). Aufgrund dieser Daten sollte deshalb eine Mitentfernung des Mesorektums bis mindestens 5cm distal des makroskopisch tastbaren Tumorrundes erfolgen. Bei Tumoren im mittleren und distalen Rektumdrittel ist dies gleichbedeutend mit der totalen mesorektalen Exzision. Eine Reihe von Studien belegen, dass die Lokalrezidivrate durch die totale mesorektale Exzision deutlich gesenkt werden kann. Mit dieser speziellen Technik erreichten Heald et al. 1982 eine Rezidivrate von 3,7 bzw. 4%. Andere Autoren berichten über eine Reduzierung der Lokalrezidivrate von rund 25% auf 2-8% (BÜCHLER et al. 1999 S. 58-63). Arbmán et al. 1996 stellten ebenfalls eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate fest, wenn bei kurativer Resektion von mittleren und distalen Rektumkarzinomen das komplette Mesorektum entfernt wurde.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der PME und TME

A: Rektumkarzinome im oberen Drittel. Resektionslinie (gestrichelt) der PME (partielle mesorektale Exzision) unter Vermeidung eines Conings.

B: Rektumkarzinom im mittleren Drittel, Resektionslinie (gestrichelt) der TME (totale mesorektale Exzision).



Anastomosentechniken

Um optimale Bedingungen für eine ungestörte Anastomosenheilung zu erreichen, sollte eine präoperative Darmreinigung, eine systemische perioperative Antibiotikaprophylaxe sowie eine lokale Desinfektion des Anastomosenbereiches durchgeführt werden. Desweiteren ist auf eine spannungsfreie Annäherung und ausreichende Mikro- und Makroperfusion der beiden Darmenden zu achten. Je nach Höhenlokalisierung der Anastomose im Rektum erfolgt die Rekonstruktion durch Handnaht oder durch zirkuläre Klammernahtgeräte.

a) Anteriore Handnaht

Bei Rektumkarzinomen im proximalen Drittel wird in den meisten Fällen die Anastomose durch Handnaht in Einzelknopftechnik oder als fortlaufende Naht erstellt. Die Wiederherstellung der Kontinuität erfolgt durch eine End-zu-End-Anastomosierung. Nach Hohenberger et al. 1998 soll die Handnaht ausschließlich in einreihiger, streng extramuköser Technik, um die Durchblutung der Mukosa nicht zu gefährden, vorgenommen werden. Dabei sollten intramurale Hämatome vermieden werden.

b) Zirkuläre Klammernahtanastomose

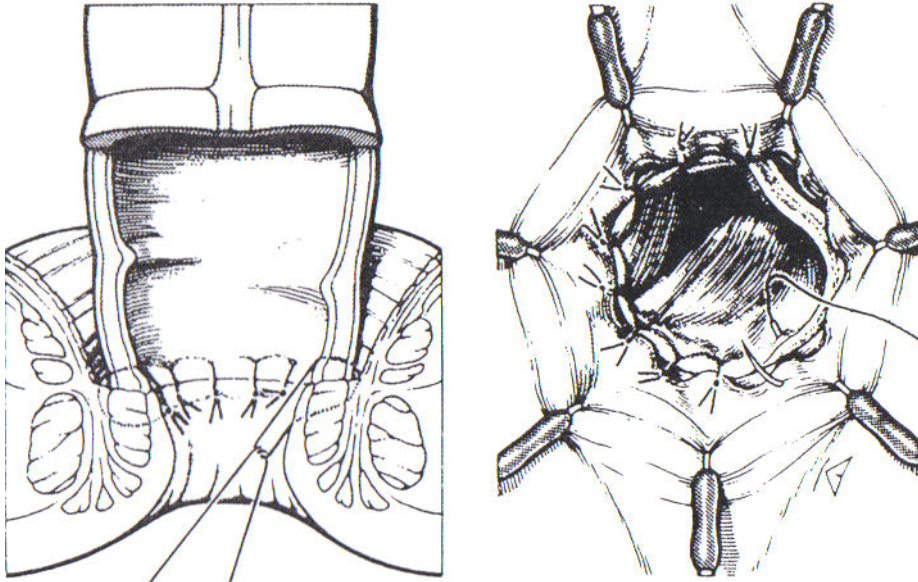
Für die Herstellung von Anastomosen im mittleren und distalen Rektumdrittel werden zirkuläre Klammernahtgeräte (Stapler) eingesetzt. Die Anastomose kann dabei entweder durch Klemmentechnik oder durch die von einigen Autoren bevorzugte Doppelstaplermethode („double-stapling“) angefertigt werden. Dabei wird das Rektum mit einem linearen Stapler (TA 55-Gerät) in Anastomosenhöhe verschlossen, bevor im Anschluß die End-zu-End- oder Seit-zu-End-Anastomose durch ein diskonnektierbares, zirkuläres Klammernahtgerät ausgelöst wird.

c) Koloanale Anastomosen

Koloanale Anastomosen werden im Rahmen von intersphinkteren Rektumresektionen durch transanale Handnaht erstellt. Dabei wird das durchgezogene Colon descendens mit durchgreifenden resorbierbaren Einzelknopfnähten an das Anoderm und dem M. sphinkter ani internus fixiert. Durch die Verwendung von Gummireraktoren sind koloanale Anastomosen leichter durchführbar. Voraussetzung für die intersphinktere Rektumresektion mit koloanaler Anastomose ist ein aboraler Sicherheitsabstand zur Linea dentata von mindestens 1cm sowie ein im Verlauf der Puborektalisschlinge sicher auf die Wand beschränktes Tumorwachstum.

Um Komplikationen, wie z.B. die Reoperationsrate und die Letalität bei Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zu reduzieren, sollte ein temporäres Stoma vorangeschaltet werden.

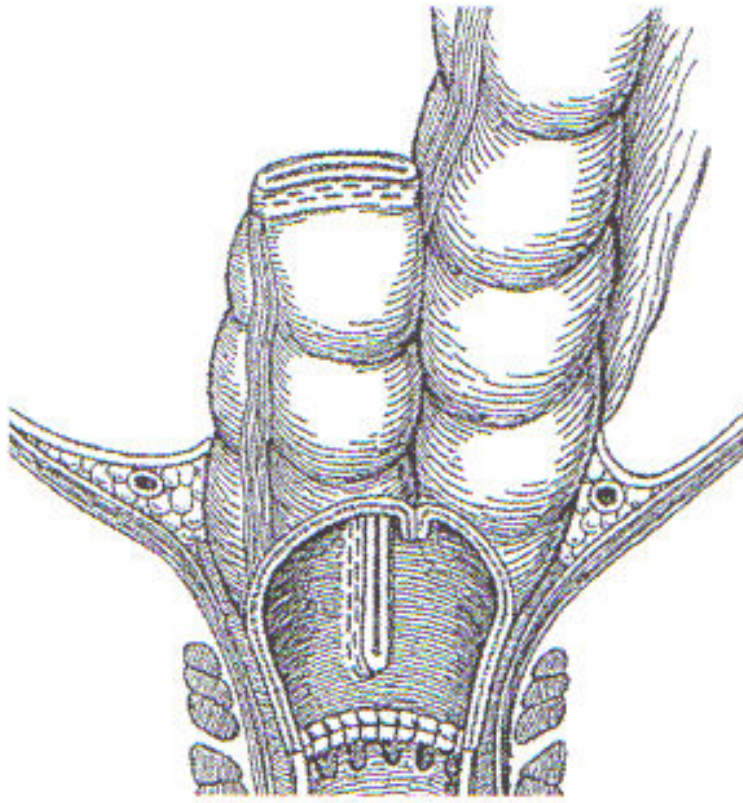
Abbildung 2: Koloanale Anastomose



d) Kolon-J-Pouch

Der Kolon-Pouch dient als Ersatz der Rektumampulle und wird als „J-Pouch“ mit einer Schenkellänge von 5-6 cm angelegt. Dabei wird die Pouchbildung mit einem geraden Klammerschneidegerät durchgeführt. Der blind endende Pouch-Schenkel wird mit einem TEA verschlossen. Die koloanale Anastomose erfolgt in der Regel mit einer transanal angelegten Handnaht, alternativ kann eine Stapleranastomose angefertigt werden. Durch die Konstruktion eines Kolonpouches wird das fehlende Reservevolumen des Rektums ausgeglichen und die postoperativ erhöhte Stuhlfrequenz vermindert. Außerdem reduziert das Pouchreservoir durch seine gute Compliance die Belastung des Analsphinkters und verbessert somit die Kontinenzleistung. Nach Hohenberger et al. 1998 kommen Kontinenzschwierigkeiten bei Patienten mit Kolon-J-Pouch im Vergleich zu Patienten mit einfacher End-zu-End-Anastomose zumindest im ersten postoperativen Jahr seltener vor und bessern sich auch früher. Aufgrund des Auftretens von Evakuationsproblemen, wie sie bei ca. 10% aller Patienten mit Kolonpouch vorkommen, sollte der Pouchschenkel nicht länger als 6 cm sein (Ho 1996 S. 978-980; Seow-Choen 1995 S. 608-610; Hallböök 1996 S. 58-65).

Abbildung 3: Kolon-J-Pouch



Intraoperative Anastomosenkontrolle

Zur Überprüfung der Dichtigkeit sollte die Anastomose intraoperativ kontrolliert werden. Durch die intraoperative Rektoskopie können tiefe Anastomosen im distalen Rektumdrittel auf ihre Dichtigkeit überprüft werden; gleichzeitig lassen sich eventuelle Blutungen aus dem Anastomosenbereich, Dehiszenzen und ischämische Schleimhautareale erfassen. Zusätzlich gelingt der Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz auch indirekt durch Luftaustritt in das mit Wasser aufgefüllte kleine Becken nach rektaler Luftinsufflation.

Die Durchführung von endoskopischen Untersuchungen, wie der intraoperativen Rektoskopie, scheint zumindest das Risiko für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz nicht zu erhöhen (Zirngibl et al. 1997 S. 20-24; Hohenberger et al. 1998 S. 164-175).

Eine weitere Möglichkeit zur intraoperativen Überprüfung der Anastomose besteht in der peranal Instillation von Methylenblaulösung bei gleichzeitiger Kompression des Colons ca. 15 cm proximal der Anastomose. Um einen möglichen Austritt von Blaulösung identifizieren zu können, sollte eine weiße Kompresse im dorsalen und ventralen Anastomosenbereich angebracht werden. Wird intraoperativ eine Leckage festgestellt, so sollte man diese von abdomi-

nell ernähren. Gelingt dies nur unzureichend, so sollte die Anlage eines protektiven Stomas in Betracht gezogen bzw. die Anastomose neu angelegt werden.

Neuere Verfahren zur intraoperativen Anastomosenkontrolle (z.B. intramukosale pH-Messung; Photoplethysmographie; Sauerstoffpartialdruckmessung; Laser-Doppler-Flussbestimmung) werden derzeit noch hinsichtlich ihrer Effektivität überprüft und sind zum Teil mit einem großen Aufwand und erheblichen Zusatzkosten verbunden (Zirngibl 1997 S. 20-24).

1.5.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Eine adjuvante RCTX sollte zur Senkung der Lokalrezidivrate bei kurativ resezierten Rektumkarzinomen mit Lymphknotenbefall (N1) oder bei Rektumkarzinomen mit Infiltration in andere Organe (T4-Kategorie) erfolgen, falls bereits keine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Zahlreiche randomisierten Studien haben gezeigt, dass man bei einer kombinierten postoperativen RCTX mit 5-FU eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate um ~ 50 % und eine Verlängerung der rezidivfreien Überlebensraten nach 7 Jahren um ~ 30 % erreichen kann (Gastrointestinal Tumor Study Group 1985 S.1645; Douglas et al. 1986 S. 1294; Krook 1991 S. 709-715; Fisher 1988 S. 21-29). Aus diesem Grund empfahl das National Cancer Institute, USA, 1990 bei Rektumkarzinomen im UICC Stadium II /III eine postoperative Radiochemotherapie durchzuführen.

1.5.3 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die neoadjuvante RCTX kommt bei kurativ resezierbaren Rektumkarzinomen mit Lymphknotenbefall, oder mit Befall benachbarter Organe (T4-Tumor), oder bei einem großen T3-Tumor ohne Befall der benachbarten Organe zum Einsatz. Bei resektablen Rektumkarzinomen (T1-T3) besteht das Ziel in der Vernichtung von Mikrometastasen außerhalb des Resektionsgebietes in den umgebenden Geweben und den Lymphknoten. In ca. 15 % der Fälle liegt beim präoperativen Staging ein fortgeschrittenes T4-Rektumkarzinom, welches in die Umgebung eingewachsen und somit nicht sicher R0-resezierbar ist, vor. In diesem Fall besteht die Zielsetzung der neoadjuvanten Radiochemotherapie in der Größenreduktion (sog. Downsizing) und Konvertierung zu einem kurativ resezierbaren Tumor (Meade 1995). Eine Reihe von Studien haben gezeigt, dass insbesondere durch die Kombination von konventionell fraktionierter Radiotherapie und 5-FU-basierter Chemotherapie der Downsizing-Effekt bei T4-Tumoren deutlich gesteigert werden kann. Rektumkarzinome der T4-Kategorie werden deshalb mittlerweile standardmäßig mit einer RT/CT vorbehandelt. Zudem berücksichtigt die

präoperative RT/CT eine erhebliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, vor allem bei Rektumkarzinomen im distalen Drittel. Die German Rectal Cancer Study Group (CAO/AIO/ARO-94-Studie) hat in ihrer Multizenterstudie: Neoadjuvante vs. adjuvante Radiochemotherapie bei Rektumkarzinomen im UICC-II/-III-Stadium eindrucksvoll gezeigt, dass die 5-Jahres-Lokalrezidivrate durch die präoperative RT/CT deutlich gesenkt werden konnte (13% vs. 6%). In der niederländischen Multizenterstudie der Dutch Colorectal Cancer Group (Kapiteijn et al. 2001 S. 638-646) wurde der Stellenwert der präoperativen hypofraktionierten Radiotherapie geklärt. Dabei konnte durch die präoperative Radiotherapie eine signifikant höhere Rate an R0- Resektionen und eine Reduktion der Lokalrezidivrate erzielt werden als nach alleiniger totaler mesorektaler Resektion (2,4% vs. 8,4%).

Zusammenfassend konnte in einigen Studien belegt werden, dass es durch Modifikationen im strahlentherapeutischen Bereich (moderne Mehrfeldertechniken, Fraktionierung, Dosierung, sinnvolle Lagerungen) zu einer Verringerung von Nebenwirkungen kam, zugleich aber die Effektivität der Behandlung erhöht werden konnte.

1.6 Prognosefaktoren

Die Prognose des Rektumkarzinoms hängt entscheidend von der anatomischen Tumorausbreitung vor Therapie, erfasst nach den Regeln des TNM-Systems und der anatomischen Ausbreitung des Tumors nach Ersttherapie, beschrieben in der Residualtumor (R)-Klassifikation ab. Desweiteren wird die Prognose durch den Malignitätsgrad, die Veneninvasion, die Radikalität und Qualität der chirurgischen Behandlung (Prognosefaktor: Chirurg) sowie durch das präoperative CEA im Serum als Tumormarker bestimmt. Nach kurativen Resektionen deutet das Vorliegen von Fernmetastasen oder das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs auf eine schlechte Prognose hin.

1.7 Anastomoseninsuffizienzen nach anterioren Rektumresektionen

1.7.1 Definition und Risikofaktoren

Die Anastomoseninsuffizienz, als eine gefürchtete postoperative Komplikation, ist definiert als ein vollständiger Wanddefekt des Darms im Bereich der chirurgischen Naht, so dass intra- und extraluminale Räume miteinander kommunizieren können. Folglich stellt jeder extraluminäre Austritt aus dem Bereich der Anastomose eine Anastomoseninsuffizienz dar (Schardey 1997 S. 416; Bruns 2002 S. 394).

Das Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz ist abhängig von der Lokalisation bzw. Höhe der Anastomose. Das bedeutet, je tiefer die Anastomose im Rektum liegt, desto höher ist das Risiko einer Insuffizienz (Hohenberger et al. 1998 S. 164).

Nach Hallböök et al. 1996 liegt die Insuffizienzrate nach anterioren Rektumresektionen mit intraperitonealer Anastomose im proximalen Drittel bei 0-5%, nach tiefen anterioren Rektumresektionen mit extraperitonealer Anastomose bei 3-16%. Nach ultratiefen Rektumresektionen wird von anderen Autoren eine Rate von 7-30% angegeben (Jarvinen 1991 S. 14-18; Kessler 1993 S. 158-166).

Tabelle 1: Literaturangaben bezüglich Anastomoseninsuffizienzen nach tiefen anterioren Rektumresektionen

Autor	Resektion	Leckagen	Insuffizienzrate
Vignali et al. 1997	Tiefe ant. Rektumresektion	29/1014	3 %
Rullier et al. 1998	Tiefe ant. Rektumresektion	32/272	12 %
Schmidt et al. 2003	Tiefe ant. Rektumresektion	68/933	7 %
Eckmann et al. 2004	Tiefe ant. Rektumresektionen	30/306	10 %

Risikofaktoren

Die Anastomoseninsuffizienz stellt eine ernst zu nehmende postoperative Komplikation dar und trägt signifikant zur postoperativen Letalität bei. Im Allgemeinen unterscheidet man zwischen den frühen Anastomoseninsuffizienzen (2.-5. postoperativer Tag), die vor allem auf intraoperative technische Probleme zurückzuführen sind und den späten Insuffizienzen (6.-12. postoperativer Tag), welche im Rahmen von Durchblutungsstörungen bzw. durch eine nicht spannungsfrei angelegte Anastomose auftreten können. Zudem können auch systemisch relevante Faktoren, die eine Anastomosenheilung verhindern bzw. verzögern, zur Ausbildung einer Spätinsuffizienz beitragen (Willis 2004 S. 1071-1078; Reifferscheid 1983 S. 91-94).

Anastomoseninsuffizienzen als eine multifaktoriell bedingte Komplikation können sowohl durch lokale als auch durch systemische Faktoren hervorgerufen werden. Zu den lokalen Faktoren zählen die Art und Durchführung der Naht bzw. die Nahttechnik, die Durchblutung im Anastomosengebiet, Hämatom im Anastomosenbereich, elektrisch/thermisch verursachte Nekroseareale, Gewebeischämie, Kontamination und eine nicht spannungsfrei angelegte Anastomose. Einigen Publikationen zufolge scheint jedoch kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Sicherheit zwischen Handnaht versus Maschinennaht zu bestehen (Mac Rae 1998 S. 180; Fingerhut 1994 S. 484-490; Kessler 1993 S. 158-166).

Als systemische Faktoren gelten ein schlechter Ernährungszustand (z.B. Protein- und Vitaminmangel), hohes Lebensalter, Defekte des Kollagenstoffwechsels, Arteriosklerose und Mikro-und Makroangiopathien beim Diabetes mellitus, die zu einer Gewebhypoxie und somit zu einer verzögerten Anastomosenheilung führen können. Desweiteren können auch bestimmte Medikamente den Heilungsprozeß negativ beeinflussen. Hierzu zählen die Antikoagulantien, Zytostatika, Immunsuppressiva sowie die steroidalen und nicht-steroidalen Antiphlogistika (Bruns 2002 S. 394-407; Willis 2004 S. 1071; Soeters 2002 S. 150-155; Sorensen 1999 S. 927-931).

Ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen nach tiefen anterioren Rektumresektionen bei Karzinomen im mittleren und distalen Rektumdrittel ist die immer mehr in den Vordergrund gerückte totale mesorektale Exzision. So weisen Anastomosen nach TME eine deutlich höhere Insuffizienzrate auf als solche nach anterioren Rektumresektionen ohne TME (Karanija 1994 S. 1224-1226).

Von grundlegender Bedeutung scheint auch die Anastomosenhöhe zu sein. So konnte in verschiedenen Arbeiten belegt werden, dass Anastomoseninsuffizienzen unterhalb einer bestimmten Höhe häufiger auftreten. So liegt die kritische Grenze für diese, ab Anokutanlinie gemessen je nach Autor bei 7 cm (Pakkastie 1994 S. 293); bei 6 cm (Karanija 1994 S. 1224) oder bei 5 cm (Heald 1991 S. 333; Rullier 1998 S. 355-358; Joo 1998 S. 740).

1.7.2 Klinik

Anastomoseninsuffizienzen im unteren Gastrointestinaltrakt können sich auf unterschiedliche Art und Weise klinisch manifestieren. In einer Arbeit von Golligher et al. konnte bereits in den 70er Jahren gezeigt werden, dass von den radiologisch gesicherten Insuffizienzen sich ein nur verhältnismäßig kleiner Teil klinisch manifestierte (Safi 1994 S. 127-131).

Generell muß bei jeder postoperativen Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie bei aufgetriebenem, druckschmerzhaften Abdomen, Symptome des septischen Schocks wie Fie-

ber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Steigerung der Atemfrequenz, Eintrübung bis hin zur Somnolenz, oder lokalen Symptomen wie z.B. Beckenabszess mit Peritonitis, eine Anastomoseninsuffizienz als Ursache ausgeschlossen werden. Bereits vor dem Auftreten von Allgemeinsymptomen kann bei noch liegender Drainage die zunehmende Förderung eines trüben und übelriechenden Sekrets auf eine Insuffizienz hinweisen.

Alves et al. 1999 konnten in einer retrospektiven Auswertung von 655 Patienten mit Kolonanastomosen zeigen, dass bestimmte klinische Symptome signifikant häufiger bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienzen anzutreffen waren als bei Patienten ohne Leckagen:

- Fieber $> 38^{\circ}$ ab dem 2. Tag post-Op
- Fehlender Stuhlgang ab dem 4. Tag post-Op
- Durchfall vor dem 7. Tag post-Op
- Nierenversagen nach dem 3. Tag post-Op
- Leukozytose nach dem 7. Tag post-Op
- Mehr als 400 ml Sekretförderung über die Drainagen bis zum 3. Tag post-Op

Bei Patienten, die 2 dieser klinischen Manifestationen zeigten, betrug das Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz 18 %, bei 3 Symptomen sogar 67 % (Alves 1999 S. 554-559).

1.7.3 Diagnostik

Bei den ersten klinischen Symptomen einer Anastomoseninsuffizienz sollte eine sofortige diagnostische Abklärung erfolgen. Extraperitoneal gelegene, tiefe Anastomosen können durch eine digital-rektale Untersuchung inspiziert werden. Mit der Endoskopie lassen sich eventuelle Dehiszenzen oder ischämische Schleimhautareale im Nahtbereich nachweisen. Ein Kontrastmittel-Austritt aus dem Anastomosenbereich bei durchgeführtem Kolon-Kontrasteinlauf mit Gastrografin gibt ebenfalls einen Hinweis auf eine Leckage. Gleichzeitig kann durch dieses radiologische Verfahren auch festgestellt werden, ob bei noch liegender Zieldrainage die Anastomoseninsuffizienz ausreichend drainiert wird (Gögler 1999 S. 98-99).

Mit einer Treffsicherheit zwischen 5-80% scheint jedoch der Kolon-KE für die Darstellung von Fisteln nur bedingt geeignet zu sein (Lavery et al. 1996 S. 1183-1190).

Alves et al. 1999 bevorzugen vorrangig als diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf eine Nahtinsuffizienz die Computertomographie mit wasserlöslichem Kontrastmittel. Die Computertomographie zeigt in ihrer Arbeit eine deutlich höhere Treffsicherheit als der Kolon-Kontrasteinlauf (89% vs.54%).

Außerdem lassen sich mit der CT gleichzeitig Komplikationen, die durch die Anastomoseninsuffizienz bedingt sind, wie z.B. ein perikolischer oder pelviner Abszeß, aufdecken und durch Einlage einer perkutanen Drainage rechtzeitig therapieren.

Mit Hilfe der endorektalen Sonographie können ebenfalls Nahtinsuffizienzen, Fisteln und Abszesse exakt definiert und lokalisiert werden.

Auch andere radiologische Untersuchungen, wie die Abdomenleeraufnahme im Stehen oder die Abdomensonographie ggf. mit Probepunktion eines abdominellen Verhalts, können zur rechtzeitigen Erkennung einer Anastomoseninsuffizienz beitragen.

1.7.4 Therapie

Anastomoseninsuffizienzen nach anterioren Rektumresektionen stellen für den Patienten eine lebensbedrohliche Situation dar und sind in 13-66% für einen letalen Krankheitsverlauf verantwortlich (Alves 2002 S. 499-504; Merad 1998 S. 529-535; Mileski 1988 S. 968-971; Pickleman 1999 S. 473-482).

Die Therapie der Anastomoseninsuffizienz richtet sich nach dem klinischen Verlauf. Man nimmt an, dass ca. 30-40% der intestinalen Anastomosen kleine, klinisch irrelevante Undichtigkeiten aufweisen, die spontan abheilen können.

Operationspflichtige Anastomoseninsuffizienzen finden sich in 8,4-25 % bei tiefen anterioren Rektumresektionen (Hallböök 1997 S. 60-62; Dehni 1998 S. 1114; Joo 1998 S. 740; Schumpelick 1996 S. 110).

