

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Chirurgie  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

Der prädiktive Wert der „Cumulative Illness Rating Scale“ für  
Komplikationen in der hepatobiliären Chirurgie  
Retrospektive Analyse am eigenen Patientenkollektiv 2012-2016

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Lasse Möllers  
aus Wermelskirchen

Frankfurt am Main, 2020

Dekan/in:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent/in:	Prof. Dr. Andreas Anton Schnitzbauer
Korreferent/in:	Prof. Dr. Dr. Kai-Dieter Zacharowski
ggf. 2. Korreferent/in:	
Tag der mündlichen Prüfung:	15.06.2020

# **I. Inhaltsverzeichnis**

<b>I. INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>II. ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>5</b>
<b>III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>IV. TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1. Erkrankungen der Leber</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2. Komplikationen</b> .....	<b>12</b>
1.2.1 Komplikationen in der Leberchirurgie.....	12
1.2.2 Komplikationen beim multimorbiden Menschen .....	15
<b>1.3 Risikomanagement in der modernen Medizin</b> .....	<b>17</b>
1.3.1 Potentielle Maßnahmen zur Verminderung perioperativer Komplikationen.....	18
1.3.2 Präoperative Identifizierung von Risikopatienten .....	19
1.3.3 Multidimensional Prognostic Index – eine vergleichbare Methode .....	20
1.3.4 Cumulative Illness Rating Scale .....	21
<b>1.4 Zielsetzung</b> .....	<b>24</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>25</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1 Demographische und operative Angaben</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2 Prozentuale Verteilung der Vorerkrankungen nach Schweregrad</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3 Komplikationen ≥IIIb anhand der Dindo Klassifikation</b> .....	<b>31</b>
3.3.1 Mann-Whitney-U-Test .....	31
3.3.2 Receiver-Operating-Characteristic.....	34
3.3.3 Binär logistische Regression .....	37
<b>3.4 Mortalität</b> .....	<b>39</b>
3.4.1 Mann-Whitney-U-Test .....	39
3.4.2 Receiver-Operating-Characteristic.....	43
3.4.3 Binär logistische Regression .....	45
<b>3.5 Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> .....	<b>48</b>
3.5.1 Mann-Whitney-U-Test .....	48
3.5.2 Receiver-Operating-Characteristic.....	51
3.5.3 Binär logistische Regression .....	53

<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>56</b>
4.1 Diskussion der Hauptergebnisse .....	56
4.2 Diskussion der Methoden.....	57
4.3 Diskussion der Ergebnisse.....	62
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>71</b>
<b>6. SUMMARY</b> .....	<b>73</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>74</b>
<b>8. DANKSAGUNG</b> .....	<b>78</b>
<b>9. LEBENSLAUF</b> .....	<b>79</b>
<b>10. SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>81</b>

## **II. Abkürzungen**

CCI	Charlson Comorbidity Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
WHO	World Health Organization
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
PHLV	Posthepatektomie Leberversagen
VT	Venöse Thrombosen
CPAP	Continious Positive Airway Pressure
MPI	Multidimensional Prognostic Index
Resp.System	Respiratorisches System (CIRS-Kategorie)
Auge+HNO	Augen, Ohren, Nase, Larynx (CIRS-Kategorie)
ObererGIT	Oberer Gastrointestinaltrakt (CIRS-Kategorie)
UntererGIT	Unterer Gastrointestinaltrakt (CIRS-Kategorie)
Leber	Leber und Gallengangssystem (CIRS-Kategorie)
Restl.Uro	Restlicher Urogenitaltrakt (CIRS-Kategorie)
BuH	Bewegungsapparat und Haut (CIRS-Kategorie)
Neuro	Neurologisches System (CIRS-Kategorie)
Endokrinium	Endokrinium und Stoffwechsel (CIRS-Kategorie)
Psych	Psychatrische Erkrankungen/Verhaltensstörungen (CIRS-Kategorie)
ANQ	Nationaler Verein für Qualitätsentwicklung in Spitälern und Kliniken
ROC	Reciever Operating Characteristic
AUC	Area under the curve
OR	Odds Ratio
95%CI	95%-Konfidenzintervall
Sig.	Signifikanz
ADL	Activities of daily living

### **III. Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: „Elemente der OP-Sicherheits-Checkliste“<sup>42</sup>
- Abbildung 2: „Überlebenskurven von älteren Patienten (n=36) in 3 MPI-Risikogruppen für die 2 Jahresmortalität“<sup>3</sup>
- Abbildung 3: ROC-Kurven; Gruppenvariable: Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation; positiver Zustand: Ja
- Abbildung 4: ROC-Kurven; Gruppenvariable: 90-Tages-Mortalität; positiver Zustand: Ja
- Abbildung 5: ROC-Kurven; Gruppenvariable: Dauer des Krankenhausaufenthaltes  $\geq$ 13 Tage; positiver Zustand: Ja

## **IV. Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: „Vollstationäre Patienten und Patientinnen der Krankenhäuser 2016“<sup>20</sup>
- Tabelle 2: „Indikatoren für einen komplikationshaltigen postoperativen Verlauf in Abhängigkeit von Gegenwart und Schwere einer biliären Leckage“<sup>33</sup>
- Tabelle 3: „Manual CIRS, Übersetzung des ANQ, Version 10/2013“<sup>48</sup>; Abkürzungen zum weiteren Gebrauch
- Tabelle 4: Alter der Patienten, Dauer der Operation
- Tabelle 5: Prozentuale Häufigkeiten der Schweregrade innerhalb der CIRS-Kategorien
- Tabelle 6: Absolute und Prozentuale Besetzung der Risikoklassen
- Tabelle 7: Mann-Whitney-U Test; Gruppenvariable: Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation
- Tabelle 8: Mittlere Ränge; Gruppenvariable: Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation
- Tabelle 9: Fläche unter der Kurve; Gruppenvariable: Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation
- Tabelle 10: binär logistische Regression (vorwärts Wald): Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation; ausgeschlossene Variablen: Herz2, Hypertonie2, Gefäße2, Resp.System2, ObererGIT2, Niere2, Neuro2, Risikoklasse
- Tabelle 11: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (vorwärts Wald)

- Tabelle 12: Klassifizierungstabelle binär logistische Regression (vorwärts Wald):  
Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation, Nullmodell +  
Schritt 3
- Tabelle 13: Modellzusammenfassung logistische Regression (vorwärts Wald):  
Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation
- Tabelle 14: Mann Whitney-U Test; Gruppenvariable: 90-Tages-Mortalität
- Tabelle 15: Mittlere Ränge; Gruppenvariable: 90-Tages-Mortalität
- Tabelle 16: Fläche unter der Kurve, Gruppenvariable: 90-Tages-Mortalität
- Tabelle 17: binär logistische Regression (vorwärts Wald); Mortalität;  