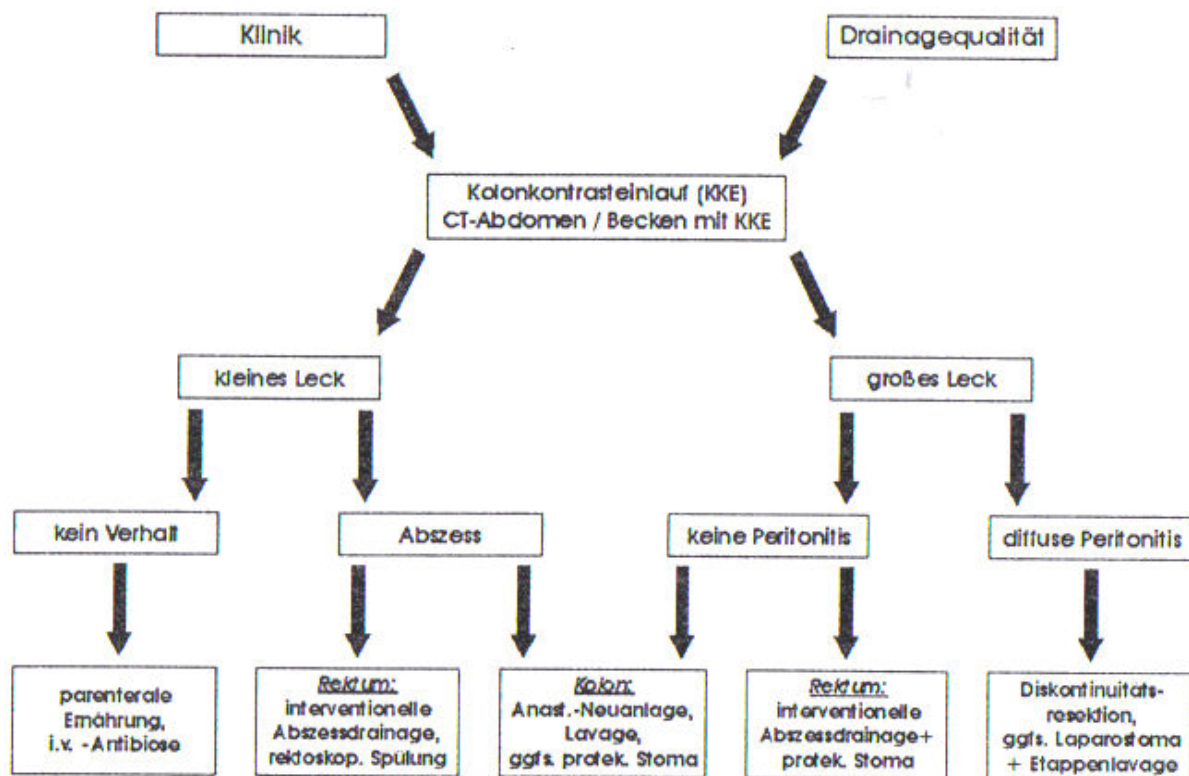
Bei Frühinsuffizienzen (3.-5.Tag) mit klinischen Symptomen kann eine unverzügliche Relaparotomie mit Übernähung der Anastomose erforderlich sein. Ist die Nahtinsuffizienz Folge einer Durchblutungsstörung, so sollte vor der Übernähung der Anastomosenbereich nachreseziert werden, um bessere Durchblutungsverhältnisse zu erreichen. Zum Schutz der Anastomose sollte ein temporärer doppelläufiger Anus praeter vorgeschaltet werden. Kommt es bei intraabdominell-liegender Anastomose zur Insuffizienz, so besteht die Gefahr der Ausbildung einer diffusen Peritonitis. Auch in diesem Fall muß der Sepsisherd, d.h. die defekte Anastomose, sofort operativ saniert werden. Bei einer ausgeprägten lokalen Entzündungssituation bevorzugen die meisten Operateure die Herstellung einer Hartmann-Situation. Abhängig vom Ausmaß der Peritonitis sollte eine programmierte Relaparotomie erfolgen. Bei größeren Nahtinsuffizienzen im Bereich des kleinen Beckens kann auch die alleinige Vorschaltung eines temporären Stomas ohne Relaparotomie zur Ausheilung führen (Gögler et al. 1999 S. 98-99; Bruns et al. 2002 S. 394-407).

Die Endoskopie eignet sich nicht nur zur Diagnostik der Insuffizienz, sondern bietet auch gleichzeitig therapeutische Optionen. So kann ein lokal begrenzter pelviner Abszeß durch optimale Drainageplatzierung ausreichend drainiert werden und durch tägliche Spülung abheilen. Außerdem können kleine Insuffizienzen und Fisteln durch die endoskopische Fibrinklebung erfolgreich therapiert werden (Grund et al.2000 S. 1307).

Eine rein konservative Therapie (z.B.Antibiose i.v.,Liegenlassen der Drainage, parenterale Ernährung) ist bei symptomlosen Patienten mit kleiner, ausreichend drainierter Leckage möglich (Willis 2004 S. 1071).

Ein präsakraler Verhalt als Folge einer Insuffizienz kann durch CT-gesteuerte Einlage eines Pig-tail-Katheters drainiert werden.

Abbildung 4: Diagnostisches und Therapeutisches Vorgehen bei Anastomoseninsuffizienz



1.8. Fragestellung der Studie

Anastomoseninsuffizienzen nach anterioren Rektumresektionen stellen eine gefürchtete Komplikation in der Rektumchirurgie dar. Das Ziel dieser Studie bestand in der Untersuchung folgender Punkte bzw. Fragen:

- Die Erfassung sämtlicher Anastomoseninsuffizienzen nach (tiefen) anterioren Rektumresektionen im Zeitraum zwischen Januar 1995 bis September 2003
- Die Erfassung der diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise bei gesicherter Anastomoseninsuffizienz
- Gibt es hinsichtlich klinischer, histopathologischer und operationstechnischer Daten signifikante Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz?
- Kann man ein Score-System zur Risikoabschätzung einer Anastomoseninsuffizienz entwickeln?

2. Patienten und Methodik

Im Zeitraum von Januar 1995 bis September 2003 wurden in der chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München 654 Patienten an einem Rektumkarzinom operiert. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden nur Patienten erfasst, bei denen eine anteriore oder eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt wurde (n=423). Abdomino-perineale Rektumamputationen (n=157) sowie Hartmann-Operationen (n=10) wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da bei diesen Operationen keine Anastomose hergestellt wird. Das große Kollektiv (n=423) wurde zunächst in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Gruppe I (n=322) Patienten ohne postoperativer Anastomoseninsuffizienz, die Gruppe II (n=101), Patienten mit Anastomoseninsuffizienz umfasste (siehe Abbildung 5).

Beide Gruppen wurden hinsichtlich klinischer Daten wie Patientenalter, Geschlecht, Karnofsky-Index, abdomineller Vor-Operation, neoadjuvanter Vorbehandlung, Operationsverfahren und histopathologischer Befunde, miteinander verglichen. Zusätzlich wurde aus dem großen Kollektiv eine Stichprobe, bestehend aus 138 Patienten, entnommen. Dieses Subkollektiv wurde ebenfalls in zwei Gruppen (Gruppe III und Gruppe IV) aufgeteilt. Bei der Gruppe III (n= 64) handelte es sich um Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz. Gruppe IV (n=74) bestand aus Patienten, die postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Sowohl klinische Parameter wie Temperatur, Blutdruck, Herzfrequenz, Drainagenförderung, Drainagen-Typ, Erythrozytenkonzentrat-Gabe, Body mass index als auch laborchemische Parameter wie Leukozytenzahl, Bilirubin, Kreatinin wurden in beiden Gruppen des Subkollektivs (n=138) an den ersten 6 postoperativen Tagen erfasst und gegenübergestellt.

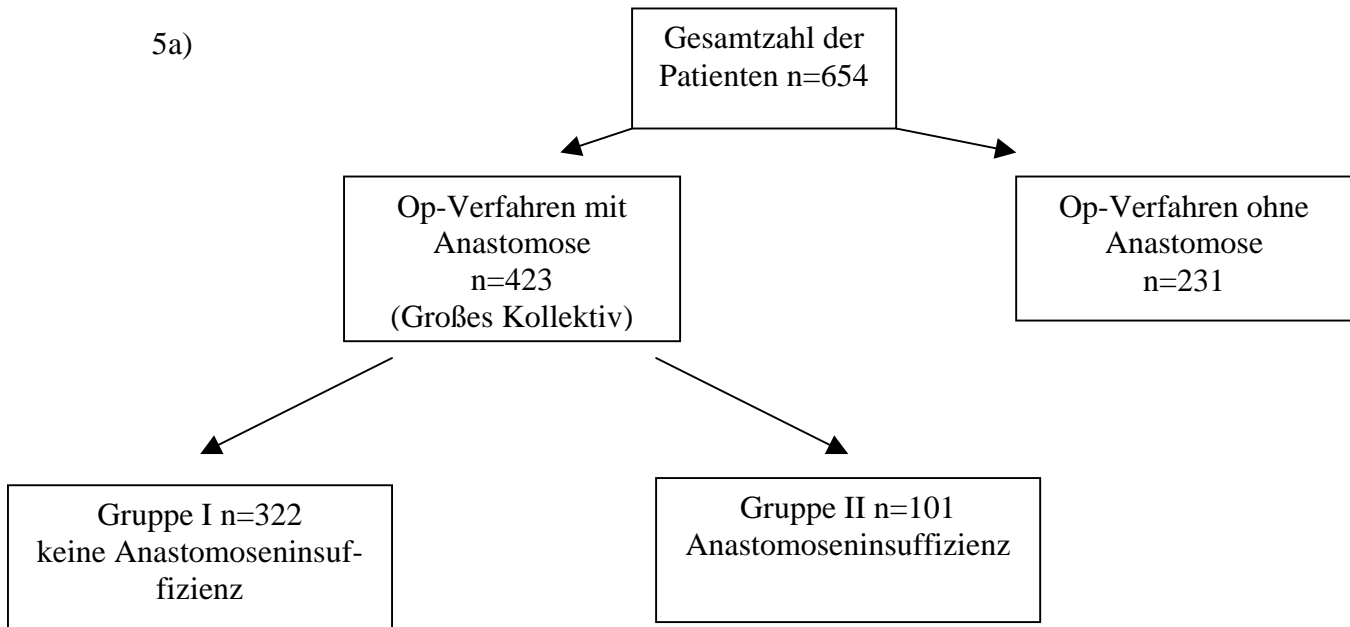
2.1 Patienten

Bei den insgesamt 423 Patienten handelte es sich um 255 Männer (60%) und 168 Frauen (40%). Das Geschlechtsverhältnis Mann/Frau betrug somit 1,5:1. Der Altersmedian lag bei 62 Jahren (Spannweite: 26-93 Jahre). Die Altersverteilung ist in Abbildung 6 dargestellt. Das Durchschnittsalter betrug $62,9 \pm 10,9$ Jahre. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste Patient war 93 Jahre alt. 236 Patienten (56%) wurden präoperativ mit einem Karnofsky-Index 1, 167 Patienten (39%) mit einem Karnofsky-Index 2 und 20 Patienten (5%) mit einem Karnofsky-Index 3 klassifiziert. Einer abdominellen Vor-Operation hatten sich bereits 150 Patienten (35%) vor diesem Eingriff unterzogen. In 273 Fällen (65%) war anamnestisch keine Voroperation bekannt. Eine präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie wurde bei 134 Patienten (32%) durchgeführt (vs. 289 Patienten (68%) ohne neoadjuvante Vorbehandlung). Alle

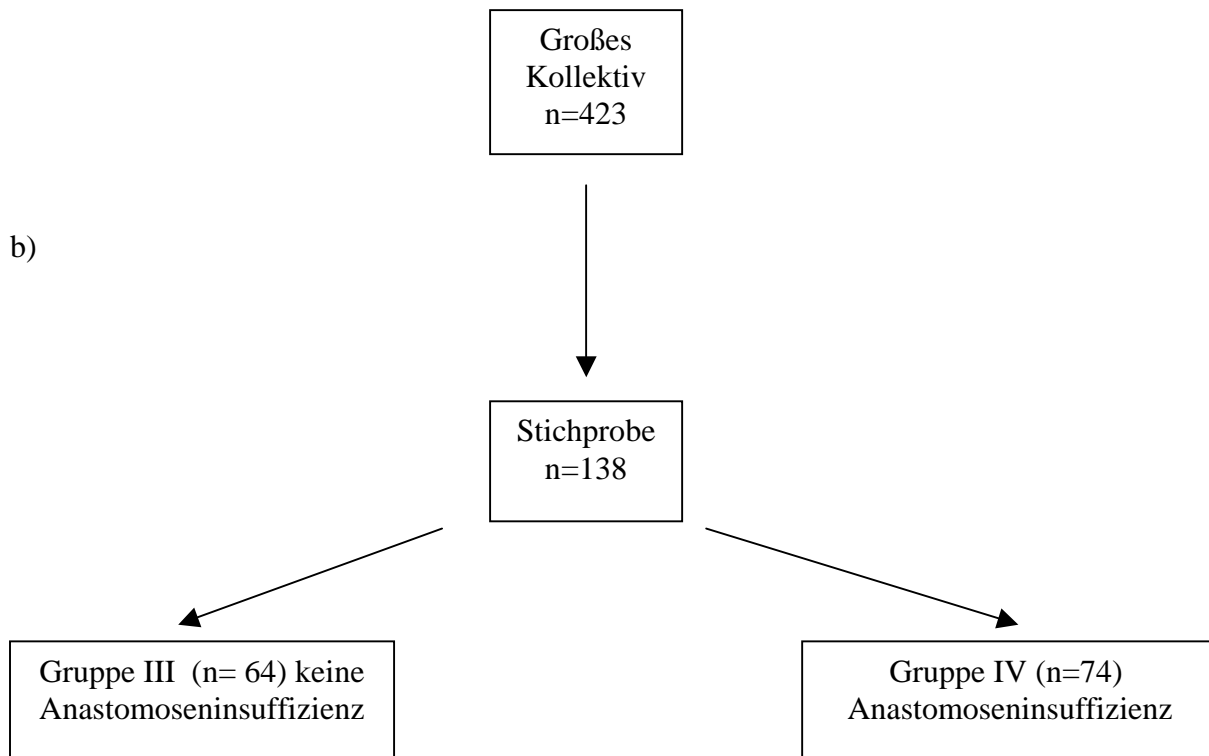
Rektumkarzinome wurden entweder dem proximalen Rektumdrittel (12-16 cm), dem mittleren (6 bis <12cm) oder dem distalen Rektumdrittel (<6cm) zugeordnet (Tabelle 2).

Abbildung 5a und 5 b: Einteilung der Patientengruppen

5a)



5 b)



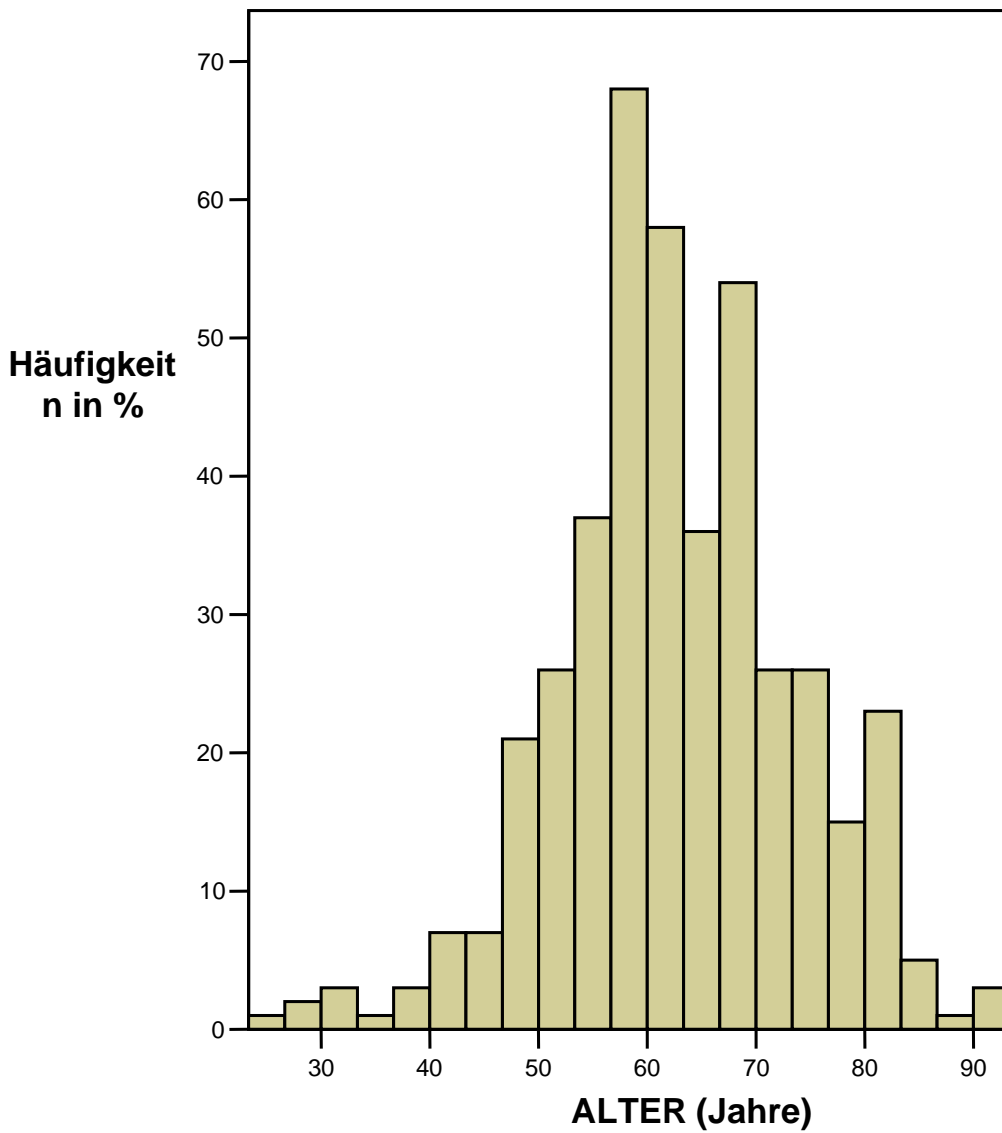


Abbildung 6: Altersverteilung des großen Kollektivs (Durchschnittsalter=62,9 ±10,87)

Tabelle 2: Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Patientenanzahl n=423
• Proximales Rektum	183 (43%)
• Mittleres Rektum	212 (50%)
• Distales Rektum	28 (7%)

2.2 Operationsverfahren

Die 423 operativen Eingriffe setzten sich ausschließlich aus anterioren Rektumresektionen (Anastomose über 6 cm) und tiefen anterioren Rektumresektionen (Anastomose unter 6 cm) zusammen. Es handelte sich um 420 Elektiveingriffe und um 3 Notfall-Operationen (Tabelle 3). Die Anastomose am Rektum wurde entweder durch Handnaht (n=76; 18%) oder durch Stapler (n=347;82%) ausgeführt. Dabei erfolgte die Rekonstruktion durch End-zu-End-Anastomose (n=107; 25%), End-zu-Seit-Anastomose (n=260; 62%) oder durch supraanale Pouchbildung (n=56; 13%). In 188 Fällen (44%) wurde ein protektives Ileostoma angelegt. Bei 32 Patienten (8%) erfolgte zusätzlich im Rahmen der Operation eine multiviszerales Resektion. Eine regionäre Lymphadenektomie von 12 oder mehr Lymphknoten erfolgte in 338 Fällen (80%). Bei 20% der Patienten (n=85) wurden weniger als 12 regionale Lymphknoten reseziert. 225 der Operationen (53%) wurden von Konsiliar-Oberärzten, 164 Operationen (39%) von Funktions-Oberärzten und 34 Operationen (8%) von Assistenzärzten durchgeführt.

Tabelle 3: Operationsverfahren und Op-Typ

Operationsverfahren	Patientenanzahl n=423
<ul style="list-style-type: none">• Anteriore Rektumresektion	178 (42%)
<ul style="list-style-type: none">• Tiefe anteriore Rektumresektion	245 (58%)
Op-Typ	
<ul style="list-style-type: none">• Elektiveingriff	420 (99%)
<ul style="list-style-type: none">• Notfalleingriff	3 (1%)

2.3 Histopathologie

Anhand des Operationspräparates konnten durch den Pathologen Aussagen zum Tumortyp, zum Differenzierungsgrad und zum Vorhandensein von Lymphgefäßinvasion getroffen werden. Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgte gemäß der UICC-Klassifikation. Bei 22 (5%) der insgesamt 423 Patienten lag ein Carcinoma in situ , bei 82 (19%) Patienten lagen bereits Fernmetastasen vor (siehe Tabelle 4). 90 Patienten (21%) wiesen eine Lymphangiosis carcinomatosa auf. Demgegenüber standen 333 Patienten (79%), die keine Lymphgefäßinvasion zeigten. Die Einteilung nach dem histopathologischen Differenzierungsgrad entsprach den Richtlinien der WHO. Es wurden vier Malignitätsgrade unterschieden (siehe Tabelle 5). Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor wurde anhand der R (Residualtumor)-

Klassifikation beschrieben. Bei 353 Patienten (83%) konnte eine R0-Resektion erfolgen (siehe Tabellen 6, 7).

Tabelle 4: Tumorstadien

UICC-Stadium	TNM-System			Anzahl n=423
0	Tis	N0	M0	22 (5%)
I	T1, T2	N0	M0	121 (29%)
II	T3, T4	N0	M0	96 (23%)
III	jedes T	N1, N2	M0	102 (24%)
IV	jedes T	jedes N	M1	82 (19%)

Tabelle 5: Differenzierungsgrad

Differenzierungsgrad	Definition	Anzahl n=423
G1	gut differenziert	8 (2%)
G2	mäßig differenziert	281 (66%)
G3	schlecht differenziert	131 (31%)
G4	undifferenziert	3 (1%)

Tabelle 6: R-Klassifikation

R-Klassifikation	Definition	Anzahl Patienten
R0	Kein Residualtumor	353 (83%)
R1	Mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor	4 (1%)
R2	Makroskopisch nachweisbarer Residualtumor	66 (16%)

Tabelle 7: lokale R-Klassifikation

Lokale R-Klassifikation	Anzahl Patienten
R0	408 (96%)
R1	11 (3%)
R2	4 (1%)

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Datenerhebung des großen Kollektivs

Klinische Daten wie Geschlecht, Patientenalter, Karnofsky-Index, abdominelle Voroperation, Tumorlokalisation, neoadjuvante Radio-Chemotherapie, Op-Typ, Operationsmethode, Operateur, Anastomosentechnik, Anastomosenrekonstruktion, Anastomoseninsuffizienz, Anlage eines Ileostomas, multiviszerales Resektion, histopathologisches Grading, Lymphgefäßinvasion, Anzahl der entnommenen regionären Lymphknoten, pTNM-Klassifikation der Rektumkarzinome, Stadieneinteilung (UICC 2002) und Residualtumor-Status wurden aus der Datenbank (Microsoft Access® Version 2.0; Microsoft Corporation, Redmont, Washington, USA) des chirurgisch-onkologischen Labors des Klinikums rechts der Isar ermittelt und in einer Excel-Datei gespeichert. Durch direkte telefonische Kontaktaufnahme zu Patienten oder deren Hausärzte wurden sämtliche Tumornachsorge-daten wie Datum der letzten Nachsorge, Überlebenszeit, Bestehen eines Rezidivs, Lokalisation des Rezidivs, Behandlung des Rezidivs, Todesdatum bis zum 15.8.2005 auf aktuellsten Stand gebracht.

2.4.2 Datenerhebung des Subkollektivs

Die Krankenakten der 138 Patienten wurden aus dem Krankenblattarchiv des Klinikums rechts der Isar angefordert. Anhand eines eigens erstellten Erhebungsbogens (siehe Anhang) wurden Aufnahmezustand, abdominelle Voroperation, Tumorlokalisation, Operateur, Operationsverfahren, Anastomosentechnik, Rekonstruktion, Anlage eines Ileostomas, das Fehlen oder Vorhandensein einer Anastomoseninsuffizienz, Nachweistyp, Diagnostik und Therapie der Anastomoseninsuffizienz sowie sämtliche klinischen (Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur, Drainagevolumen) und laborchemischen Parameter der ersten 14 postoperativen Tage aus den Krankenunterlagen retrospektiv erfasst. Aufgrund der im weiteren postoperativen Verlauf sinkenden Häufigkeit an Laborkontrollen bzw. wegen der frühzeitigen Entlassung von Patienten ohne postoperativer Komplikation gingen nur die ersten 6 postoperativen Tage in die statistische Analyse ein. Für Laborwerte, die innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage nicht bestimmt wurden, nahmen wir für die statistischen Berechnungen den vorhandenen Wert des Vortages (Abbildungen 7-12). Die gewonnenen Daten wurden kodiert und in einer Excel-Datei gespeichert. Durch Einsicht der Erythrozyten-Ausgabebücher aus dem chirurgischen Blutdepot wurden alle Patienten ermittelt, welche intraoperativ oder innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage Erythrozytenkonzentrate bekamen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate pro Patient dokumentiert.

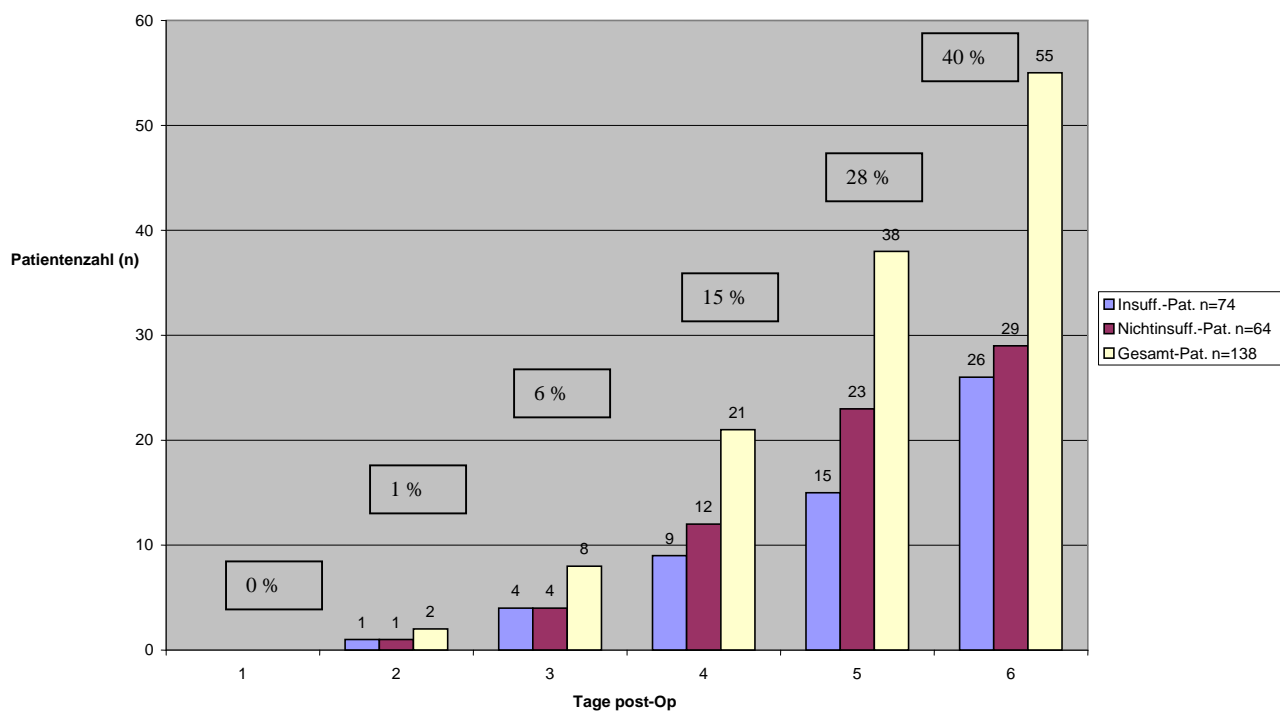


Abbildung 7: Nicht dokumentierte Leukozytenwerte bezogen auf das Subkollektiv (n=138) in absoluten Zahlen

Am ersten Tag post-Op wurden bei allen Patienten (n=138), bezogen auf das Subkollektiv, Leukozytenwerte dokumentiert. Am 2. Tag post-Op wurde bei 2 Patienten keine Dokumentation der Leukozytenwerte durchgeführt. Die Anzahl nicht dokumentierter Leukozytenwerte stieg im weiteren postoperativen Verlauf. Bei insgesamt 55 Patienten wurden am 6. Tag post-Op keine Leukozytenwerte dokumentiert (siehe Abbildung 7).

Sämtliche weiteren Laborparameter (Hämoglobin, Bilirubin, Kreatinin) und klinischen Parameter wie die Herzfrequenz, welche innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage nicht dokumentiert wurden, sind in den Abbildungen 8-12 dargestellt.

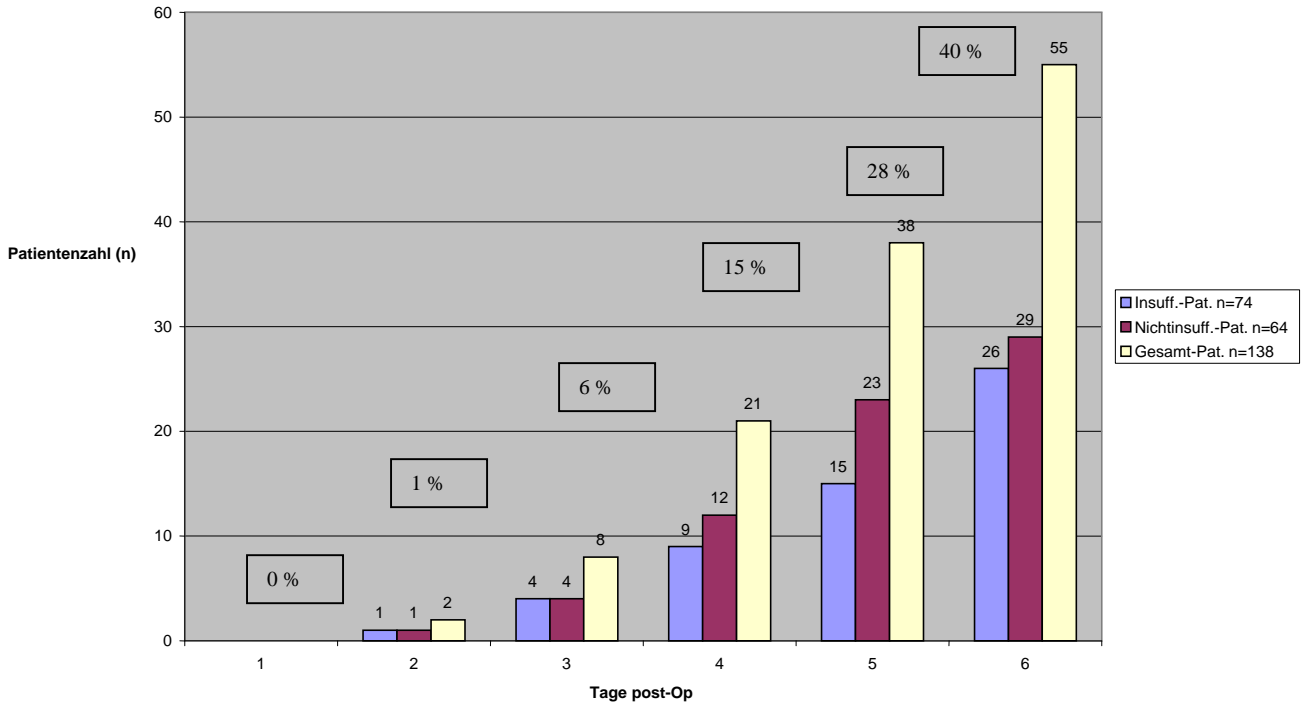


Abbildung 8: Nicht dokumentierte Hb-Werte bezogen auf das Subkollektiv (n=138) in absoluten Zahlen

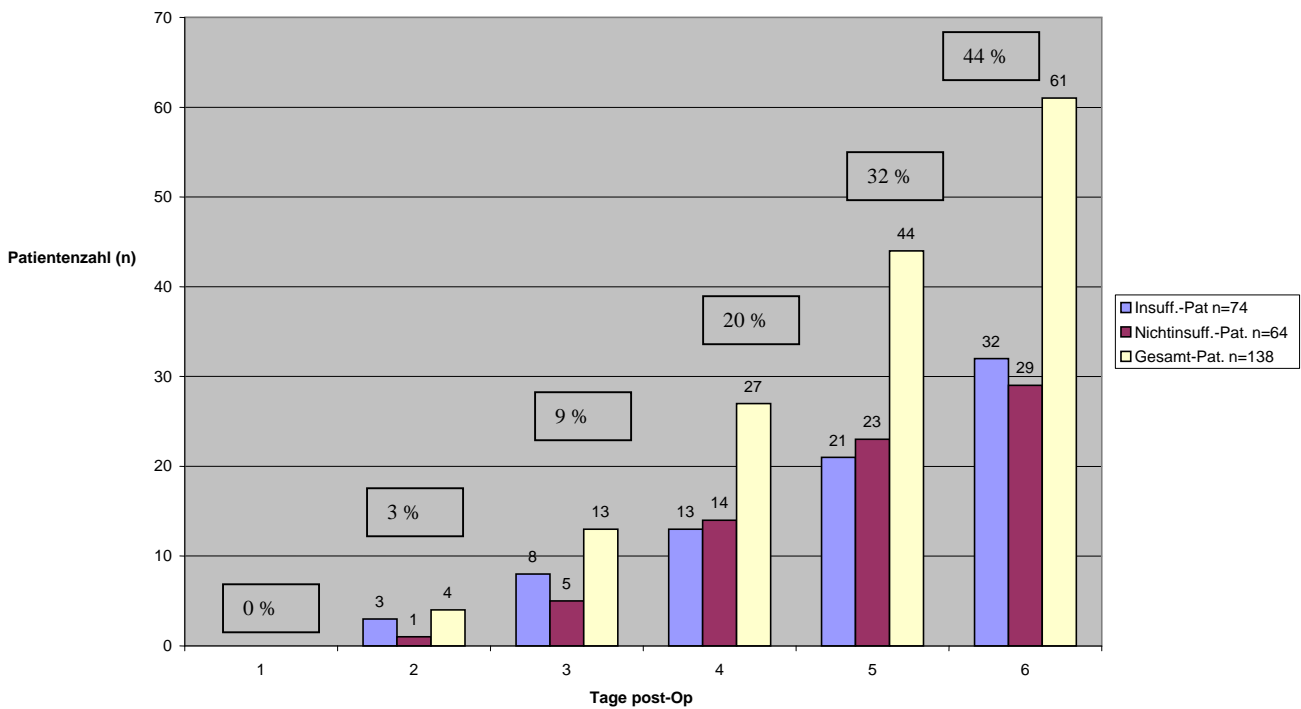


Abbildung 9: Nicht dokumentierte Bilirubinwerte bezogen auf das Subkollektiv (n=138) in absoluten Zahlen

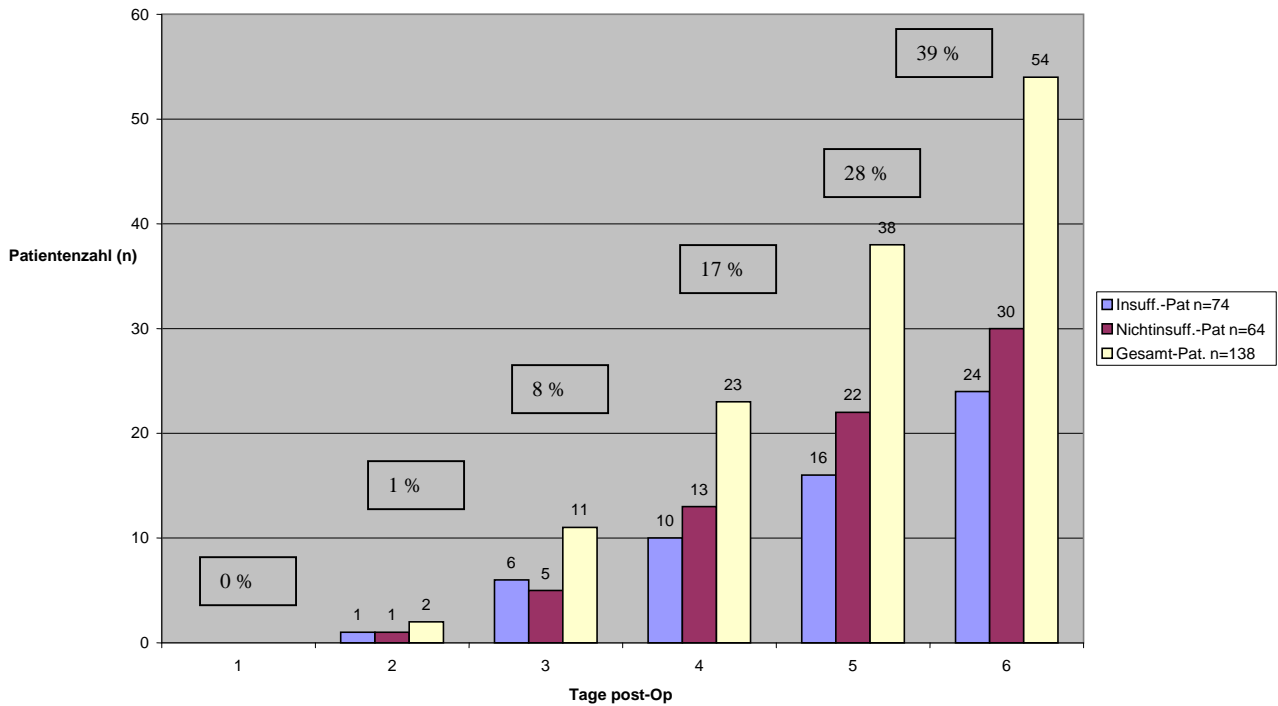


Abbildung 10: Nicht dokumentierte Kreatininwerte bezogen auf das Subkollektiv (n=138) in absoluten Zahlen

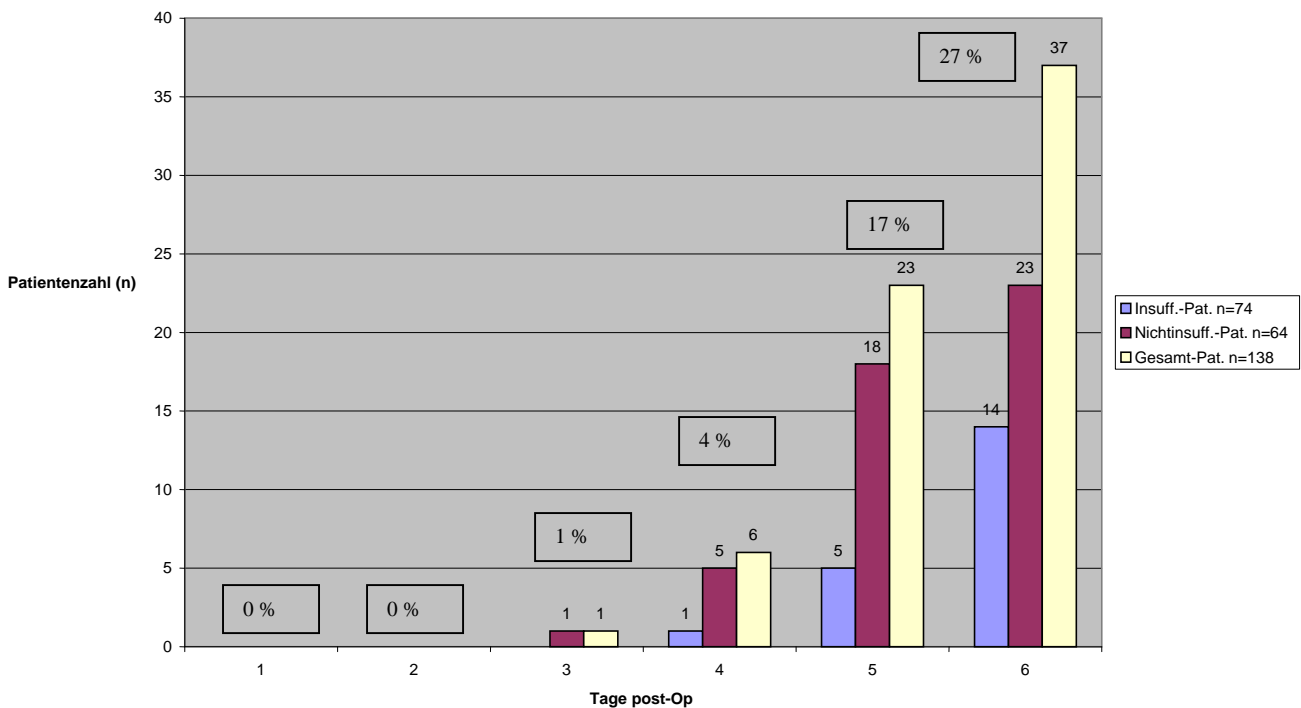


Abbildung 11: Nicht dokumentierte Herzfrequenzwerte bezogen auf das Subkollektiv

(n=138) in absoluten Zahlen

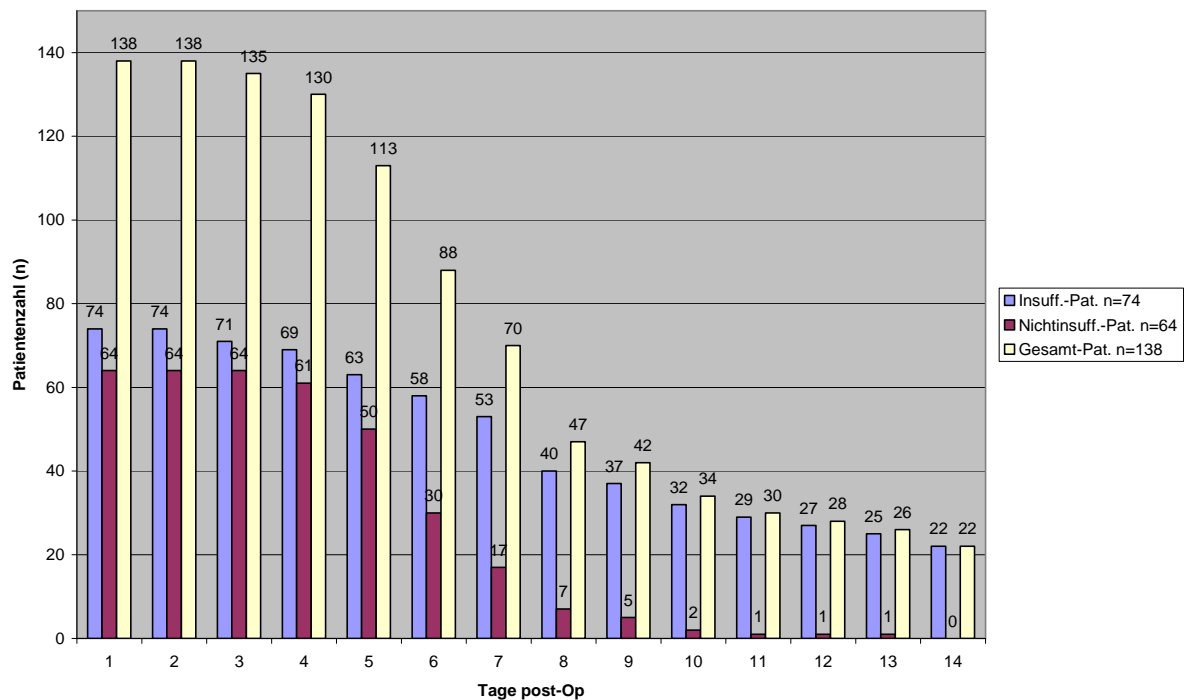


Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit noch intraabdominell liegender Drainage an den ersten 14 postoperativen Tagen

2.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung sämtlicher Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 12.0 für Windows® (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) und GraphPad Prism 4 für Windows® (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) durchgeführt. Bei den mittels Kreuztabellen analysierten, kategoriellen Daten erfolgte die Signifikanzberechnung mit dem Chi-Quadrat-Test. Zur Erfassung signifikanter Differenzen bei kontinuierlichen Variablen kam der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Durch univariate Regressionsanalysen wurde der Einfluß sämtlicher Variablen in Bezug auf das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz beurteilt. Um die Unabhängigkeit jeder Variabel für das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz zu untersuchen, wurden multivariate Regressionsanalysen durchgeführt. Sowohl bei den univariaten Analysen als auch bei den multivariaten Analysen wurde durch binäre logistische Regression das relative Risiko mit 95,0% Konfidenzintervall berechnet. Bei allen statistischen Tests wurden p-Werte unter 0,05 als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Anastomoseninsuffizienzrate

Bei 101 Patienten der insgesamt 423 Patienten trat eine Anastomoseninsuffizienz auf (Zeitraum: Januar 1995-September 2003). Somit betrug die Insuffizienzrate für das große Kollektiv 23,9%. Berücksichtigt werden muß, dass in dieser Insuffizienzrate auch klinisch inapparente Fisteln und Abszesse im Bereich der Anastomose dokumentiert wurden. Betrachtet man in unserem Kollektiv nur die klinisch relevanten Anastomoseninsuffizienzen, so findet sich eine Insuffizienzrate von 12 %. Die höchste Insuffizienzrate (32%) wurde im Jahr 1995 bzw. die niedrigste Insuffizienzrate (16%) im Jahr 2002 beobachtet. Die berechneten jährlichen Insuffizienzraten sind in Tabelle 8 aufgeführt. Die Erfassung der Rektumresektionen und Anastomoseninsuffizienzen erfolgte im Jahre 2003 nur bis Mitte September.

Tabelle 8: Jährliche Insuffizienzrate

Jahr	Anzahl der OP (n=423)	Anastomoseninsuffizienzen (n=101)	Insuffizienzrate (%)
1995	50	16	32 %
1996	51	10	20 %
1997	49	13	27 %
1998	42	9	21 %
1999	45	12	27 %
2000	44	13	30 %
2001	49	9	18 %
2002	56	9	16 %
2003	37	10	27 %

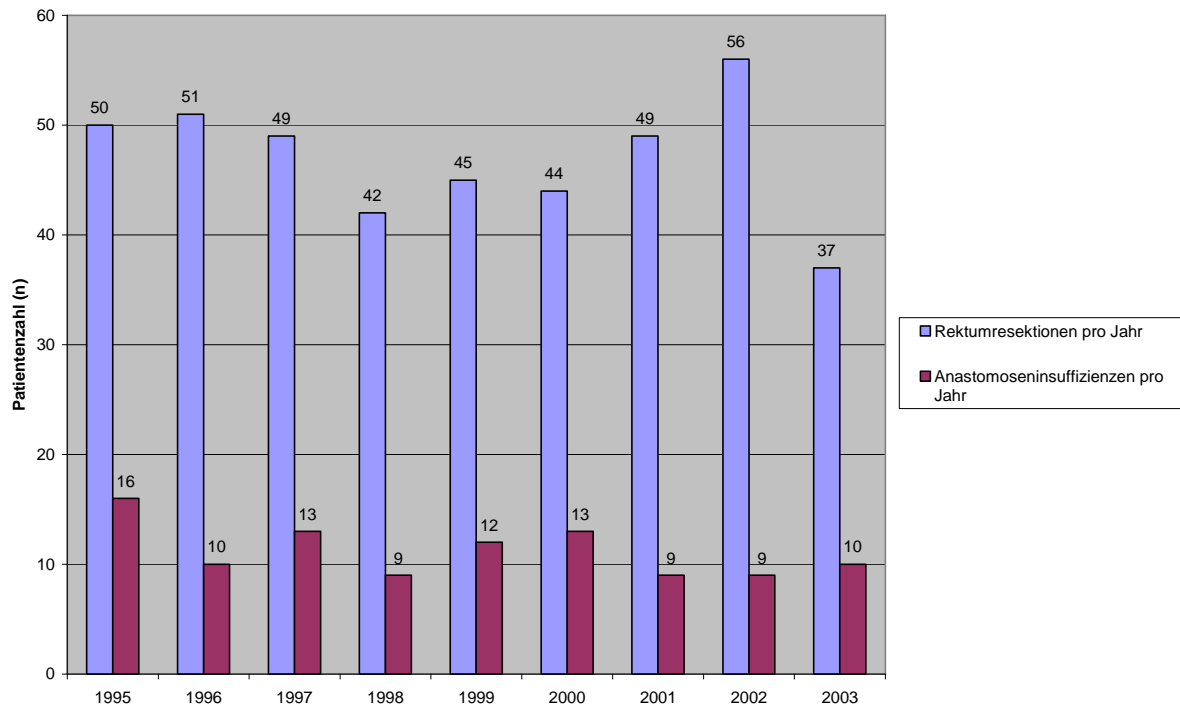


Abbildung 13: jährliches Verhältnis Op-Anzahl zu Anastomoseninsuffizienz in absoluten Zahlen

In unserem Patientenkollektiv lag der Häufigkeitsgipfel für das Ereignis einer Anastomoseninsuffizienz am 6. Tag post-Op (n=11) . Es folgten der 7. und 11. Tag post-Op mit jeweils 9 gesicherten Anastomoseninsuffizienzen. Die frühesten Insuffizienzen (n=6) wurde am 4. postoperativen Tag und die späteste Insuffizienz am 50. postoperativen Tag diagnostiziert (Abbildung 14).

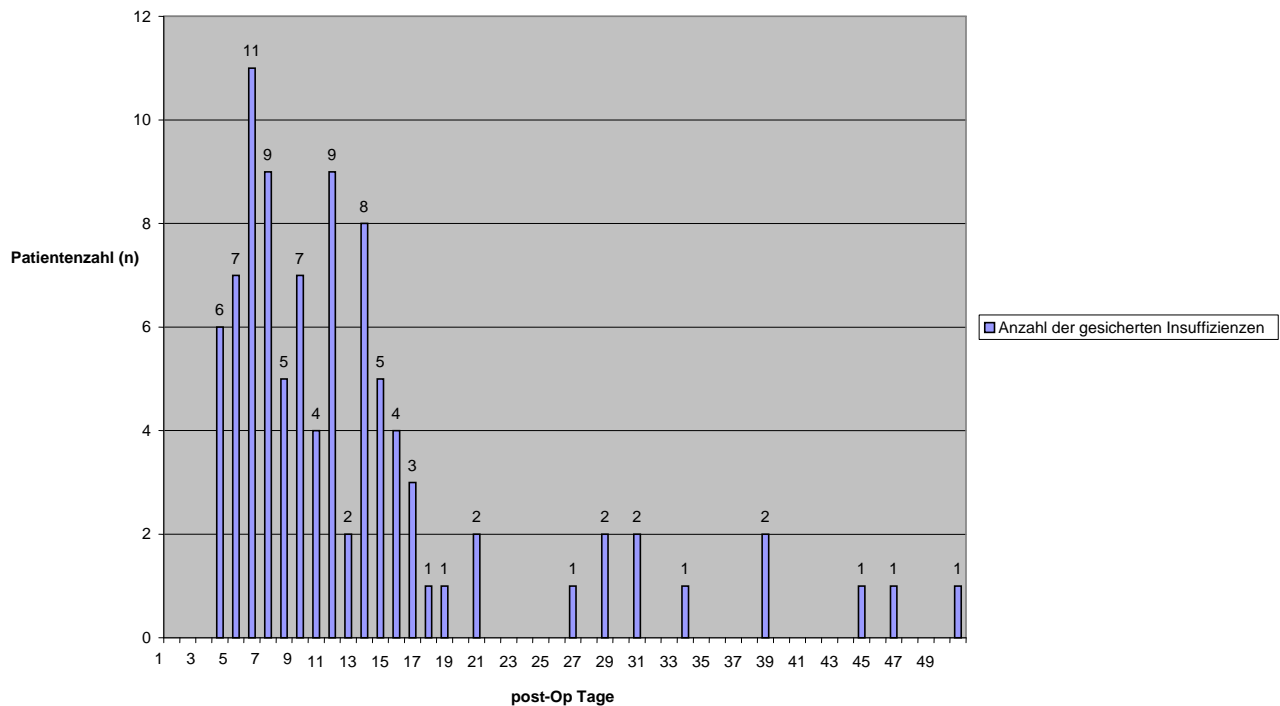


Abbildung 14: Tag der gesicherten Anastomoseninsuffizienzen

3.2 Definition der Anastomoseninsuffizienz

Anastomoseninsuffizienzen wurden eingeteilt in radiologisch-endoskopisch gesicherte Insuffizienzen, Stuhlfistel via Drainage oder Abszessnachweis neben der Anastomose. 75 % der Anastomoseninsuffizienzen wurden radiologisch-endoskopisch nachgewiesen (Tabelle 9). In der Mehrzahl der Fälle (n=36) wurde die Diagnose durch einen Kolon-Kontrasteinlauf gesichert (Abbildung 15). Als Therapiemaßnahmen kamen konservative Vorgehensweisen (z.B. Antibiose, Liegenlassen der Drainage, Legen einer transanal Drainage), radiologisch-endoskopische Verfahren (Drainage via CT, Fibrinklebung) und operative Therapie (Miles-Op, Hartmann-Op, Relaparotomie mit Übernähung der Anastomose, AP-Anlage) zur Anwendung (Abbildung 16, Tabelle 10).

Tabelle 9: Nachweis der Anastomoseninsuffizienz

Nachweistyp	Anastomoseninsuffizienzen n=101
radiologisch/endoskopisch	76 (75%)
Stuhlfistel via Drainage	17 (17%)
Abszess neben der Anastomose	8 (8%)

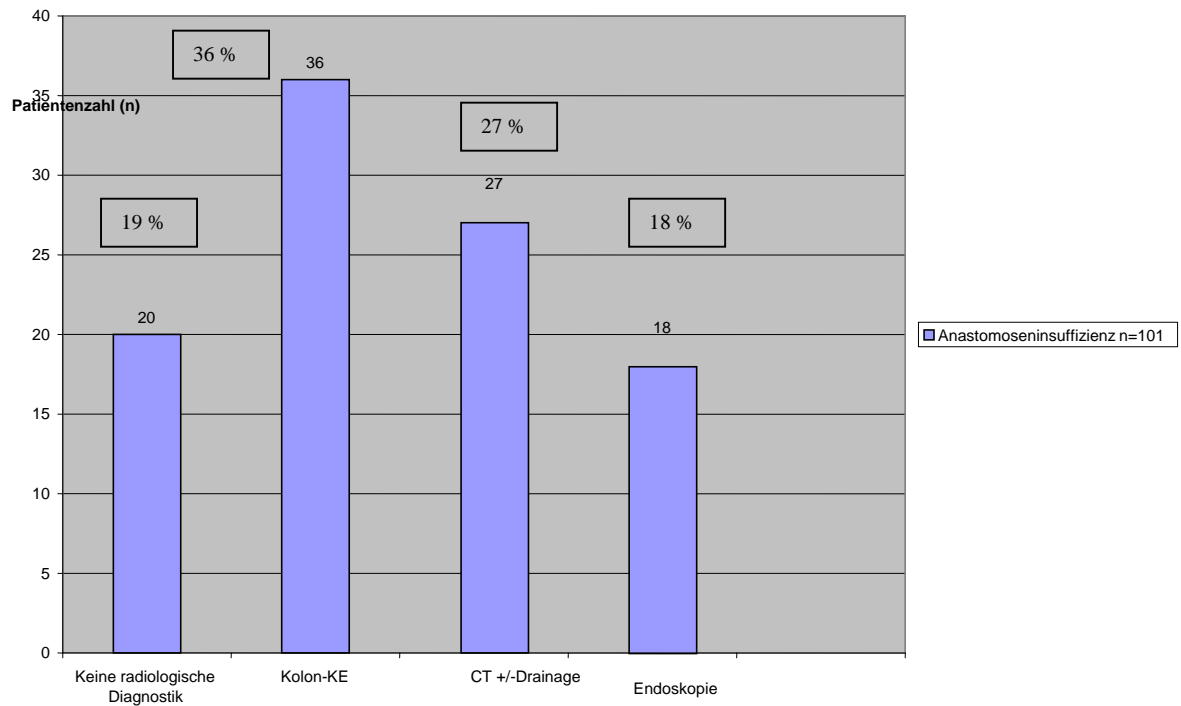


Abbildung 15: Diagnostik der Insuffizienzen in absoluten Zahlen

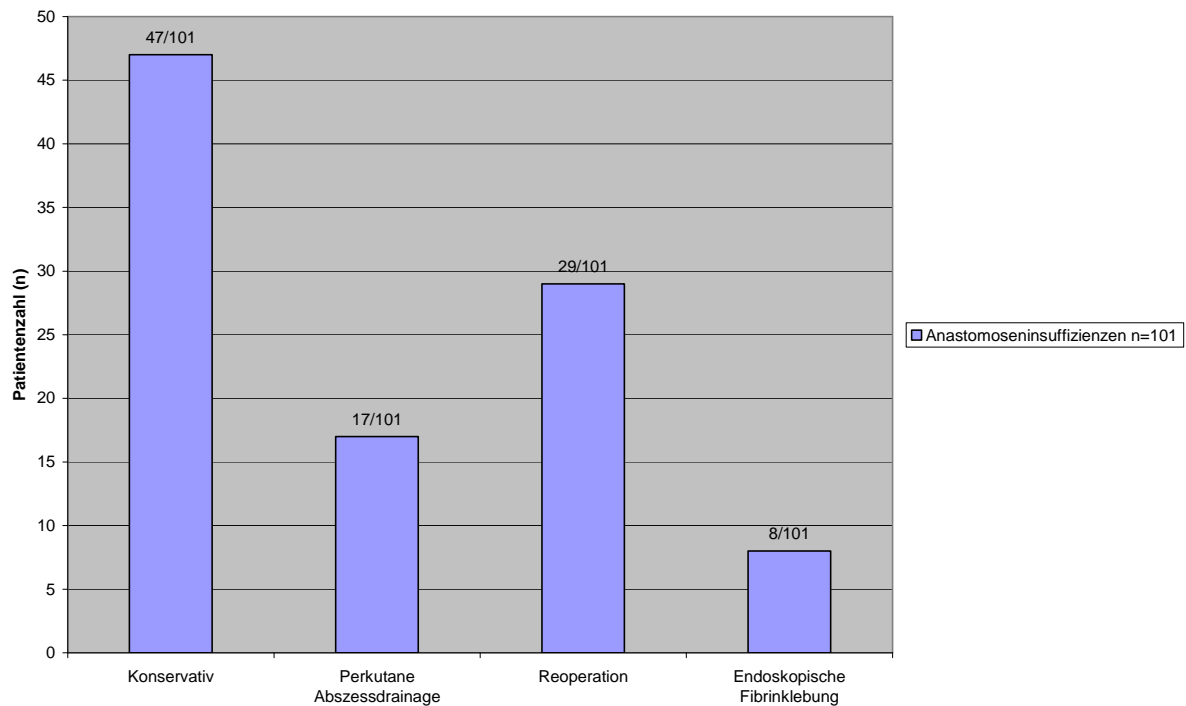


Abbildung 16: Therapieverfahren der Insuffizienzen

Tabelle 10: Unterteilung der Therapieverfahren bei gesicherter Insuffizienz

Therapie	Anastomoseninsuffizienzen n=101	%
konservativ via liegende Drainage	43	42
transanale Drainage	4	4
Drainage via CT	17	17
Fibrinklebung	8	8
AP-Anlage	6	6
Re-Op mit Übernähung ohne AP-Anlage	1	1
Re-Op mit Übernähung mit AP-Anlage	11	11
Re-Op mit neuer Anastomose + AP-Anlage	6	6
Hartmann-OP	3	3
Miles-OP	2	2

3.3 Univariate Analyse des großen Kollektivs

Bei den insgesamt 423 Patienten wurden im Rahmen einer univariaten Analyse folgende 22 Variablen untersucht: Geschlecht, Alter, Karnofsky-Index, Vor-Op, Tumorlokalisierung, Vorbehandlung, Op-Typ, Operationsmethode, Operateur, Anastomosentechnik, Rekonstruktion, Anlage eines Ileostomas, multiviszerales Resektion, Grading, Lymphangiosis carcinomatosa, Anzahl der resezierten regionären Lymphknoten (>12/ 12), pTNM-Klassifikation, UICC-Klassifikation, R-Klassifikation. Durch binäre logistische Regression konnte für jede Variabel das relative Risiko für das Ereignis einer Anastomoseninsuffizienz berechnet werden. Zusätzlich wurde für jede Kategorie das 95,0 % Konfidenzintervall ermittelt. Wie in Tabelle 11 dargestellt, zeigten Frauen ein signifikant geringeres Risiko für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz als Männer ($p < 0,018$). Patienten mit einem hohen Karnofsky-Index (2) hatten ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz ($p < 0,003$).

Tabelle 11: Univariate Analyse des großen Kollektivs (n=423). Anmerkung: p-Werte für kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und p-Werte für kontinuierliche Variablen mit dem Man-Whitney-U-Test berechnet.

Univariate Analyse	Anzahl der Insuffizienzen n= 101	Relatives Risiko	p
Großes Kollektiv			
Sex			
Mann	71 von 255 (27,8%)	1	
Frau	30 von 168 (17,9%)	0,56 (0,35-0,91)	p<0,018
Age (Median-Range)		1,01 (0,99-1,03)	p=0,194
Karnofsky- Index			
1	45 von 236 (19,1%)	1	
2	46 von 167 (27,5%)	1,61 (1,01-2,58)	
3	10 von 20 (50%)	4,24 (1,67-10,81)	p<0,003
Vor-OP			
Ja	38 von 150 (25,3%)	1,13 (0,71-1,80)	
Nein	63 von 273 (23,1%)	1	p=0,603
Tumorlokalisierung			
Proximales Rektum	45 von 183 (24,6%)	1	
Mittleres Rektum	50 von 212 (23,6%)	0,95 (0,60-1,50)	
Distales Rektum	6 von 28 (21,4%)	0,84 (0,32-2,19)	p=0,926
Neoadjuvante RCTX			
Ja	30 von 134 (22,4%)	0,89 (0,54-1,44)	
Nein	71 von 289 (24,6%)	1	p=0,625
Op-Typ			
Elektiv	101 von 420 (24%)	1	
Notfall	0 von 3		p=0,330
Operationsmethode			
Ant. RR	42 von 178 (23,6%)	0,97 (0,62-1,53)	
tiefe ant. RR	59 von 245 (24,1%)	1	p=0,908
Operateur			
Kons.-OA	55 von 225 (24,4%)	1	
Funktions-OA	40 von 164 (24,4%)	0,997 (0,62-1,59)	
Assistent	6 von 34 (17,6%)	0,66 (0,26-1,68)	p=0,773
Anastomose			
Hand	23 von 76 (30,3%)	1	
Stapler	78 von 347 (22,5%)	0,67 (0,39-1,16)	p=0,149
Rekonstruktion			
End-End	27 von 107 (25,2%)	1	
End-Seit	59 von 260 (22,7%)	0,87 (0,52-1,47)	
Pouch (supraanal)	15 von 56 (26,8%)	1,08 (0,52-2,26)	p=0,752
Ileostoma			
Ja	41 von 188 (21,8%)	0,81 (0,52-1,28)	
Nein	60 von 235 (25,5%)	1	p=0,372
Multiviszerale Resektion			

Ja	6 von 32 (18,8%)	0,72 (0,29-1,80)	
Nein	95 von 391 (24,3%)	1	p=0,479
Grading			
1	1 von 8 (12,5%)	1	
2	64 von 281 (22,8%)	2,07 (0,25-17,10)	
3	36 von 131 (27,5%)	2,65 (0,32-22,32)	p=0,452
4	0 von 3 (0%)		
Lymphangiosis			
Ja	26 von 90 (28,9%)	1,40 (0,83-2,36)	
Nein	75 von 333 (22,5%)	1	p=0,209
LK-Gesamt			
12	80 von 338 (23,7%)	0,95 (0,54-1,64)	
< 12	21 von 85 (24,7%)	1	p=0,841
pT			
0	3 von 22 (13,6%)	1	
1	9 von 44 (20,5%)	1,63 (0,40-6,74)	
2	22 von 105 (21%)	1,68 (0,46-6,19)	
3	56 von 203 (27,6%)	2,41 (0,69-8,47)	
4	11 von 49 (22,4%)	1,83 (0,46-7,36)	p=0,457
pN			
0	53 von 251 (21,1%)	1	
1	26 von 96 (27,1%)	1,39 (0,81-2,39)	
2	22 von 76 (28,9%)	1,52 (0,85-2,72)	p=0,263
pM			
0	82 von 341 (24%)	1	
1	19 von 82 (23,2%)	0,95 (0,54-1,68)	p=0,867
Stadium			
0	3 von 22 (13,6%)	1	
1	23 von 121 (19%)	1,49 (0,41-5,45)	
2	25 von 96 (26%)	2,23 (0,61-8,18)	
3	31 von 102 (30,4%)	2,77 (0,76-10,03)	
4	19 von 82 (23,2%)	1,91 (0,51-7,16)	p=0,240
R-Lokal			
0	98 von 408 (24%)	1	
1	3 von 11 (27,3%)	1,19 (0,31-4,56)	p=0,515
2	0 von 4 (0%)		
R-Gesamt			
0	83 von 353 (23,5%)	1	
1	1 von 4 (25%)	1,08 (0,11-10,56)	
2	17 von 66 (25,8%)	1,13 (0,62-2,07)	p=0,925

3.4 Multivariate Analyse des großen Kollektivs

Um die Unabhängigkeit der einzelnen Kategorien untereinander in Bezug auf das Insuffizienzrisiko zu prüfen, wurden alle 22 Variablen in einer multivariaten Analyse untersucht. Sowohl das weibliche Geschlecht als auch ein Karnofsky-Index ≤ 2 zeigten eine signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (Tabelle 12).

Tabelle 12: Multivariate Analyse des großen Kollektivs (n=423). Anmerkung: p-Werte wurden mit Hilfe der binären logistischen Regression dargestellt.

Multivariate Analyse	Anzahl der Insuffizienzen n= 101	Relatives Risiko	p
Sex			
Mann	71 von 255 (27,8%)	1	
Frau	30 von 168 (17,9%)	0,55 (0,34-0,90)	p<0,018
Karnofsky- Index			
1	45 von 236 (19,1%)	1	p<0,004
2	46 von 167 (27,5%)	1,62 (1,01-2,60)	p<0,045
3	10 von 20 (50%)	4,36 (1,69-11,20)	p<0,002

3.5 Statistische Überprüfung des Subkollektivs als Stichprobe

Das Subkollektiv (n=138) setzte sich aus 64 Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz und 74 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz zusammen. Um die Zufälligkeit der Auswahl des Subkollektivs aus dem Gesamtkollektiv (Stichprobe) zu überprüfen, wurden für kategorielle Daten der Chi-Quadrat-Test und für kontinuierliche Daten der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dabei zeigten sich bei den Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz eine signifikante Differenz in Bezug auf den Karnofsky-Index (p<0,010). Bei der Patientengruppe mit einer Anastomoseninsuffizienz gab es lediglich signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Anastomosenrekonstruktion (p<0,029), Vorhandensein einer Lymphangiosis Carcinomatosa (p<0,042) und dem pN-Stadium (p<0,023). 21 andere getestete klinische Variablen zeigten keine signifikanten Differenzen. Aus diesem Grund konnte das Subkollektiv als zufällig ausgewählte Stichprobe anerkannt werden.

3.6 Univariate Analyse des Subkollektivs

Mit Hilfe der binären logistischen Regression wurden folgende Variablen in Bezug auf das Anastomoseninsuffizienzrisiko analysiert: Erythrozytenkonzentratgabe, Erythrozytenkonzentratanzahl, Body-Mass-Index, Anlage eines Ileostomas, Drainage-Typ, Drainagenanzahl, Tag erster Stuhlgang.

Dabei zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage Erythrozytenkonzentrate bekamen (p<0,001) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Univariate Analyse des Subkollektivs . Anmerkung: p-Werte für kategorielle Variablen wurden mit Chi-Quadrat-Test und für kontinuierliche Variablen der Man-Whitney-U-Test berechnet.

Univariate Analyse	Anzahl Insuffizienzen n= 74	Relatives Risiko	p
EK			
Ja	25 von 64 (39,1%)	3,06 (1,53-6,13)	
Nein	49 von 74 (66,2%)	1	p<0,001
EK-Anzahl			
0	25 von 64 (39,1%)	1	
1	4 von 7 (57,1%)	2,08 (0,43-10,09)	
2	26 von 40 (65%)	2,90 (1,28-6,59)	
3	6 von 8 (75%)	4,68 (0,88-25,04)	
4	13 von 19 (68,4%)	3,38 (1,14-10,05)	p<0,030
BMI-Index		1,01 (0,94-1,09)	p=0,893
BMI-Index			
25	45 von 81 (55,6%)	1,21 (0,61-2,38)	
<25	29 von 57 (50,9%)	1	p=0,587
Ileostoma			
Ja	33 von 66 (50%)	0,76 (0,39-1,48)	
Nein	41 von 72 (56,9%)	1	p=0,414
Drain-Typ			
Robinson-Drainage	65 von 114	1	
Jackson-Pratt-Drain.	9 von 24	0,45 (0,18-1,12)	p=0,081
Drain-Anzahl			
1	50 von 96 (52,1%)	1	
2	23 von 40 (57,5%)	1,25 (0,59-2,62)	
3	1 von 2 (50%)	0,92 (0,06-15,14)	p=0,842
Tag erster Stuhl		1,09 (0,94-1,26)	p=0,281

In einer weiteren univariaten Analyse wurden klinische Variablen wie Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur sowie Laborparameter der ersten 6 postoperativen Tage untersucht. Als signifikante Parameter erwiesen sich eine Zunahme der Leukozyten am 2., 3. und 4. Tag post-Op, eine Erhöhung des Bilirubins ab dem 2. Tag post-Op, eine Erhöhung des Kreatinins am 1. Tag post-Op, erhöhte Temperatur ab dem 3. Tag post-Op, erhöhter systolischer Blutdruck am 6. Tag post-Op und eine Zunahme der Herzfrequenz ab dem 2. Tag post-Op. Hämoglobinwerte zeigten in den ersten 6 postoperativen Tagen keine signifikanten Differenzen (Tabelle 14-19/ Abbildung 17-20).

Erhöhte Leukozytenwerte am 2., 3. und 4. postoperativen Tag stellten signifikante Faktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz mit einem relativen Risiko von 1,15 ; 1,22 und 1,13 dar (Tabelle 14).

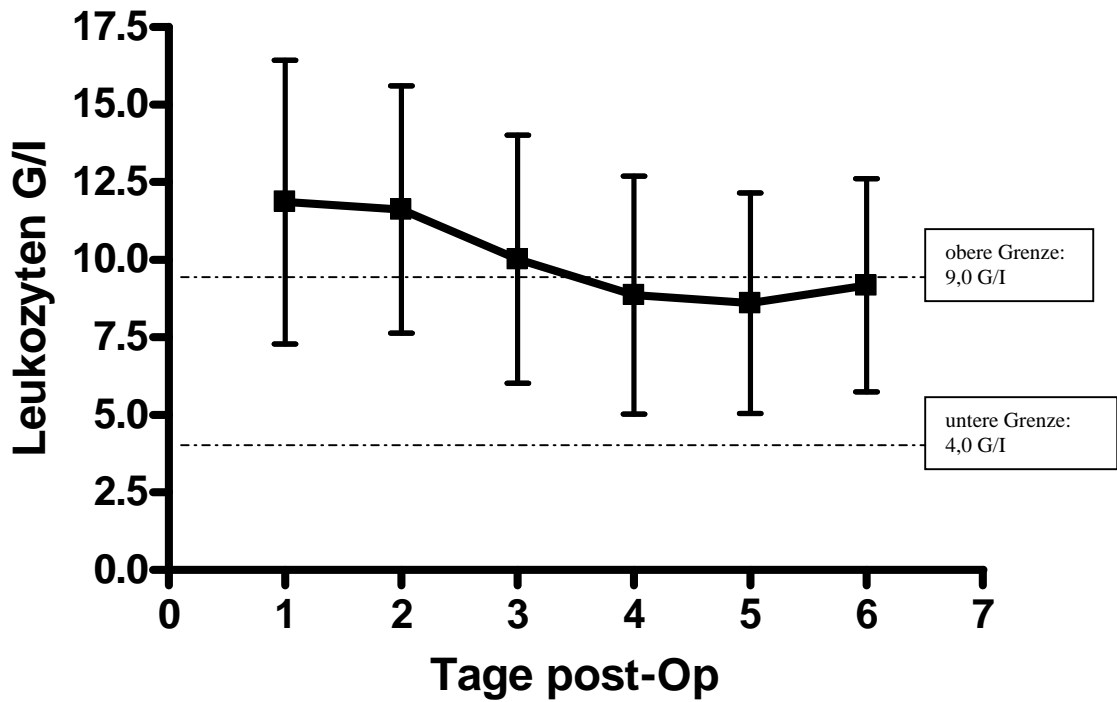
Tabelle 14: Univariate Analyse der Leukozyten 1.-6. Tag post-Op.

Leukozyten (4,0-9,0 G/l)	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
1.Tag post-Op	1,09	0,989-1,189	0,083
2.Tag post-Op	1,15	1,037-1,276	0,008
3.Tag post-Op	1,22	1,076-1,373	0,002
4.Tag post-Op	1,13	1,007-1,260	0,038
5.Tag post-Op	1,1	0,978-1,225	0,115
6.Tag post-Op	1,04	0,945-1,147	0,417

In Abbildung 17 sind die Leukozytenmittelwerte mit Standardabweichung, bezogen auf das Subkollektiv (n=138), graphisch dargestellt.

Patienten mit einer Insuffizienz hatten generell höhere Leukozytenmittelwerte als Patienten ohne Insuffizienz. Der höchste Mittelwert lag am 1. postoperativen Tag bei $11,9 \pm 4,6$ G/l und der niedrigste am 5. postoperativen Tag bei $8,6 \pm 3,6$ G/l in der Patientengruppe mit einer Anastomoseninsuffizienz. Eine Leukozytose lag in dieser Gruppe am 1., 2., 3. und 6. Tag post-Op vor (Abbildung 17). Bei den Patienten ohne Insuffizienz betrug der höchste Leukozytenmittelwert $10,6 \pm 3,3$ (1.Tag post-Op) und der niedrigste Leukozytenmittelwert $7,7 \pm 2,5$ am 4. Tag post-Op (siehe Abbildung 17).

Anastomoseninsuffizienzen n=74



keine Anastomoseninsuffizienz n=64

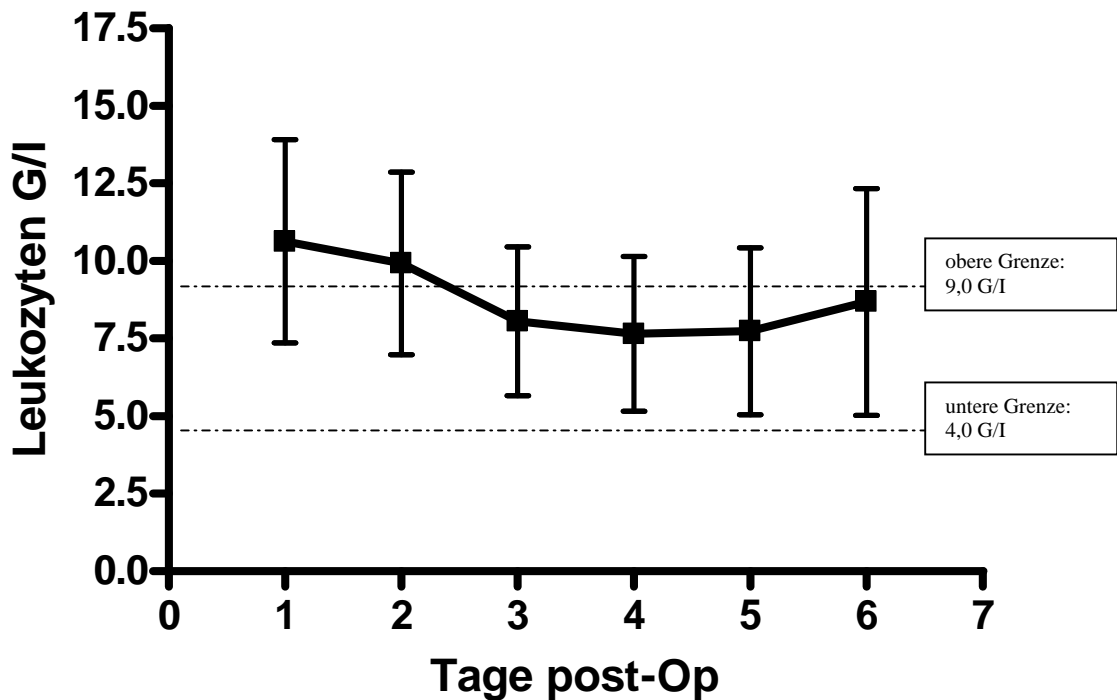


Abbildung 17: Darstellung der Leukozytenmittelwerte der ersten 6 post-operativen Tage

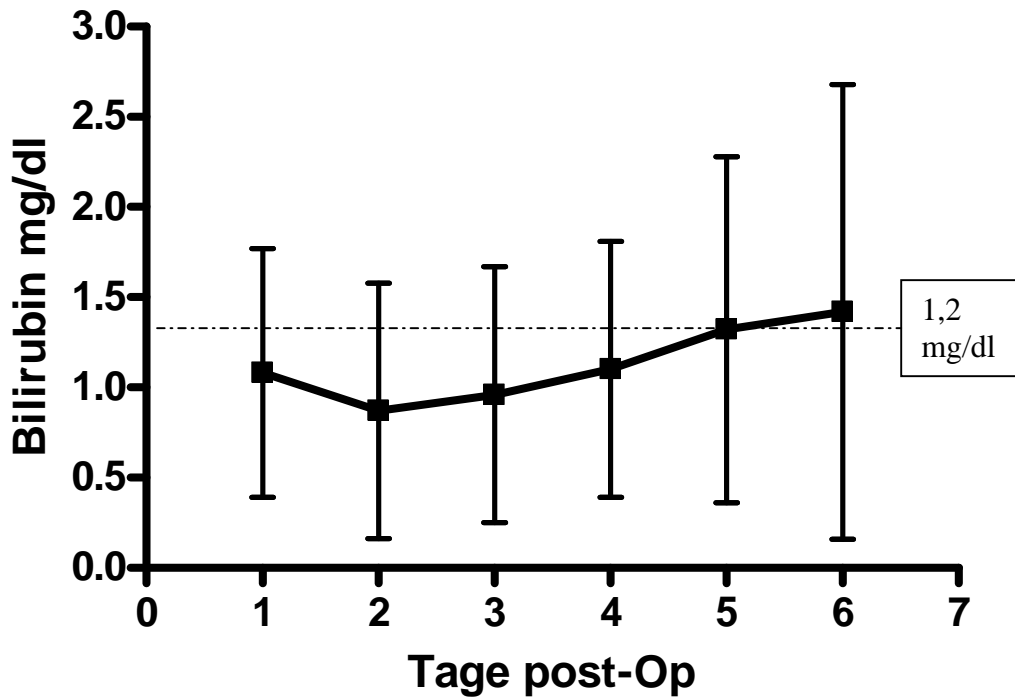
Eine Zunahme des Bilirubinspiegels im Serum am 2., 3., 4., 5. und 6. Tag post-Op ging mit einer signifikanten Risikoerhöhung für eine Anastomoseninsuffizienz einher. Das relative Risiko betrug für den Ereignisfall am 2., 3., 4., 5., 6. Tag post-Op: 2,15; 2,89; 2,50; 2,69 und 2,47 (Tabelle 15).

Tabelle 15: Univariate Analyse Bilirubin 1.-6. Tag post-Op

Bilirubin (< 1,2 mg/dl)	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
1.Tag post-Op	1,46	0,816-2,593	0,204
2.Tag post-Op	2,15	1,013-4,578	0,046
3.Tag post-Op	2,89	1,252-6,656	0,013
4.Tag post-Op	2,5	1,265-4,925	0,008
5.Tag post-Op	2,69	1,443-4,995	0,002
6.Tag post-Op	2,47	1,376-4,418	0,002

Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz hatten deutlich höhere Bilirubinmittelwerte. In dieser Gruppe lag der höchste Bilirubinmittelwert mit $1,42 \pm 1,3$ mg/dl am 6. Tag post-Op und der niedrigste Mittelwert bei $0,87 \pm 0,7$ mg/dl am 2. Tag post-Op. Bilirubinwerte über dem Referenzbereich lagen am 5. und 6. Tag post-Op vor. Bei den Patienten ohne Insuffizienz betrug der höchste Bilirubinmittelwert $0,94 \pm 0,6$ am 1. Tag post-Op (Abbildung 18). An keinem der ersten 6 postoperativen Tage lag in dieser Gruppe der Bilirubinspiegel oberhalb des Normwertes (siehe Abbildung 18).

Anastomoseninsuffizienzen n=74



keine Anastomoseninsuffizienz n=64

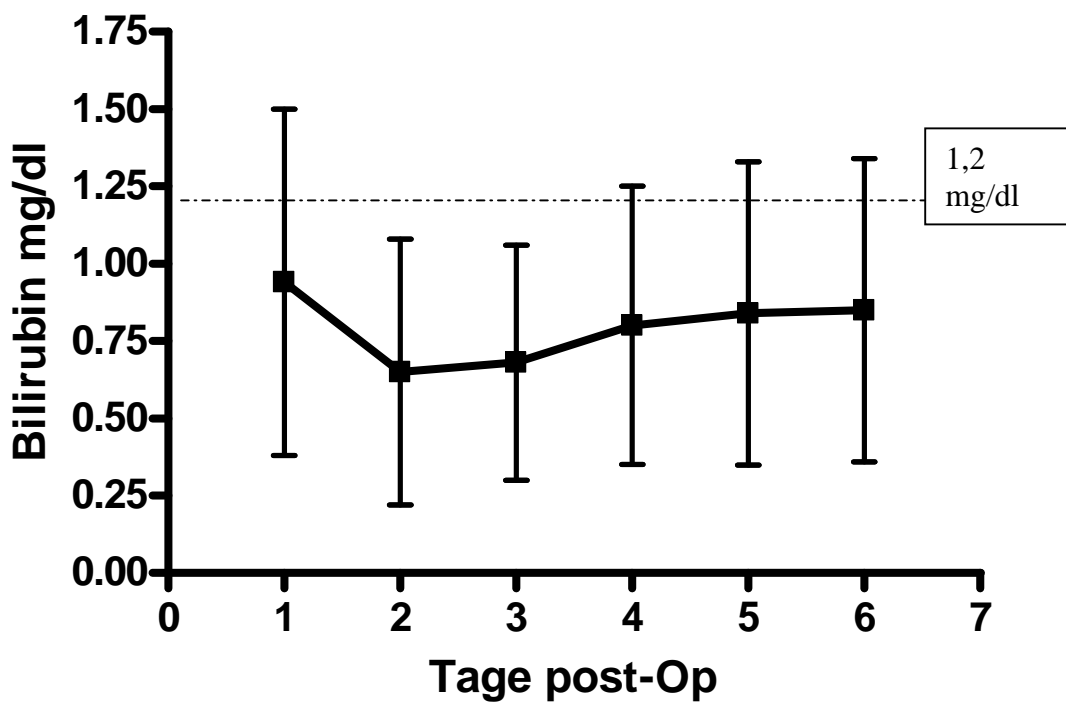


Abbildung 18: Darstellung der Bilirubinmittelwerte der ersten 6 postoperativen Tage

Bei der Analyse der Kreatininwerte stellte sich lediglich eine Zunahme des Kreatininspiegels am 1. postoperativen Tag als eine signifikante Variabel ($p < 0,045$ / rel. Risiko= 3,59) für eine Anastomoseninsuffizienz heraus (Tabelle 16).

Tabelle 16: Univariate Analyse des Kreatinins 1.-6.Tag post-Op

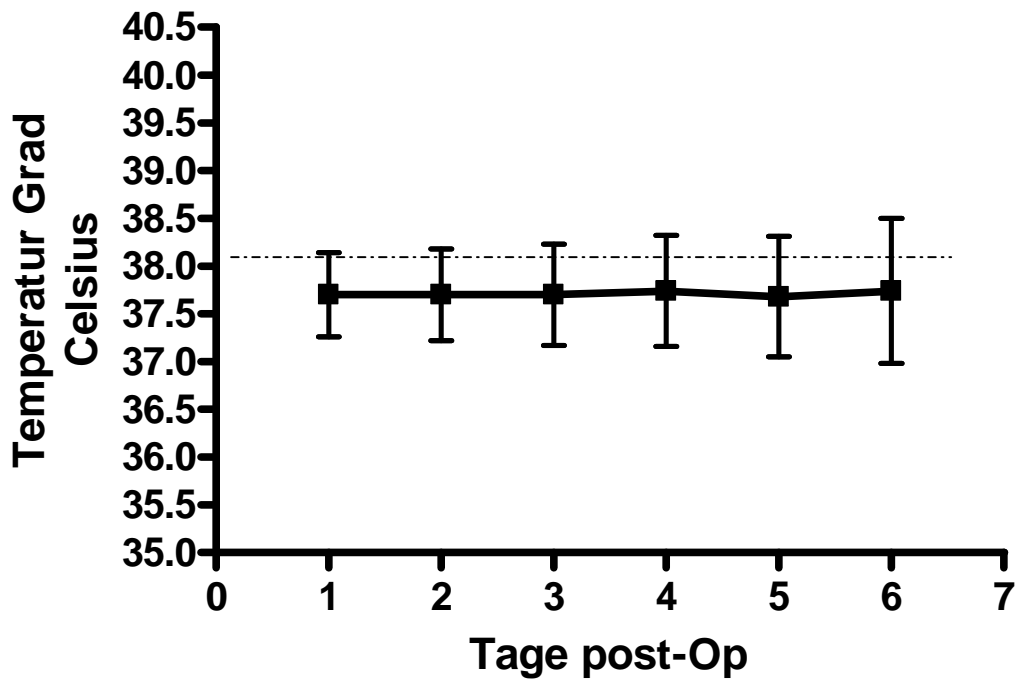
Kreatinin (0,5-1,3 mg/dl)	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
1.Tag post-Op	3,59	1,029-12,523	0,045
2.Tag post-Op	1,81	0,759-4,310	0,181
3.Tag post-Op	2,18	0,738-6,420	0,159
4.Tag post-Op	2,1	0,680-6,498	0,197
5.Tag post-Op	1,66	0,634-4,323	0,303
6.Tag post-Op	1,35	0,584-3,098	0,486

Erhöhte Temperatur am 3., 4., 5. und 6. postoperativen Tag wurden ebenfalls als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer Nahtinsuffizienz betrachtet (Tabelle 17). Die Temperaturmittelwerte mit Standardabweichung für Patienten mit oder ohne Anastomoseninsuffizienz sind in Abbildung 19 dargestellt.

Tabelle 17: Univariate Analyse der Temperatur 1.- 6. Tag post-Op

Temperatur	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
1.Tag post-Op	1,53	0,673-3,476	0,311
2.Tag post-Op	2,05	0,910-4,631	0,083
3.Tag post-Op	2,75	1,278-5,904	0,01
4.Tag post-Op	2,38	1,203-4,690	0,013
5.Tag post-Op	3,14	1,576-6,270	0,001
6.Tag post-Op	2,81	1,533-5,152	0,001

Anastomoseninsuffizienzen n=74



keine Anastomoseninsuffizienz n=64

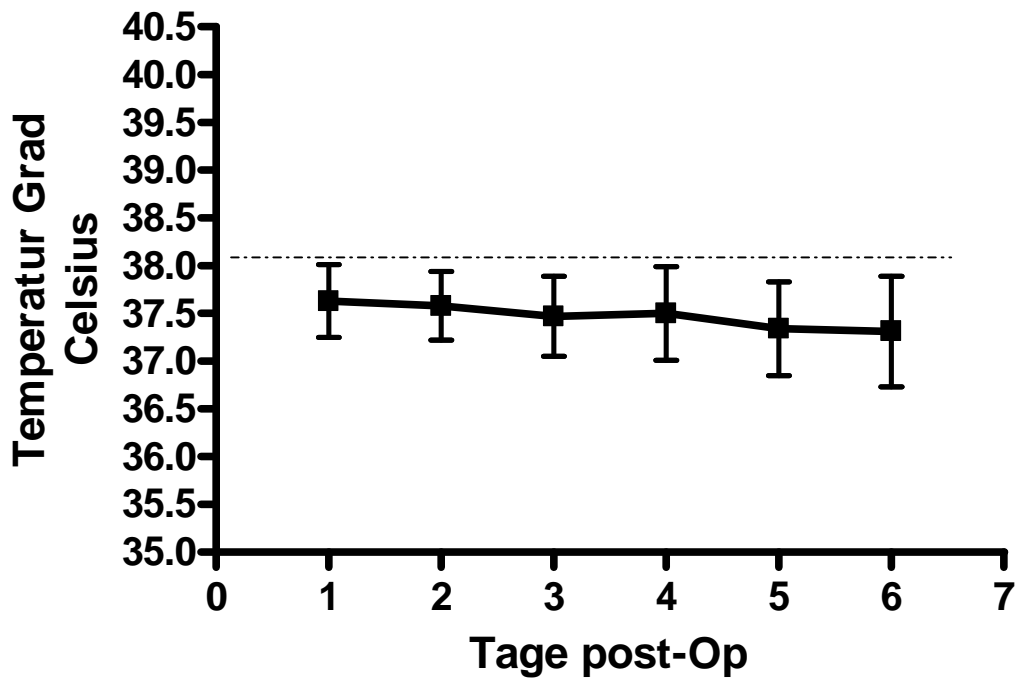


Abbildung 19: Darstellung der Temperaturmittelwerte der ersten 6 postoperativen Tage

Zu den signifikanten Parametern wurde auch ein erhöhter systolischer Blutdruck am 6. postoperativen Tag gezählt ($p < 0,026$) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Univariate Analyse des systolischen Blutdrucks 1.-6. Tag post-Op

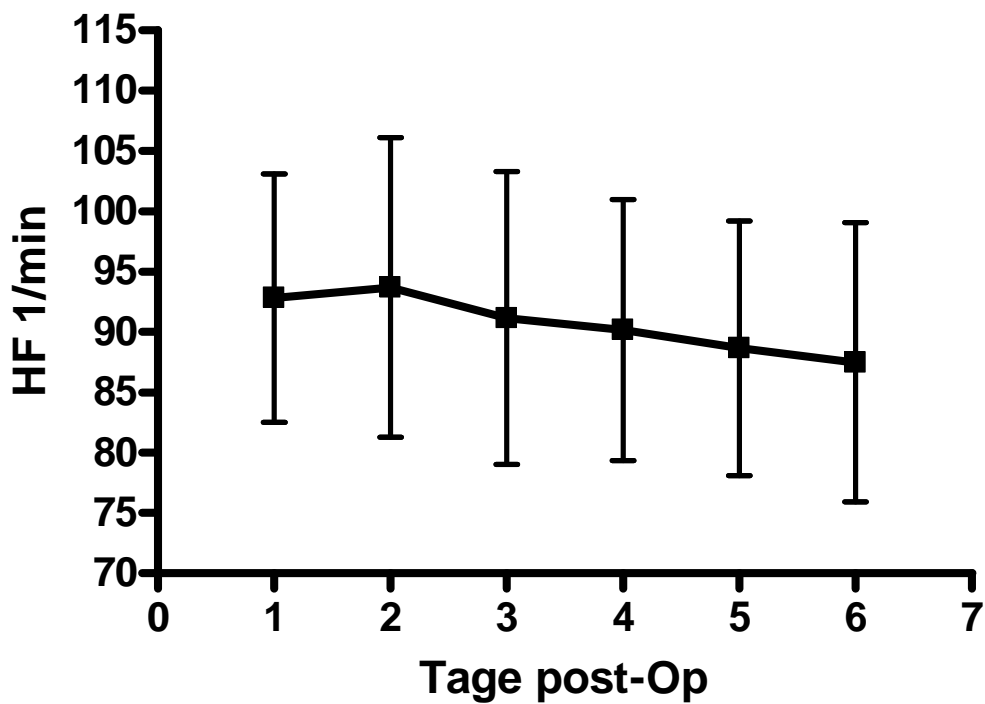
RR	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
1.Tag post-Op	0,99	0,975-1,024	0,925
2.Tag post-Op	1,02	0,994-1,041	0,147
3.Tag post-Op	1,02	0,998-1,041	0,077
4.Tag post-Op	1	0,981-1,026	0,76
5.Tag post-Op	1,02	0,998-1,046	0,075
6.Tag post-Op	1,03	1,003-1,055	0,026

Eine Zunahme der Herzfrequenz ab dem 2. postoperativen Tag stellte zusätzlich einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz dar (Tabelle 19). Patienten mit Anastomoseninsuffizienz hatten generell höhere Herzfrequenzmittelwerte als Patienten ohne Insuffizienz (max. HF= 94/min ; min. HF= 87/min) (Abbildung 20).

Tabelle 19: Univariate Analyse der Herzfrequenz 1.-6. Tag post-Op

HF	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
1.Tag post-Op	1,02	0,993-1,053	0,138
2.Tag post-Op	1,05	1,019-1,087	0,002
3.Tag post-Op	1,06	1,026-1,101	0,001
4.Tag post-Op	1,06	1,020-1,096	0,002
5.Tag post-Op	1,05	1,019-1,092	0,003
6.Tag post-Op	1,04	1,004-1,071	0,029

Anastomoseninsuffizienzen n=74



keine Anastomoseninsuffizienz n=64

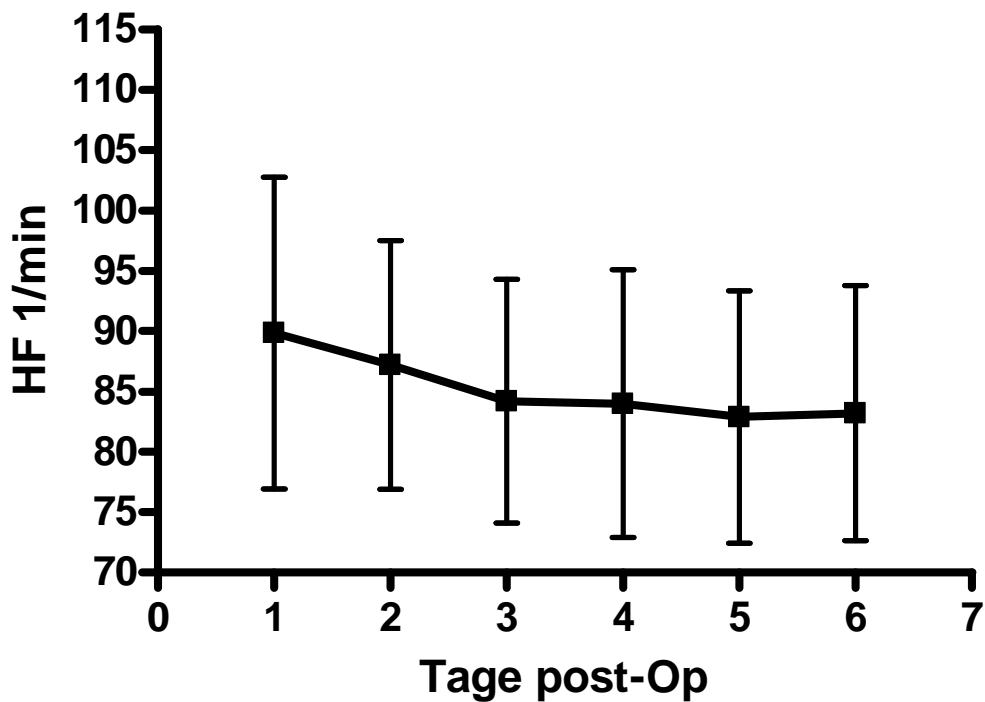


Abbildung 20: Herzfrequenzmittelwerte der ersten 6 postoperativen Tage

3.6 Multivariate Analyse des Subkollektivs

Folgende Variablen wurden mittels binärer logistischer Regression analysiert: Erythrozytenkonzentratgabe, Erythrozytenkonzentratanzahl, Body-Mass-Index, Anlage eines Ileostomas, Drainage-Typ, Drainagenanzahl, Tag erster Stuhlgang. Eine signifikante Risikoerhöhung wurde lediglich bei der Gabe von Erythrozytenkonzentraten beobachtet ($p < 0,002$) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Multivariate Analyse des Subkollektivs

Multivariate Analyse	Relatives Risiko	p
EK		
Ja	3,06 (1,53-6,13)	
Nein	1	$p < 0,002$

Leukozyten, Bilirubin, Kreatinin, Temperatur, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck wurden ebenfalls in einer multivariaten Analyse untersucht. Dabei konnte bei folgenden Variablen eine signifikante Risikoerhöhung für eine Anastomoseninsuffizienz nachgewiesen werden: Erhöhung der Leukozyten am 2. und 3. Tag post-Op, Erhöhung des Bilirubins am 2., 3., 4. und 5. Tag post-Op, Erhöhung des Kreatinins am 1. Tag, erhöhte Temperatur am 3., 5. und 6. Tag, erhöhter systolischer Blutdruck am 6. Tag, Zunahme der Herzfrequenz am 2. und 3. Tag. Nicht signifikant waren die Hämoglobinwerte der ersten 6 postoperativen Tage (Tabelle 21-26/ Abbildung 21-24).

Tabelle 21: Multivariate Analyse Leukozyten am 1.-6. Tag post-Op

Leukozyten (4,0-9,0 G/l)	Mittelwert	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
2. Tag post-Op	11,06	1,15	1,037-1,276	0,008
3. Tag post-Op	10,41	1,22	1,076-1,373	0,002

Tabelle 22: Multivariate Analyse Bilirubin am 1.-6. Tag post-Op

Bilirubin ($< 1,2$ mg/dl)	Mittelwert	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
2. Tag post-Op	0,89	2,15	1,013-4,578	0,046
3. Tag post-Op	0,87	2,89	1,252-6,656	0,013
4. Tag post-Op	0,89	2,5	1,265-4,925	0,008
5. Tag post-Op	0,93	2,69	1,443-4,995	0,002

Tabelle 23: Multivariate Analyse Temperatur 1.-6. Tag post-Op

Temperatur	Mittelwert	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
3. Tag post-Op	37,63	2,75	1,278-5,904	0,01
5. Tag post-Op	37,61	3,14	1,576-6,270	0,001
6. Tag post-Op	37,6	2,66	1,445-4,885	0,002

Tabelle 24: Multivariate Analyse Kreatinin 1.-6. Tag post-Op

Kreatinin (0,5-1,3 mg/dl)	Mittelwert	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
1.Tag post-Op	0,99	3,59	1,029-12,523	0,045

Tabelle 25: Multivariate Analyse systolischer Blutdruck 1.-6. Tag post-Op

RR	Mittelwert	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
6. Tag post-Op	135,1	1,03	1,003-1,055	0,026

Tabelle 26: Multivariate Analyse Herzfrequenz 1.-6. Tag post-Op

HF	Mittelwert	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
2. Tag post-Op	91,05	1,05	1,019-1,087	0,002
3. Tag post-Op	90	1,06	1,026-1,101	0,001

In Abbildung 21 ist die Verteilung der Leukozytenwerte am 2. und 3. postoperativen Tag in Form von Boxplots dargestellt. Aus der Grafik ist ersichtlich, dass die Leukozytenwerte bei der Patientengruppe mit einer Anastomosensuffizienz deutlich höher liegen als in der Patientengruppe ohne Insuffizienz. Bilirubin-, Temperatur-, und Herzfrequenzwerte sind in den Abbildungen 22-24 in Form von Boxplots dargestellt.

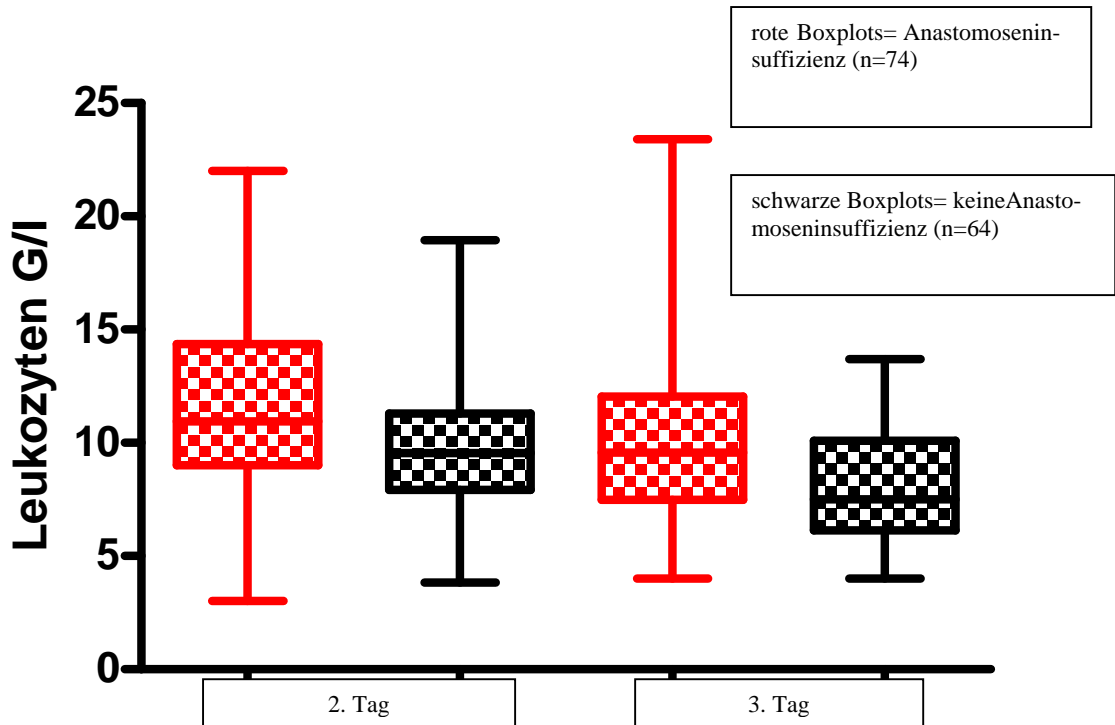


Abbildung 21: Boxplots Leukozyten am 2. und 3. Tag post-Op

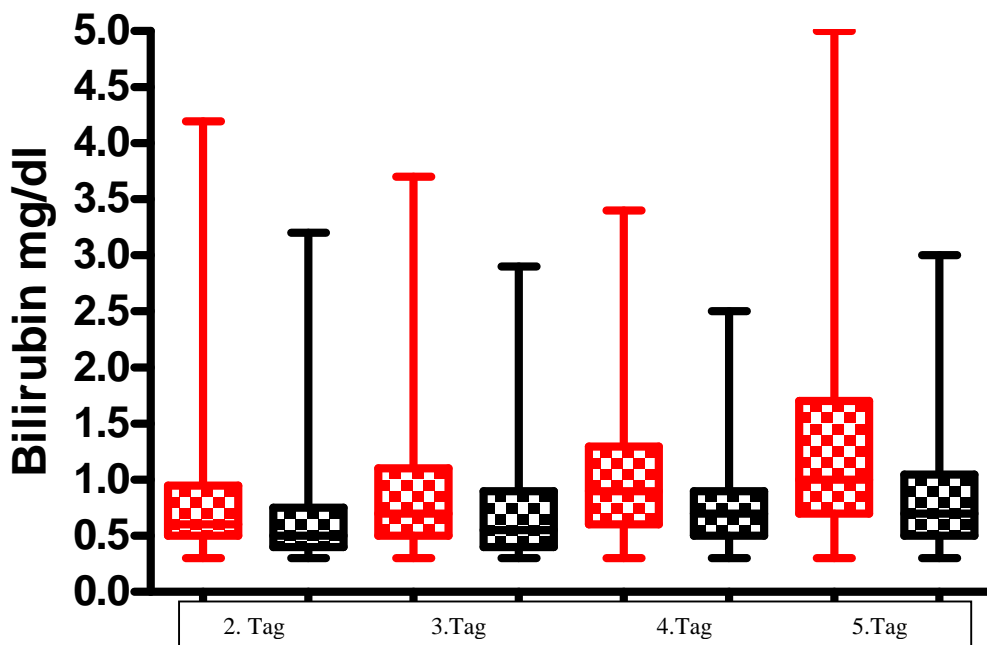


Abbildung 22: Boxplots Bilirubin am 2. 3. 4. 5. Tag post-Op

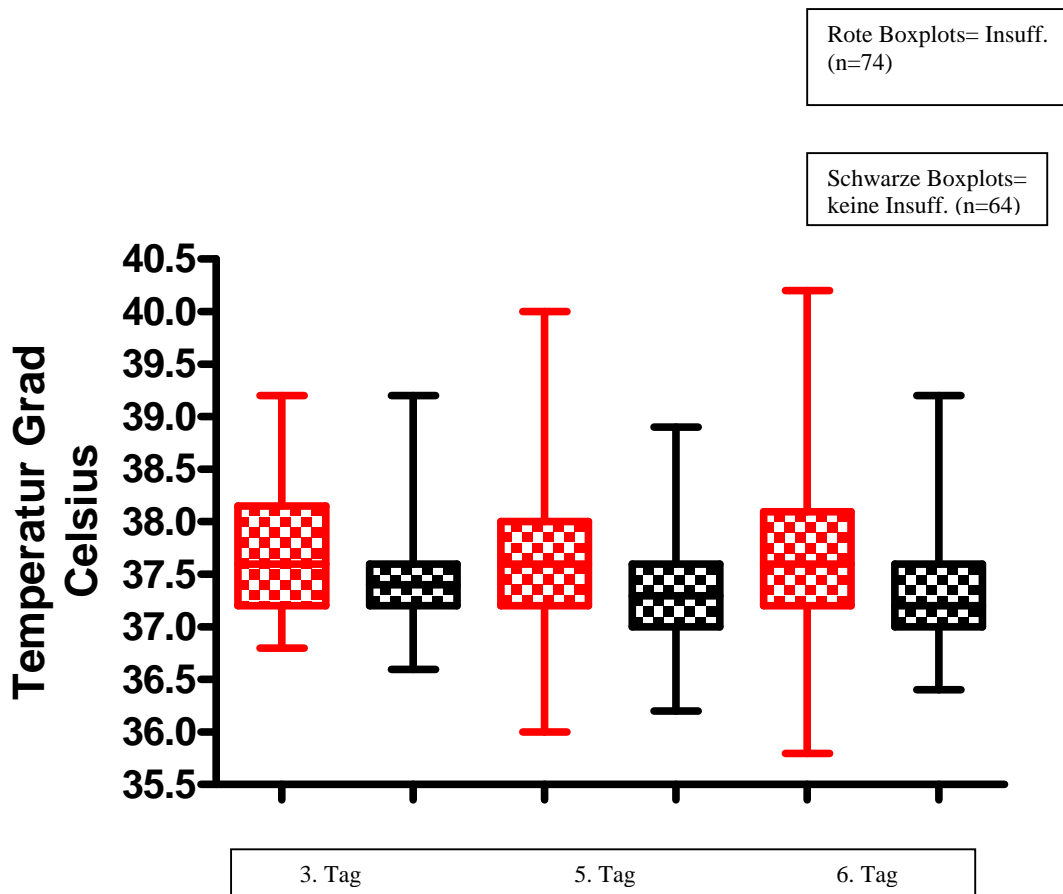


Abbildung 23: Boxplots Temperatur 3. 5. 6. Tag post-Op

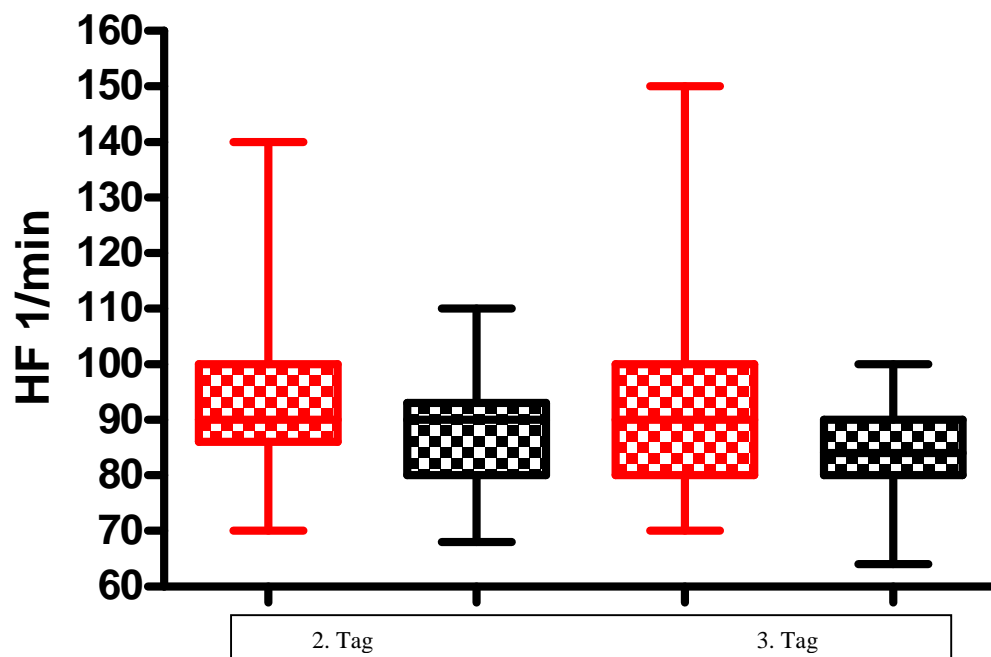


Abbildung 24: Boxplots Herzfrequenz 2. und 3. Tag post-Op

3.7 Entwicklung eines Scoresystems zur Risikoeinschätzung für eine Anastomoseninsuffizienz

Bei der Entwicklung des Punktesystems wurden sämtliche klinischen Variablen, welche bei den multivariaten Analysen des Subkollektivs eine hohe Signifikanz zeigten, berücksichtigt (Tabelle 27).

Tabelle 27: Hochsignifikante Variablen des Subkollektivs

Klinische Variablen	relatives Risiko	95,0 % Konfidenzintervall	p
EK-Gabe			
Ja	3,06	1,53-6,13	
Nein	1		0,002
Leukozyten 3. Tag post-Op	1,22	1,08-1,37	0,002
Herzfrequenz 3. Tag post-Op	1,06	1,03-1,10	0,001
Temperatur 5. Tag post-Op	3,14	1,58-6,27	0,001
Bilirubin 5. Tag post-Op	2,69	1,44-4,99	0,002

In Abhängigkeit der Häufigkeitsverteilung wurden Cutpoints für die jeweiligen Parameter gesetzt und in einer univariaten Analyse mittels binärer logistischer Regression für jeden Cutpoint das relative Risiko einer Anastomoseninsuffizienz ermittelt (Tabelle 28).

Tabelle 28: Univariate Analyse der jeweiligen Cutpoints

	Cutpoint	Regressionskoeffizient	Relatives Risiko	p
EK				
Nein	0			
Ja	1	1,118	3,058 (1,525-6,132)	p<0,001
Leukos 3.Tag				
9,0	0			
> 9,0	1	1,06	2,887 (1,433-5,818)	p<0,003
Bili 5.Tag				
1,2	0			
1,3-2,5	1	1,022	2,779 (1,115-6,927)	
2,6	2	2,237	9,362 (1,129-77,605)	p<0,007
Temp 5.Tag				
38,0 °C	0			
38,1 °C	1	1,724	5,609 (1,553-20,264)	p<0,004
HF 3.Tag				
< 100	0			
100	1	1,014	2,756 (1,167-6,511)	p<0,018

Im nächsten Schritt wurden alle Cutpoints einer multivariaten Analyse zugeführt. Dabei zeigten sich signifikante Werte für die Cutpoints der folgenden Variablen: EK-Gabe; Leukozyten 3. Tag >9,0 ; Bilirubin 5. Tag 1,3-2,5 ; Bilirubin 5. Tag 2,6 ; Temperatur 5. Tag 38,1 °C (Tabelle 29).

Tabelle 29: Multivariate Analyse der Cutpoints

	Cutpoint	Regressionskoeffizient	Relatives Risiko	p
EK				
Nein	0			
Ja	1	1,13	3,10 (1,43-6,73)	0,004
Leukos 3.Tag				
9,0	0			
> 9,0	1	1,1	2,96 (1,36-6,45)	0,006
Bili 5.Tag				
1,2	0			
1,3-2,5	1	1,34	3,82 (1,40-10,45)	0,009
2,6	2	1,5	4,47 (0,49-40,69)	0,018
Temp 5.Tag				
38,0 °C	0			
38,1 °C	1	1,61	4,98 (1,21-20,40)	0,026

3.8 Endgültiger Risikoscore

Es erfolgte eine Punktevergabe für jeden Cutpoint in Abhängigkeit des jeweiligen Regressionskoeffizienten, welcher in der multivariaten Analyse ermittelt wurde (Tabelle 30).

Tabelle 30: Punktevergabe der jeweiligen Cutpoints

Klinische Variablen	Cutpoint	Regressionskoeffizient	Punkte
EK-Gabe			
Ja	0		0
Nein	1	1,13	2
Leukozyten 3. Tag			
9,0	0		0
> 9,0	1	1,1	2
Bilirubin 5. Tag			
1,2	0		0
1,3-2,5	1	1,34	3
2,6	2	1,5	3
Temp 5.Tag			
38,0 °C	0		0
38,1 °C	1	1,61	3

Die Spannweite in Bezug auf die Gesamtpunktzahl, die Patienten erhalten haben, lag bei 0-10 Punkten. Die Verteilungen der Gesamtpunktzahl/Patient zeigten im Mann-Whithney-U-Test in Abhängigkeit der jeweiligen Patientengruppe signifikante Differenzen ($p < 0,0001$). In Abbildung 25 ist die Verteilung der Gesamtpunktzahl pro Patient der beiden Patientengruppen dargestellt. Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz haben signifikant häufiger höhere Gesamtpunktzahlen als Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz. Der Median der Gesamtpunktzahl bei Patienten mit Insuffizienz lag bei 4 Punkten, der Median der Gesamtpunktzahl bei Patienten ohne Insuffizienz lag bei 2 Punkten. Maximale bzw. minimale Punktzahlen, die Patienten mit Anastomoseninsuffizienz erhielten, waren 10 bzw. 0 Punkte. Bei Patienten ohne Insuffizienz betrug die maximale Punktzahl 7 und die minimale Punktzahl 0 (Abbildung 25, Tabelle 31).

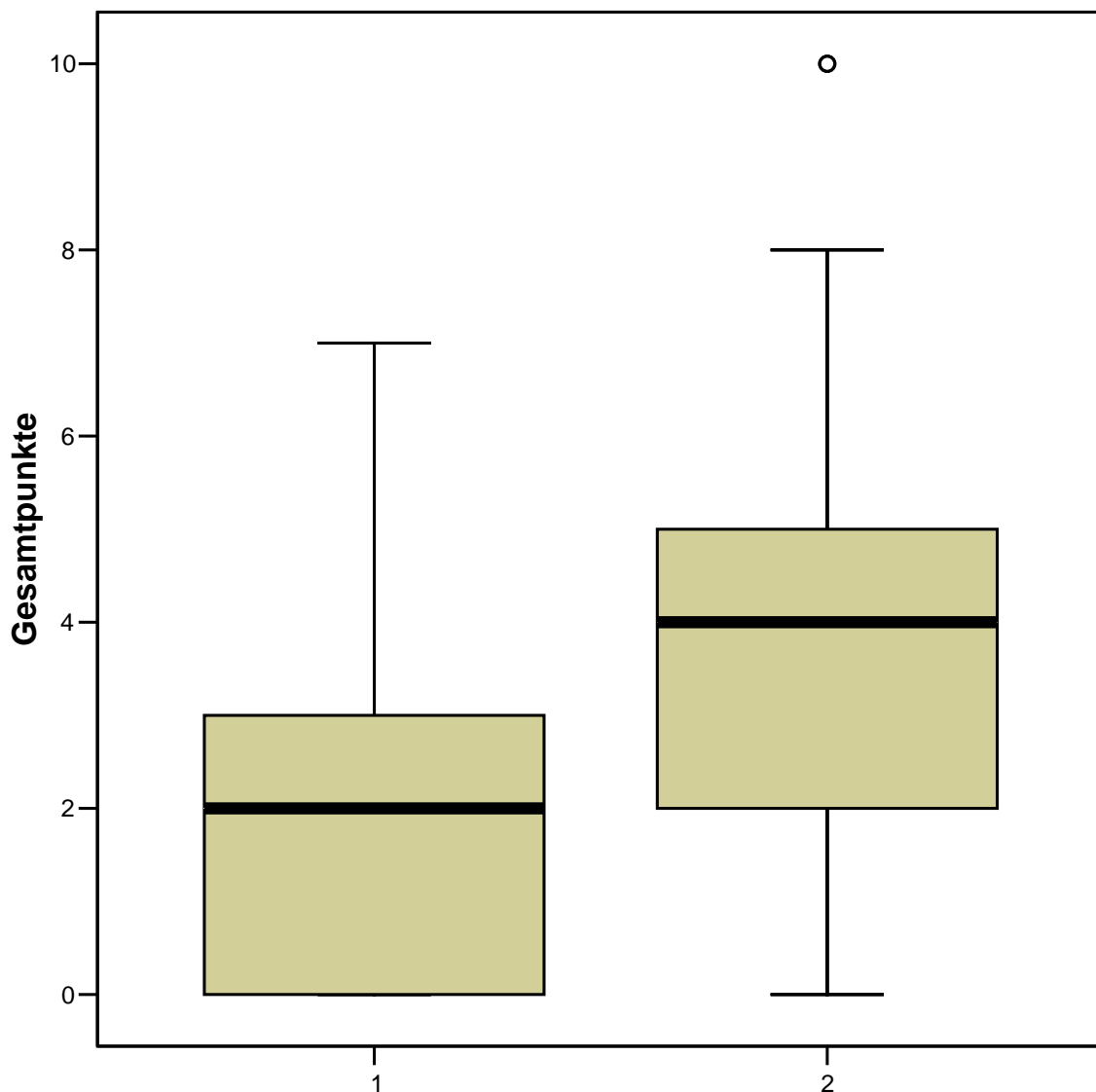


Abbildung 25: Verteilung der Gesamtpunktzahl/Patient. Anmerkung: 1= Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz (n=64); 2= Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (n=74).

Tabelle 31: Verteilung der Gesamtpunktzahl/Patient

	Gesamtpunktzahl	Patientenzahl (n=138)
	0	26
	2	44
Cut-Off >3 →	3	10
	4	19
	5	17
	6	2
	7	16
	8	2
	10	2

Zur Beurteilung der Aussagekraft unseres Klassifikationsschematas wurde eine ROC-Kurve angefertigt. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität wurde der Cutpoint in Bezug auf die Vorhersage einer Anastomoseninsuffizienz in unserem Punktsystem bei Punkt 3 (= Patienten mit Gesamtpunktzahl=3) festgelegt (Abbildung 26).

Sensitivität bei Punkt 3= 0,635

Positiv Prädiktiver Wert= 0,81

Spezifität bei Punkt 3= 0,828

Negativ Prädiktiver Wert= 0,66

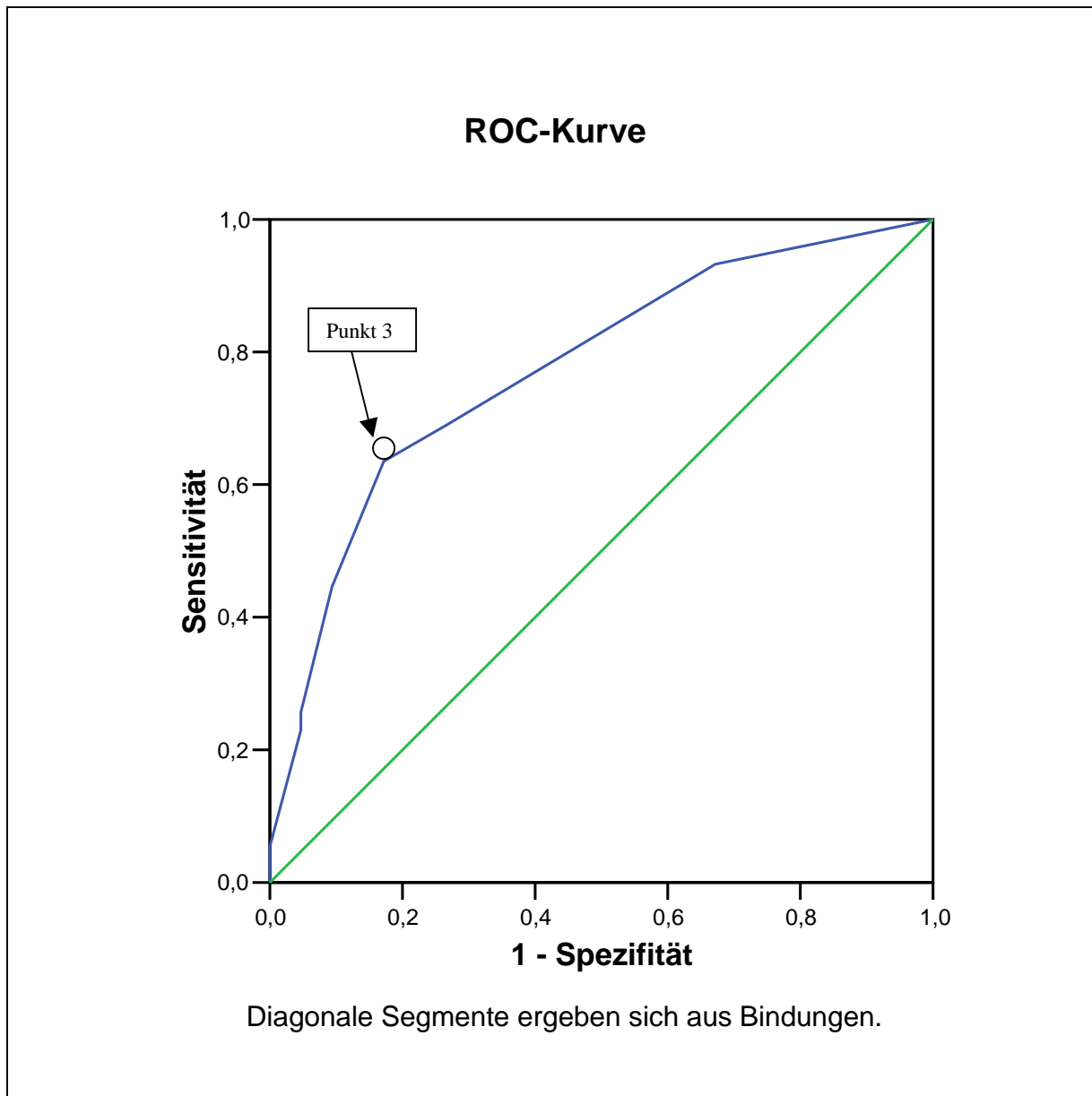


Abbildung 26: ROC-Kurve der Gesamtpunktzahl/Patient.

Tabelle 32: Anzahl der Patienten mit mehr als bzw. kleiner gleich 3 Gesamtpunkten

Punkte	Patienten mit Anastomoseninsuffizienz	Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz
>3	47 (64 %)	11 (17 %)
3	27 (36 %)	53 (83 %)
	74 (100 %)	64 (100 %)

Tabelle 33: Relatives Risiko bei Cutpoint 3

Punkte	Relatives Risiko	p
> 3	8,39 (3,76-18,73)	
3	1	0,0001

Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von mehr als 3 Punkten hatten ein ca. 8-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit einer Gesamtpunktzahl 3 Punkten.

4. Diskussion der Studie

Anastomoseninsuffizienzen nach Eingriffen am unteren Gastrointestinaltrakt stellen für den Patienten eine lebensbedrohliche postoperative Komplikation dar und sind in 13-66% für einen letalen Krankheitsverlauf verantwortlich (Alves et al. 2002 S. 499-502, Merad et al. 1998 S. 529-535, Mileski et al. 1988 S. 968-971, Pickleman et al. 1999 S. 473-482).

Das Ziel dieser Studie war die Analyse von Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz sowie die Entwicklung eines Punktesystems zur Risikoabschätzung einer Anastomoseninsuffizienz nach anterioren Rektumresektionen. In unserer Arbeit wurden insgesamt 423 Patienten, wovon 101 Patienten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten (Insuffizienzrate: 23,9%), erfasst. Berücksichtigt man in unserem Patientenkollektiv allerdings nur die klinisch relevanten Anastomoseninsuffizienzen, so beträgt die Insuffizienzrate 15%. In anderen Publikationen variieren die Insuffizienzraten in Abhängigkeit von der klinischen Definition einer Anastomoseninsuffizienz, der Patientenselektion, der Qualifikation des Chirurgen, der Operationszeit sowie der Anastomosenhöhe zwischen 2,8 %-12,0% (Yeh et al. 2005 S. 9-13, Rullier et al. 1998 S. 355-358, Zaheer et al. 1998 S. 800-811, Bokey et al. 1995 S. 480-486, Karanjia et al. 1994 S. 1224-1226, Vignali et al. 1997 S. 105, Law 2000 S. 92-96, Marusch et al. 2002 S. 1164; siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Literaturangaben bezüglich Anastomoseninsuffizienzen nach Rektumresektionen

<u>Autor</u>	<u>Leckagen/Resektion</u>	<u>Insuffizienzrate</u>
Yeh et al. 2005 Annals of Surgery	28/978	2,8 %
Vignali et al 1997 American College of Surgeons	29/1014	2,9 %
Schmidt et al. 2003 Der Chirurg	68/933	7 %
Willis et al. 2001 Der Chirurg	9/94	10 %
Eckmann et al. 2004 Int. J. Colorectal Dis.	30/306	10 %

Peeters et al. 2005 Br J Surg	107/924	11,6 %
Rullier et al. 1998 Br J Surg	32/272	12 %

Unser Geschlechtsverhältnis von 1,5:1 und die Altersverteilung mit einem Median bei 62 Jahren (Spannweite: 26-93 Jahre) ist mit anderen Arbeiten vergleichbar (Rullier et al. 1998 S. 355; Yeh et al. 2005 S. 9; Nesbakken et al. 2001 S. 400).

In unseren uni- und multivariaten Analysen erwiesen sich das weibliche Geschlecht, ein Karnofskyindex ≥ 2 , die Gabe von Erythrozytenkonzentraten innerhalb der ersten postoperativen Tage als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz. Eine Leukozytose am 2., 3. oder 4. postoperativen Tag, erhöhter Bilirubinspiegel im Serum ab dem 2. postoperativen Tag, eine Erhöhung des Kreatinins am 1. Tag post-Op, erhöhte Temperatur ab dem 3. Tag post-Op, erhöhter systolischer Blutdruck am 6. Tag post-Op und eine Zunahme der Herzfrequenz ab dem 2. Tag post-Op waren ebenfalls mit einer signifikanten Risikoerhöhung verbunden.

Eine Publikation von Alves et al. 1999 kommt zu ähnlichen Resultaten. Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung analysierten sie bei 655 konsekutiven Patienten mit kolorektalen Anastomosen sowohl klinische als auch laborchemische Parameter. Dabei traten folgende Symptome signifikant häufiger bei Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz auf: Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ ab dem 2. postoperativen Tag, fehlender Stuhlgang ab dem 4. postoperativen Tag, Durchfall vor dem 7. postoperativen Tag und eine Leukozytose nach dem 7. postoperativen Tag. Wurden mindestens 2 Symptome innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage beobachtet, betrug das Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz 18 %, bei 3 Symptomen bereits 67 %. Zusätzlich ergaben ihre univariaten Analysen, dass folgende klinische Parameter mit einer signifikanten Zunahme der Mortalität nach Revisionen wegen Anastomoseninsuffizienzen assoziiert sind: Patientenalter > 65 Jahre ($p < 0,01$); ASA-Score > 3 ($p < 0,05$); Gabe von Bluttransfusionen während der Erstoperation ($p < 0,02$).

Die Höhe der Anastomose, die Qualifikation des Chirurgen, die Operationsdauer sowie eine Adipositas des Patienten als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz konnten wir im Gegensatz zu anderen Studie nicht belegen (Bruce et al. 2001

S. 1157, Rullier et al. 1998 S. 355, Vignali et al. 1997 S. 105, Mealy et al. 1992 S. 305, Detry et al. 1995 S. 140, Smith et al. 2003, Curley 1988 S. 579).

In einer erst kürzlich publizierten Arbeit von Peeters et al. 2005 wurden insgesamt 924 Patienten, welche sich im Zeitraum Januar 1996 bis Dezember 1999 einer (tiefen) anterioren Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision unterzogen haben, retrospektiv analysiert. Klinisch relevante Anastomoseninsuffizienzen wurden bei 107 Patienten diagnostiziert (Insuffizienzrate: 11,6 %). Durch eine univariate Analyse wurde zunächst das relative Risiko sämtlicher unabhängiger klinischer Variablen für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz, berechnet. Dabei zeigten die Rekonstruktionsart der Anastomose (End-zu End- oder End-zu Seit-Anastomose), das Nichtvorhandensein eines Deviationsstomas sowie die Nichtplatzierung einer Beckendrainage eine signifikante Beziehung zum Insuffizienzgeschehen. In einer darauffolgende multivariaten Analyse wurden alle Variablen aus der univariaten Rechnung mit einem $p < 0,100$ (Geschlecht, Stomaanlage, Rekonstruktionsart der Anastomose, Platzierung einer Beckendrainage) untersucht. Als signifikante Risikofaktoren ($p < 0,05$) für eine Anastomoseninsuffizienz erwiesen sich nur noch das Nichtvorhandensein eines Deviationsstomas sowie die Nichtplatzierung einer Beckendrainage.

Die Auswertung des eigenen Patientenkollektives ergab, dass ein Anus praeter kein signifikanter Prognosefaktor für die Anastomosenheilung ist und somit nicht vor dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz schützt. Bei 188 der insgesamt 423 Patienten wurde ein protektives Ileostoma angelegt, davon entwickelten 41 Patienten eine Anastomoseninsuffizienz (21,8%). In 235 Fällen wurde kein protektives Ileostoma vorgeschaltet. Eine Nahtinsuffizienz wurde dann bei 60 Patienten beobachtet (25,5%). Die Anlage eines protektiven Ileostomas ist nach unseren Ergebnissen nicht zur Prävention einer Anastomoseninsuffizienz geeignet ($p = 0,372$). Allerdings kann ein vorangeschaltetes Stoma zu einer Reduktion der postoperativen Komplikationen, wie z.B. der Reoperationsrate und Letalität, bei Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz führen. Deshalb sollte bei Risikopatienten und schwieriger intraoperativer Situation routinemäßig ein Deviationsstoma angelegt werden (Karanjia et al. 1994 S. 1225, Marusch et al. 2002 S. 1164).

Wurde damals durch die präoperative, neoadjuvante Radiochemotherapie eine Zunahme der postoperativen Komplikationen wie z.B. Anastomosenleckagen befürchtet, so ist man sich heute weitestgehend darüber einig, dass eine neoadjuvante Vorbehandlung keinen Risikofaktor für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz darstellt. In früheren und auch in kürzlich erschienenen Veröffentlichungen wurde zumindest kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer präoperativ-durchgeführten neoadjuvanten Vorbehandlung und dem Auftreten

von Nahtinsuffizienzen am unteren Gastrointestinaltrakt beschrieben (Marijnen et al. 2002 S. 817-825, Peeters et al. 2005 S. 211-216, Sauer et al. 2004 S. 1730-1740).

Die aktuelle niederländische Multizenterstudie der Dutch Colorectal Cancer Group (Marijnen et al. 2002 S. 817-825) hat akute Nebenwirkungen und Komplikationen nach präoperativ hypofraktionierter Radiotherapie und durchgeführter totaler mesorektaler Resektion beim Rektumkarzinom analysiert. Die Studie umfasste insgesamt 1414 Patienten, welche in 2 konsekutive Gruppen aufgeteilt wurden. Eine Gruppe (n=695) beinhaltete Patienten, welche sich einer präoperativen hypofraktionierten Radiotherapie und im Anschluß daran einer totalen mesorektalen Resektion unterzogen hatten. Die andere Gruppe (n=719) bestand aus Patienten, bei denen nur eine totale mesorektale Exzision durchgeführt wurde. Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen wie z.B. einer Anastomoseninsuffizienz ergaben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (RT+/RT- : 11% vs. 12%).

Die German Rectal Cancer Study Group kommt in ihrer Multizenterstudie (prä- vs. postoperative Radiochemotherapie) zu dem Resultat, dass im Hinblick auf die postoperativen Komplikationen (Anastomoseninsuffizienzrate 11% vs. 12 %, verzögerte Wundheilung 10% vs. 8%, Ileus 2% vs. 1% für prä- vs. postoperative Radiochemotherapie) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht (Sauer et al. 2004).

Bei der Analyse unserer Patienten konnten wir die neoadjuvante RCTX als einen Risikofaktor für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz ebenfalls ausschließen (Vorbehandlung: Ja vs. Nein 22,4 % vs. 24,6 %; p= 0,625).

Eine, im Rahmen der anterioren Rektumresektion durchgeführte totale mesorektale Exzision erhöht die Gefahr einer Hämatom- oder Serombildung im verbleibenden präsakralen Raum. Dadurch werden optimale Wachstumsbedingungen für Bakterien geschaffen, welche regionale Entzündungen verursachen und somit zu Dehiszenzen im Bereich der Anastomose führen können. Peeters et al. 2005 haben in ihrer Arbeit gezeigt, dass der prophylaktische Einsatz von Beckendrainagen nach totalen mesorektalen Exzisionen das Risiko bzw. die Folgen einer Anastomoseninsuffizienz signifikant reduzieren kann. Deshalb empfehlen sie die Platzierung von mindestens einer Drainage.

Im Gegensatz dazu konnte eine schützende Funktion von Beckendrainagen in früheren Arbeiten (Merad et al. 1999 S. 529-535, Fingerhut et al. 2000 S. 613, Sagar 1993 S. 769-771) nicht belegt werden. Diese Studien beinhalteten allerdings auch Patienten, bei denen Hemikolektomien, Sigmaresektionen und somit keine totale mesorektale Exzision durchgeführt wurde.

Yeh et al. 2005 raten von dem routinemäßigen Einsatz von Beckendrainagen ab. In ihrer prospektiven Studie wurden 978 Patienten, welche wegen eines histologisch gesicherten Rek-

tumkarzinoms operiert wurden, erfasst. Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine (tiefe) anteriore Rektumresektion durchgeführt wurde (Zeitraum: Februar 1995- Dezember 1998). Bei der Analyse von insgesamt 25 unabhängigen Variablen erwiesen sich in ihrem multivariaten Regressionsmodell folgende Kategorien als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz: Anastomosenhöhe unter 5 cm, mangelhafte präoperative Darmvorbereitung, intra-oder postoperative Gabe von 4 Bluttransfusionen sowie die Platzierung einer Saug-Spül-Drainage im Becken (andere Drainage-Typen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zum Insuffizienzgeschehen). Nach intra-oder postoperativer Gabe von mindestens 4 Bluttransfusionen erhöhte sich das Insuffizienzrisiko um den Faktor 11. Bei der Platzierung einer Saug-Spül-Drainage im Becken zeigte sich ein 9-fach erhöhtes Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz. Aus diesem Grund ist für sie der routinemäßige Einsatz von Beckendrainagen nicht gerechtfertigt.

Zudem haben einige Studien ergeben, dass Flüssigkeitsansammlungen im Becken mit dem Peritonealraum kommunizieren und sich durch Saug-Spül-Drainagen nur unzureichend drainieren lassen (Sagar et al. 1995 S. 254-258; Foster et al. 1988 S. 70-119).

Merad et al. 1999 konnte bei der Analyse seiner Patienten zeigen, dass durch den prophylaktischen Einsatz von Saug-Spül-Drainagen weder die Insuffizienzrate noch andere postoperative Komplikationen gesenkt werden. In einer prospektiven, randomisierten Studie kamen Allen-Mersh et al. 1989 zu dem Resultat, dass die Platzierung einer Saug-Spül-Drainage im Vergleich zur passiven Drainage keinen Vorteil bringt. In unserem Patientengut erreichten weder der Drainagentyp (Robinson- bzw. Jackson-Pratt) noch die Drainagenanzahl/Patient in den uni-und multivariaten Analysen Signifikanz ($p=0,081$; $p=0,842$).

Einigkeit besteht in den meisten Publikationen darin, dass das männliche Geschlecht signifikant häufiger von einer Anastomoseninsuffizienz betroffen ist als das weibliche Geschlecht. So hatten in unserem Patientengut das männliche Geschlecht ein doppelt erhöhtes Risiko für eine Nahtinsuffizienz als das weibliche Geschlecht ($p<0,018$).

In unseren Analysen kommen wir wie Rullier 1998, Mac Rae 1998, Fingerhut 1994, Kessler 1993 zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Sicherheit zwischen Handnaht versus Maschinennaht besteht ($p=0,149$).

Desweiteren stellen sämtliche Rekonstruktionsarten wie End-zu End, End-zu Seit- Anastomose oder Pouchbildung in diversen Publikationen (Rullier et al. 1998 S. 355-358; Yeh et al. 2005 S. 9-13) und auch in unserem Patientengut keinen signifikanten Risikofaktor dar ($p=0,752$).

Die Lokalisation (proximales, mittleres oder distales Rektum) und Stadieneinteilung des Tumors gemäß den Richtlinien der UICC ergaben bei uns und auch in anderen Studien (Peeters et al. 2005 S. 211-216; Rullier et al. 1998 S. 355-358) keine signifikante Beziehung zum Insuffizienzgeschehen.

Einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz stellt die Qualifikation bzw. die Erfahrung des Chirurgen dar. So beträgt die Insuffizienzrate in der Arbeit von Yeh et al. 2005 lediglich 2,8%. Der Grund hierfür war, dass alle Operationen von speziell ausgebildeten Kolorektalchirurgen (jeder Chirurg führte durchschnittlich 35 anteriore bzw. tiefe anteriore Rektumresektionen pro Jahr durch) geleitet wurden, und es sich ausschließlich um Elektiveingriffe handelte. Die Patienten in unserer Studie wurden von Konsiliar-Oberärzten, Funktionsoberärzten und Assistenzärzten operiert. Davon wurden 225 Operationen von Konsiliar-Oberärzten, 164 Operationen von Funktions-Oberärzten und 34 Operationen von Assistenzärzten geleitet. Unsere Ergebnisse erreichten kein signifikantes Niveau ($p=0,773$).

Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nach anterioren Rektumresektionen wurden auch in einer Arbeit von Rullier et al. 1998 untersucht. Im Zeitraum 1980 bis 1995 wurden an seiner Klinik insgesamt 272 anteriore Rektumresektionen (davon 131 tiefe Anastomosen) durchgeführt. Insgesamt wurden 19 patienten-, tumor-, und behandlungsbezogene Variablen in uni- und multivariaten Modellen analysiert.

Dabei wurden separate Analysen für die 131 Patienten mit tiefen Anastomosen (Anastomosenhöhe ≤ 5 cm) durchgeführt. Im postoperativen Verlauf kam es bei 32 der insgesamt 272 Patienten zu einer Nahtinsuffizienz (Insuffizienzrate=12%). Als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz erwiesen sich im multivariaten Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv ($n=272$) folgende Variablen: Geschlecht und Anastomosenhöhe. Männer hatten ein 2,7 faches höheres Risiko für eine Leckage als Frauen ($p=0,03$). Eine Anastomosenhöhe von ≤ 5 cm bedeutete eine 6,5 fache Risikoerhöhung ($p<0,001$). In einer separaten multivariaten Analyse der Patienten mit tief-liegender Anastomose ($n=131$) zeigte sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas des Patienten und Insuffizienzgeschehen ($p=0,03$).

Ihren Ergebnissen zufolge stellen somit die Höhe der Anastomose, das männliche Geschlecht und auch eine Adipositas unabhängige Faktoren für die Entstehung von Leckagen dar.

Eine Reihe von Studien haben anteriore und tiefe anteriore Rektumresektionen miteinander verglichen und kamen auch zu dem Resultat, dass abgesehen von der Operationsindikation (Notfall-oder Elektiveingriff), die Höhe der Anastomose ein bedeutsamer Risikofaktor für die

Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz ist. Je nach Autor ist das Risiko besonders groß bei einer Anastomosenhöhe von weniger als 7 cm (Pakkastie et al 1994 S. 293), von weniger als 6 cm (Karanjia et al. 1994 S. 1224-1226) oder von weniger als 5cm (Heald und Leicester 1981 S. 333) ab Anokutanlinie gemessen (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: Tiefe anteriore Rektumresektion – Insuffizienzrate und Anastomosenhöhe (Schumpelick et al. 2002).

<u>Anastomosenhöhe gemessen ab Anokutanlinie</u>	<u>Leckagen/Resektion</u>	<u>Insuffizienzrate</u>
0-3 cm	6/46	13 %
3-5 cm	8/63	13 %
5-7 cm	5/38	13 %
7-16 cm	15/192	8 %

Faktoren, die mit dem Auftreten einer Nahtinsuffizienz assoziiert sein können wurden auch in einer Arbeit von Vignali et al. 1997 untersucht. Dabei wurden insgesamt 1014 Patienten, bei denen zwischen Januar 1989 und Dezember 1995 Stapleranastomosen im Bereich des Rektums oder des Analkanals durchgeführt wurden, erfasst und analysiert. Eine Anastomoseninsuffizienz wurde bei 29 Patienten gesichert (Insuffizienzrate= 2,9%). Bei den univariaten Analysen zeigten folgende Parameter eine signifikante Risikoerhöhung für eine Nahtinsuffizienz: Anastomosenhöhe < 7 cm; Diabetes mellitus; Platzierung einer Beckendrainage; Operationsdauer. Zusätzlich wurden alle Variablen, welche in den univariaten Analysen ein $p < 0,15$ aufwiesen, mit Hilfe einer multiplen logistischen Regression analysiert. Dabei stellte lediglich die Anastomosenhöhe einen signifikanten Risikofaktor mit einem relativen Risiko von 8,7 dar ($p < 0,001$). Die intraoperative Gabe von Bluttransfusionen als prognostischer Parameter zeigte in ihrer Arbeit im Gegensatz zu unseren Resultaten, denen von Yeh et al. 2005 und Tang et al. 2001 keine Signifikanz.

In unserer Studie wurden insgesamt 178 anteriore Rektumresektionen (Anastomose über 5 cm) und 245 tiefe anteriore Rektumresektionen (Anastomose unter 5 cm) erfasst. Nach anterioren Rektumresektionen kam es im postoperativen Verlauf bei 42 Patienten zu einer Nahtinsuffizienz (23,6%). In 59 Fällen traten nach tiefen anterioren Rektumresektionen klinisch-symptomatische Leckagen auf (24,1%). Unsere statistischen Analysen ergaben keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Anastomosenhöhe und Nahtinsuffizienz ($p = 0,908$). Die Dauer der Operation wurde in unserer Studie nicht erfasst.

Tang et al. 2001 haben in einer prospektiven Studie bestehend aus 2809 konsekutiven Patienten, welche sich einer elektiven kolorektalen Resektion unterzogen haben, Risikofaktoren für die Ausbildung von Abszessen im Anastomosenbereich und Anastomoseninsuffizienzen erfasst und analysiert. Bei ihren univariaten Analysen stellten sich ein bestehender Diabetes mellitus, postoperative Bluttransfusion > 4 Erythrozytenkonzentrate, Anämie und Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung von Abszessen im Bereich der Anastomose ohne Leckage heraus, während für das männliche Geschlecht, ein Apoplex in der Anamnese, ein ASA-Score > 2 , ein Aufschub der Operation > 3 Tage, eine schlechte präoperative Darmvorbereitung, die Platzierung einer Beckendrainage sowie die postoperative Gabe von mindestens 4 Bluttransfusionen eine signifikante Zunahme der Anastomosenleckagenrate bedeutete. In den multivariaten Analysen zeigte lediglich die postoperative Bluttransfusion und die Platzierung von Beckendrainagen einen signifikanten Bezug zur Ausbildung eines Anastomosenabszesses bzw. zur Entstehung einer Leckage.

Auch in anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine postoperative Gabe von Bluttransfusionen zu einer Zunahme der infektiösen Komplikationen in der kolorektalen Chirurgie führte, wobei die Indikationen für die Gabe von Bluttransfusionen intraoperative Blutverluste, postoperative diskrete Nachblutungen, ein schlechter präoperativer Allgemeinzustand bzw. ein niedriger präoperativer Hb waren (Tartter et al. 1988 S. 789-792; Jensen et al. 1992 S. 513-516).

Die Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group hat ebenfalls Risikofaktoren für die Entstehung von postoperativen Infektionen nach Rektumresektionen untersucht und konnte mit ihren Analysen zeigen, dass ein Körpergewicht >75 kg und die postoperative Gabe von Bluttransfusionen, welche länger als 21 Tage gelagert wurden, zu einer signifikanten Risikoerhöhung für septische Komplikationen führte (Mynster et al. 2000 S. 212-217).

In einer Studie von McArdle et al. 2005 wurde der Einfluß von Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Resektionen auf das langfristige Überleben analysiert. Dabei ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66,9% für Patienten ohne postoperativer Nahtinsuffizienz. Im Vergleich dazu betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Leckage lediglich 42% ($p < 0.001$).

Anastomoseninsuffizienzen müssen frühzeitig diagnostiziert werden, um schwerwiegende Folgen zu vermeiden. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass eine postoperative Gabe von Bluttransfusionen, eine Leukozytose am 3. postoperativen Tag, eine Tachykardie am 3. postoperativen Tag, erhöhte Temperatur am 5. postoperativen Tag und Bilirubinwerte über dem

Normwert am 5. postoperativen Tag signifikante Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz darstellen. Das von uns entwickelte Scoresystem ermöglicht anhand einfach zu bestimmender, postoperativer, klinischer und laborchemischer Parameter die Risikobeurteilung für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Allerdings muss unser Risikoscore zunächst prospektiv auf seine Gültigkeit evaluiert werden.

5. Zusammenfassung

Das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zählt zu den gefürchteten postoperativen Komplikationen in der Rektumchirurgie. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von Risikofaktoren und die Entwicklung eines Scoresystems zur Risikoabschätzung für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz nach (tiefen) anterioren Rektumresektionen.

Im Zeitraum von 1995-2003 wurden bei insgesamt 423 Patienten aufgrund eines Rektumkarzinoms eine (tiefe) anteriore Rektumresektion durchgeführt. Die Anastomoseninsuffizienzrate betrug 12 %. Am Gesamtkollektiv wurde das Risikoprofil der Patienten, alle histopathologischen Tumorparameter sowie sämtliche Daten zur Operationstechnik erfasst und untersucht. Aus einer Stichprobe, bestehend aus 138 Patienten (33 %), wurden klinische und laborchemische Parameter der ersten 14 postoperativen Tage sowie die Gabe von Bluttransfusionen ermittelt und analysiert.

Das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz wurde am häufigsten am 6. postoperativen Tag (11 %), gefolgt vom 7. und 11. postoperativen Tag (jeweils 9 %) beobachtet. In der multivariaten Analyse erwiesen sich die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, eine Leukozytose am 3. postoperativen Tag, eine Bilirubinerhöhung am 5. postoperativen Tag sowie eine Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ am 5. postoperativen Tag als unabhängige Risikofaktoren mit einem relativen Risiko von 3,1 ; 3,0 ; 3,8 und 5,0 für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

Anhand der Regressionskoeffizienten erhielten im Risikoscore die ersten beiden Parameter im Ereignisfall jeweils 2 Punkte und die beiden letztgenannten Parameter im Ereignisfall jeweils 3 Punkte. Der mittels ROC-Analyse gewählte Cut-Off von > 3 Gesamtpunkten korrelierte mit einer Sensitivität von 64 % und einer Spezifität von 83 % mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Das relative Risiko bei einer Gesamtpunktzahl von > 3 betrug 8,4 (3,8-18,7) ($p < 0,0001$).

Das von uns entwickelte Scoresystem ermöglicht anhand einfach zu bestimmender, postoperativer, klinischer und laborchemischer Parameter die Risikobeurteilung für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

6. Literaturverzeichnis

1. Allen-Mersh TG, Sprague DB, Mann CV, Turner MJ. Pelvic drainage after anterior resection of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1989 ; 32 : 223-226.
2. Alves A, Panis Y, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P (1999) : Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg* 189: 554-559
3. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P (2002): Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection : multivariate analysis of 707 patients . *World J Surg* 26: 499-502
4. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP: Carcinoma of the Colon: Detection and preoperative staging by CT. *Am J Radiol* 1988, 150: 301-306
5. Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) *Kolon-und Rektumchirurgie Kurs der DGVC 1999: Beckenpouch in der Karzinomchirurgie: Buhr HJ, Kroesen AJ:pp 75-80*
6. Berger C, de Muret A, Garaud P, Chapet S, Bourlier P, Reynaud-Bougnoux A, Dorval E, de Calan L, Hutten N, le Folch O, Calais G (1997) Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer : predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (TRCD) : prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 619-627
7. Bokey EL, Chapuis PH, Fung C, Hughes WJ, Koorey SG, Brewer D, Newland RC. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis Colon Rectum*. 1995 ; 38 : 480-486.
8. Bruce J, Krukowski ZH, Al Khairy G, Russel EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2001; 88: 1157-1168.
9. Bruch HP, Schwandner O, Keller R, Farke S, Schiedeck THK : *Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms. Chirurg* 2003: 74: 905-914
10. Bruch HP, Schwandner O: *Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms: Standard und totale mesorektale Eszision. In : Büchler M, Heald JR, Maurere CA (Hrsg):Das Konzept der TME (1998): pp: 104-111*
11. Bruns DH, Wolf AM: *Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt. Chirurg* 2002: 73 394-407
12. Büchler M.W.; Maurer C.A.. *Mesorektale Resektion beim Rektumkarzinom: Hypothese oder kontrollierter Benefit. In: Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) Kolon- und Rektumchirurgie Kurs der DGVC 1999; 58-63*

13. Burkitt DP: Possible relationships between bowel cancer and dietary habits. *Proc Roy Soc Med* 1971; 64: 964-965
14. Burnstein MJ: Dietary factors related to colorectal neoplasm. *Surg Clin N Am* 1993; 73: 13-29
15. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC (1998) : Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 78: 1346-1349
16. Chien Yuh Yeh, Chung Rong Changchien, Jeng-Yi Wang, Jinn-Shiun, Hong Hwa Chen, Jy-Ming Chiang, Reiping Tang. Pelvic Drainage and Other Riskfactors for Leakage After Elective Anterior Resection in Rectal Cancer Patients. A Prospective Study of 978 Patients. *Ann Surg* 2005. Vol 241: 9-13.
17. Cooper HS, Slemmer JR (1991) *Surgical Pathology of Carcinoma of the Colon and Rectum*. *Semin Oncol* 18: 367
18. Curley SA, Allison DC, Smith DE, Doberneck RC. Analysis and techniques and results in 347 consecutive colon anastomoses. *Am J Surg*. 1988; 155: 579-601.
19. De Cosse JJ, Wong RJ, Quan SHQ, Friedman NB, Sternberg SS (1989) Conservative treatment of distal rectal cancer by local excision. *Cancer* 63: 219-223
20. De Haas-Kock DFM, Baeten CGMI, Jager JJ, Langendijk LJ, Volvovics A, Arends JW: Prognostic significance of radical margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83: 781-785
21. Dehni N, Schlegel R, Cunningham C, Guignet M, Tiret E, Parc R : Influence of a de-functioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J-pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998, 85: 1114
22. Detry RJ, Kartheuser A, Delriviere L, Saba J, Kestens PJ. Use of circular stapler in 1000 consecutive colorectal anastomoses: experience of one surgical team. *Surgery*. 1995; 117: 140-145.
23. Douglass HO, Moertel CG, Mayer RJ: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294
24. EckmannC, Kujath P, Schiedeck TH, Shekarriz H, Bruch HP. Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis*. 2003.
25. Eickhoff A, Maar C, Birkner B, Riemann J.F.: Dickdarmkrebs in Deutschland. *Internist* 2003.44: 278-286

26. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis . Cell 1990; 61: 759-767
27. Fingerhut A, Elhadad A, Hag JM, Lacaine F, Flamant Y : Intraperitoneal colorectal anastomosis : Handsewn versus circular staples. Surgery 1994, 116 : 484-490
28. Fingerhut A, Msika S, Yahchouchi E, Merad F, Hay JM, Millat B. Neither pelvic nor abdominal drainage is needed after anastomosis in elective, uncomplicated, colorectal surgery. Ann Surg 2000; 231: 613-614.
29. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C: postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP-Protocol R-01. J Natl Cancer Inst 1988;80: 21-29
30. Flüe M, Rothenbüler JM, Helwig A, Beglinger C, Stalder GA, Harder F (1995): Sphinktererhaltende Chirurgie bei Tumoren des mittleren und distalen Rektum: Methoden, Indikation und Grenzen. Schweiz Med Wochenschr 125: 278-294
31. Foster ME. To drain or not after colorectal surgery. Ann R Coll Surg Engl. 1988; 70: 119.
32. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B (2001) Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 427-434
33. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Paul O: Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer. A 19-year prospective study in men. Lancet 1985; 1: 307-309
34. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free intervall in surgically treated rectal carcinoma. N Eng J Med 1985; 312: 1465-1472
35. Glaser F, Friedl P, Ditfurth B (1990): Influence of endorectal ultrasound on surgical treatment of rectal carcinoma. EUR J Surg 16: 304
36. Gögler H, Farke St.: Therapiestrategien bei Anastomoseninsuffizienz im Beckenbereich. Was und wann tun? In: Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) Kolon-und Rektumchirurgie Kurs der DGVC 1999; pp 98-99
37. Graham RA, Garnsey L, Jessup JM (1990): Local Excision of rectal carcinoma. Am J Surg 160: 306-312
38. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, Page DL (2002) AJCC Cancer Staging Manual. TNM Classification of Malignant Tumours. 6. Edition, Springer, New York.

39. Grund KE, Lange V: Stellenwert der flexiblen Endoskopie in der Chirurgie. *Cirurg* 2000;71: 1307-1326
40. Haensch W, Slisow W: Prognostische Faktoren des Rektumkarzinoms. In: Büchler M, Heald JR, Maurere CA (Hrsg):*Das Konzept der TME* (1998): 43-52
41. Hallböök O, Nyström P, Sjödahl R: Physiologic characteristics of straight and colonic J-pouch anastomoses after rectal excision for cancer. *Dis Colon Rectum* 1997, 40: 332
42. Hallböök O, Pahlman L, Krog M, Wexner SD, Sjödahl R: Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg* 1996; 224: 58-65
43. Hallböök O, Sjödahl R: Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 1996; 83: 60-62
44. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH: The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616
45. Heald RJ, Leicester RJ. The low stapled anastomosis. *Br J Surg* 1981; 68: 333-7.
46. Herzog U: Epidemiologie und Pathogenese des Rektumkarzinoms. In: Büchler M, Heald JR, Maurere CA (Hrsg):*Das Konzept der TME* (1998): pp 8-16
47. Heys SD, O`Hanrahan TJ, Brittenden J, Eremin O : Colorectal Cancer in young patients : A review of literature. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 225-231
48. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K: Lymphnode metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justificant of TME. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 584-588
49. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F : Prospective randomized controlled study of clinical function and anorectal physiology after low anteriore resection: Comparison of straight and colonic J pouch anastomoses. *Br J Surg* 1996; 83: 978-980
50. Hohenberger W, Schmidt O, Meyer Th: Anastomosentechniken am Rektum. In: Büchler M, Heald JR, Maurere CA (Hrsg):*Das Konzept der TME* (1998): pp: 164-175
51. Jarvinen HJ, Laukonen P: Sphincter saving surgery for rectal carcinoma. *Ann Chir Gynaecol* 1991; 80: 14-18
52. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, Mortensen J, Moller-Nielsen C, Hanberg-Sorensen F, Hokland M. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 513-6.
53. Joo J, Latulippe J, Alabaz O, Weiss E: Long-term functional evaluation of straight coloanal anastomosis and colon J-pouch. *Dis Colon Rectum* 1998, 41 : 740

54. Joyce WP, Dolan J, Hyland J: The mesorectum : re-appraisal of its morphology and its unique importance in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 235
55. Kapitejin E, Marijnen C, Nagtegaal I, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. For the Dutch Colorectal Cancer Group (2001) Preoperative Radiotherapy combined with total mesorectal Excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345: 638-646.
56. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1994; 81: 1224-1226.
57. Kessler H, Hermanek J, Wieselt H: Operative mortality in carcinoma of the rectum. *Int J Colorect Dis* 1993, 8: 158-166
58. Kinzler KW, Vogelstein B: Gatekeepers and Caretakers . *Nature* 1997: 386: 761
59. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wiand HS, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, Twito DI, Morton RF, Veeder MH, Witzig TE, Cha S, Vidyarthi SC: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1991; 324: 709-715
60. Kune S, Kune GA, Watson LF: Case-control study of dietary etiological factors. The Melbourne Colorectal Cancer Study. *Nutr. Cancer* 1987; 9: 21-42
61. Lavery IC. Colonic fistula. *Surg Clin North Am* 1996; 5; 1183-1190
62. Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg.* 2000; 179: 92-96.
63. Lehnert T, Kadmon M, Herfarth C: Hereditäres kolorektales Karzinom- Ansatz zur präventiven Chirurgie. In: Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) *Kolon-und Rektumchirurgie Kurs der DGVC* 1999: 19-25
64. Liersch T, Langer C, Ghadimi B.M., Becker H: Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 2005;76: 309-334
65. MacRae H, McLeod R: Handsewn vs. Stapled anastomoses in colon and rectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 180
66. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Kraanenbarg EK, Leer JW. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 817-825.

67. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Geibetaler S, Dralle H, Saeger HD, Wolff S, Nestler G, Pross M, Gastinger I, Lippert H. Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002 ; 45 :1164-1171.
68. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1150-1154.
69. Mealy K, Burke P, Hyland J. Anterior resection without a defunctioning colostomy: questions of safety. *Br J Surg*. 1992; 79: 305-307.
70. Merad F, Hay JM, Fingerhut A, Yahchouchi E, Laborde Y, Pelissier E, Msika S, Flamant Y. Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. *French Association for Surgical Research. Surgery*. 1999; 125: 529-535.
71. Meyenberger C, Wildi S, Külling D, Bertschinger P, Zala GF, Klotz HP, Krestin GP: Tumorstaging und Nachsorge des rektosigmoidalen Karzinoms: Die koloskopische Endosonographie im Vergleich mit der CT, MRT und endorektalen MRT. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 1996; 85: 622-631
72. Mileski WJ, Joehl RJ, Rege RV, Nahrwold DL (1988): Treatment of anastomotic leakage following low anterior colon resection. *Arch Surg* 123; 968-971
73. Mödder U, Cohnen M: Radiologische Diagnostik des kolorektalen Karzinoms. In: Büchler M, Heald JR, Maurere CA (Hrsg): *Das Konzept der TME* (1998): pp: 54-72
74. Mohiuddin M, Ahmad NR, Marks G (1993) A selective approach to adjunctive therapy for cancer of the rectum. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 27: 765-772
75. Mynster T, Nielsen HJ. The impact of Storage Time of Transfused Blood on Postoperative Infectious Complications in Rectal Cancer Surgery. *Scand J Gastroenterol* 2000; 2: 212-217.
76. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC, et al. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88, 400-404.
77. Pakkastie T, Luukkoneu P, Järvinen H: Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Eur J Surg* 1994; 160: 293
78. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: *Cancer Stastics*, 1997
79. Peeters KCM, Tollenaar RAEM, Marijnen CAM, Klein Kranenbarg E. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg*. 2005; 92:211-216.

80. Pegios W, Vogl TJ, Hünerbein M, Mack MG, Hintze R, Adler A, Söllner O, Lobeck H, Wust P, Schlag P, Felix R: Hochauflösende MRT mittels Endorektalspule- Ergebnisse bei Tumoren des Rektums. *Fortschr Röntgenstr* 1996;164: 132-140
81. Pickleman J, Watson W, Cunningham J, Fisher SG, Gamelli R (1999): The failed gastrointestinal anastomosis: an inevitable catastrophe? *J Am Coll Surg* 188: 473-482
82. Reifferscheid M, Kupczyk D (1983) Pathogenese und Verhütung der Nahtinsuffizienz bei der tiefen kolorektalen Anastomose. In: Reifferscheid M (Hrsg) *Rektumkarzinom*, Springer, Heidelberg, S 91-94
83. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G: Staging of rectal carcinoma: Prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 1989; 170: 319-322
84. Rödel C, Grabenbauer GG, Schick C, Papadopoulos T, Hohenberger W, Sauer R. (2000) Preoperative radiation with concurrent 5-FU for locally advanced T4-primary rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 176: 161-167
85. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J surg.* 1998; 85: 355-358
86. Safi F, Beger HG : Morbidität und Letalität der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms. *Chirurg* 1994, 65: 127-131
87. Sagar PM, Couse N, Kerin M, May J, MacFie J. Randomized trial of drainage of colorectal anastomosis. *Br J Surg* 1993; 80: 769-771.
88. Sagar PM, Hartley MN, Macfie J, Mancey-Jones B, Sedman P, May J. Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection. *Dis Colon Rectum.* 1995 ; 38 : 254-258.
89. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2004 351; 1731-1740.
90. Schackert HK (1998): Molekularbiologie des kolorektalen Karzinoms: Konsequenzen für Diagnostik und Genterapie. In: Büchler W, Heald RJ, Maurer CA (Hrsg) *Das Konzept der totalen Mesorektalen Exzision*. Basel, Karger, 1998, pp 17-26
91. Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R, Gross M, Günther B. Kolonkarzinome. In: Heiss MM (Hrsg) *Manual Tumorzentrum München* 2001: 215-243
92. Schardey HM, Joosten U, Finke U, Schauer R, Staubach KH, Exner H, Schildberg FW (1997): Kostensenkung durch Dekontamination zur Prävention der Nahtinsuffizienz nach Gastrektomie. *Chirurg* 68: 416

93. Scharling ES, Wolfram NT, Bechthold RE: CT evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Roentgenol* 1996; 31: 142-153
94. Schlag PM, Kleinau H, Liebeskind U, Zaiac M (1993) : Endoluminal and intraoperative Ultrasound. *Onkologie* 16: 425
95. Schlag PM, Slisow W: Operatives Konzept beim Rektumkarzinom. *Onkologie* 1995: 1: 18-22
96. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W (2003). Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol* 29: 239-243
97. Schnall MD, Furth EE, Rosato EE, Kressel HY: Rectal tumor stage: Correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 1994; 190: 709-714
98. Schumpelick V, Braun J : Die intersphinktere Rektumresektion mit radikaler Mesorektumexzision und koloanaler Anastomose. *Chirurg* 1996, 67: 110
99. Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ: TME and local recurrence: a study of tumor spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82: 1031-1033
100. Seow-Choen F, Goh HS: Prospective randomized trial compared colonic J pouch-anal anastomoses and straight coloanal reconstruction. *Br J Surg* 1995; 82: 608-610
101. Siebeck M, Aust D, Gross M, Lau-Werner U, Lersch Ch, Ruppert R, Sackmann M, Schalhorn A, Schmidbauer St, Wilkowski R, Zimmermann F: Rektumkarzinome. In: Heiss MM (Hrsg) *Manual Tumorzentrum* 2001. 244-265.
102. Smith JAE, King PM, Lane RHS, Thompson MR. Evidence of the effect of specialization on the management, surgical outcome and survival form colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003
103. Soeters PB, de Zoete JP, Dejong CH, Williams NS, Baeten CG (2002) : Colorectal surgery and anastomotic leakage. *Dig Surg* 19: 150-155
104. Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jorgensen P (1999): Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 86; 927-931
105. Tang R, Chen HH, Wang YL, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC, Chiang JM, Wang YI. Riskfactors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2809 consecutive patients. *Ann surg.* 2001; 234: 181-189.

106. Tartter PI. Blood transfusion and infectious complications following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 789-92.
107. Thoeni RF: Colorectal Cancer: Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 457-485
108. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Meera-Khan P (1996): Cancer Risk in Families with HNPCC Diagnosed by Mutation Analysis. *Gastroenterology* 110: 1020-1027
109. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a view of 1014 patients. *J Am Coll Surg.* 1997; 185: 105-113.
110. Vogelsang H, Holinski-Feder E, Gross M, Keller G, Keller M, Kopp R, Lohse P, Müller-Koch Y, Neutzling A: Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltrakts. In: Heiss MM (Hrsg) *Manual Tumorzentrum München* 2001: 10-23
111. Wannemacher MF, Eble MJ: The role of radiotherapy in the multimodality treatment of rectal carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl (Kongressbericht 1994)*
112. Welch JP, Welch CE (1993): Cancer of the rectum: Where are we? Where are we going? *Arch Surg* 128:697-702
113. Wiggers T, Arends JW, Volovics A: Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988;34: 33-41
114. Willis S, Stumpf M: Insuffizienzen nach Eingriffen am unteren Gastrointestinaltrakt. *Chirurg* 2004; 75; 1071-1078.
115. Zagoria RJ, Wolfman NT: Magnetic resonance imaging of colorectal cancer. *Semin Roentgenol* 1996; 31:162-165
116. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg.* 1998; 227: 800-811
117. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, Balfe DM, Megibow AJ, Francis IR, Moss AA, Heiken JP, Tempany CM, Aisen AM, Weinreb JC, Gatsonis C, Mc Neil BJ: CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 1996; 200: 443-451
118. Zirngibl H, Schmidt J: Konzepte zur Erkennung und Sicherung von Anastomoseninsuffizienzen des Gastrointestinaltrakts. *Zentralbl Chir* 1997; 22: 20-24

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Patrick Ziehen
Anschrift	Schleiermacherweg 9 81735 München
Geburtsdatum	09.08.1975
Geburtsort	München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Vater: Dr. med. Thomas Ziehen Chefarzt Abt. Chirurgie/Unfallchirurgie Bethesda Krankenhaus Stuttgart Mutter: Madeleine Bon-Ziehen Journalistin

Schulbildung

1982 – 1986	Grundschule Karl-Marx-Ring, München
1986 – 1995	Nymphenburger Gymnasium, München Abschluss Abitur 1995
1995 – 1996	Sprachstudium in U. S. A. (San Diego und Boston)

Ausbildung

06/1996 – 08/1997 seit 05/ 1998	Zivildienst am Klinikum Rechts der Isar Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians- Universität München
------------------------------------	---

Famulaturen

I. Medizinische Klinik TU München (Kardiologie)
II. Medizinische Klinik TU München
(Gastroenterologie)
Plastische Chirurgie (Städt. KH Bogenhausen)
Dermatologische Praxis PD Dr. Mayerhausen

Praktisches Jahr

1. Tertial: I. Med. Klinik (Kardiologie)
2. Tertial: Chirurgische Klinik des Klinikum Innenstadt
3. Tertial: Gynäkologie Städt. KH Neuperlach

Doktorarbeit

chirurgisch-onkologisches Labor der TU München
Thema: Entwicklung eines Scoresystems zur Risiko-
abschätzung einer Anastomoseninsuffizienz nach an-
terioren Rektumresektionen

8. Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. J. R. Siewert, Direktor der chirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München, danke ich für die Überlassung des Themas. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. H. Nekarda und Herrn PD Dr. med. R. Rosenberg für die tatkräftige Unterstützung und Beratung während der Durchführung der Arbeit. Vielmals danken möchte ich auch Frau Marthen für Ihre vortreffliche Assistenz.

Für die konstruktive Anleitung bei der statistischen Auswertung der gesammelten Daten danke ich Herrn Prof. Dr. med. K. Ulm und Frau S. Eberle vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München.

Besonders herzlich bedanke ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern und Schwestern, die stets mit Rat und Tat an meiner Seite standen.

Aufnahmestatus

Gewicht _____ kg
Körpergröße _____ cm
Mobilität _____
0 keine Angabe 1 gut 2 mittel 3 schlecht
pathologische Laborwerte 0 nein 1 ja

ASA _____
RR _____
HF _____

Freitext, welche:

ASA-Risikogruppen

ASA 1 keine organische Erkrankung od. Störung d. Allgemeinbefindens
ASA 2 leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
ASA 3 schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungsminderung
ASA 4 lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung
ASA 5 moribunder Patient, der mit oder ohne OP 24 Std. voraussichtlich nicht überleben wird

Abdominelle Voroperationen: VOR_OP

0 Nein 1 Ja

Freitext:

Lokalisation des Tumors / der Erkrankung:

Loka1: Loka2: Multizentrisch: 0 Nein; 1 Ja

- | | | | |
|---|------------|----|-------------------|
| 1 | Appendix | 8 | Sigma |
| 2 | Coecum | 9 | Proximales Rektum |
| 3 | Ascendens | 10 | Mittleres Rektum |
| 4 | Re. Flexur | 11 | Distales Rektum |
| 5 | Tranversum | 12 | Analkanal |
| 6 | Li. Flexur | 13 | Rektosigmoid |
| 7 | Descendens | | |

Primäroperation:

1 Hauseigen 2 Auswärts (3 Uni, 4 Maximal-, 5 Schwerpunkt-, 6 Regelversorgung)

Operateur:

0 unbekannt 1 Chef 2 KonsiliarOA 3 FunktionsOA 4 Assistent

OP1: **OP2 (Zusatz / Folge-OP):** (1 synchrones CA, 2 Nach-OP, 3 metachron<3Mo)

- | | |
|--|---|
| 1 Abd.-perineale Rektumamputation mit Kolostoma | 11 Erweiterte Hemikolektomie rechts |
| 2 Abd.-peranale Resektion mit kolo-analer Anastomose | 12 Subtotale Kolektomie (Coecorektostomie) |
| 3 Posteriore Rektumresektion (OP n. Mason) | 13 Totale Kolektomie (Ileorektostomie) |
| 4 Tiefe ant. Rektumresektion (Anastomose unter 6 cm) | 14 Proktokolektomie mit Ileostoma (evtl. Pouch) |
| 5 Ant. Rektumresektion (Anastomose über 6 cm) | 15 OP n. Hartmann (Endständiges Kolostoma) |
| 6 Radikale (erweiterte) Sigmaresektion | 16 Transanale lokale Exzision (Vollwand) |
| 7 Hemikolektomie links | 17 Segmentresektion ohne Lymphadenektomie |
| 8 Erweiterte Hemikolektomie links (Ascendorektostomie) | 18 Standardsigmaresektion |
| 9 Transversumresektion | 19 Ileozökalresektion |
| 10 Hemikolektomie rechts | |

Anastomosentechnik:	0 Keine 1 Handnaht (1.1 Einzelknopf, 1.2 fortlaufend) 2 Stapler
Rekonstruktion:	0 Keine 1 END-END 2 END-SEIT (2.5=peranal) 3 Pouch- (supraanale Technik) 4 Pouch- (peranale Technik)
Anus: Anastomosenprotektion	0 Kein 1 Transversum 2 Coecalfistel 3 Stelznerrohr 4 Ileostoma 5 Sigmastoma

Multiviszzerale Resektion: 0 Nein 1 Ja, Freitext

Freitext:

Anastomosensuffizienz: 0 nein 1 ja

Erster Verdacht der Insuffizienz, festgestellt durch:	Pflegepersonal	am _____ Tag (p. OP)
	Klinisch (Arzt)	am _____ Tag (p. OP)
	Gesicherter Nachweis	am _____ Tag (p. OP)

Typ	<p>1 radiologisch/endoskopisch</p> <p>2 klinisch stumme (gedeckte) Stuhlfistel</p> <p>3 Stuhlfistel via Drainage</p> <p>4 Abszess (neben der Anastomose)</p> <p>8 Pelviperitonitis</p>
Diagnostik	<p>1 keine radiologische Diagnostik</p> <p>2 Kolon KE</p> <p>3 CT mit/ohne diagnost. Punktion</p> <p>4 CT mit Drainage</p> <p>5 Endoskopie</p> <p>6 Abdomen leer „freie Luft“</p> <p>7 Sonographie</p> <p>8 andere</p> <p>Freitext:</p> <hr/> <hr/>

Vorgehen	<p>1 rein konservativ</p> <p>2 kein Re-OP, nur Drainage via CT</p> <p>3 Re-OP m. Übernähung, ohne AP-Anlage</p> <p>4 Re-OP m. Übernähung, mit AP-Anlage</p> <p>5 Re-OP + neuer Anastomose, ohne AP-Anlage</p> <p>6 Re-OP + neuer Anastomose, mit AP-Anlage</p> <p>7 nur AP-Anlage</p> <p>8 rein konservativ, via liegende Drainage</p> <p>9 Hartmann-OP 10 Miles-OP 11 Fibrinklebung</p> <p>12 Rektoskopie 13 andere</p> <p>Freitext:</p> <hr/>
-----------------	---

Diagnostisches „Work Up“ im Verlauf	Anzahl
	<p>1.1 CT ohne Punktion/Pigtail</p> <p>1.2 CT mit Punktion/Pigtail</p> <p>2 Kolon KE</p> <p>3 Pigtail-Drainage</p> <p>4 OBS</p> <p>5 Fibrinklebung</p> <p>6 Rektoskopie</p> <p>7 andere</p> <p>Freitext:</p> <hr/>
Intensivzeit	<p>nach Primäroperation _____</p> <p>nach Re-OP _____</p>

Weitere operative Komplikationen nach Ersteingriff : 0 Nein 1 Ja			
Ileus mechanisch	Ileus paralytisch	Blasenfistel	Dünndarmfistel
Vaginale Fistel	Intraabd. Abszeß	Sakraler Abszeß	Sekundär-Bauch
Sekundär-Perineum	Platzbauch	Nachblutung	Blasenparese
Dysästhesien (perineal)	AP-Einheilung	Andere	

Freitext: _____

Intraoperative Komplikation nach Ersteingriff: 0 Nein 1 Ja, nach Schlüssel	
1 Nachresektion wegen Ischämie	5 Verletzung von Harnblase
2 Nachresektion wegen Tumor	6 Verletzung von Ureter
3 Nachresektion wegen Staplerversagen	7 Verletzung der Milz / Splenktomie
4 Blutung mit Gefäßverletzung	8 sonstiges

Freitext: _____

Allgemeine Komplikationen: 0 Nein 1 Ja			
1 Kardial	2 Pulmonal	3 Apoplex	4 Harnwege
5 Thrombo/Embolie	6 Angiologisch	7 Leber	8 Andere

Freitext: _____

Weitere operative Komplikationen nach Re-OP : 0 Nein 1 Ja			
Ileus mechanisch	Ileus paralytisch	Blasenfistel	Dünndarmfistel
Vaginale Fistel	Intraabd. Abszeß	Sakraler Abszeß	Sekundär-Bauch
Sekundär-Perineum	Platzbauch	Nachblutung	Blasenparese
Dysästhesien (perineal)	AP-Einheilung	Andere	

Freitext: _____

Intraoperative Komplikation nach Re-OP: 0 Nein 1 Ja, nach Schlüssel	
1 Nachresektion wegen Ischämie	5 Verletzung von Harnblase
2 Nachresektion wegen Tumor	6 Verletzung von Ureter
3 Nachresektion wegen Staplerversagen	7 Verletzung der Milz / Splenktomie
4 Blutung mit Gefäßverletzung	8 sonstiges

Freitext: _____

Krankheitsverlauf post OP

Tag post OP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Leukozyten														
CRP														
Hb														

GOT														
GT														
Bili														
AP														
Laktat														
BE														
CK														
Krea														

Temperatur														
RR														
HF														

Magensaft / ml														
Drainage 1 / ml														
Sekretqualität *														
Drainage 2 / ml														
Sekretqualität *														
Urinmenge/ml														
Sekret peranal */ 1. Stuhlgang														

* 1 serös 2 mit Blut 3 mit Stuhl

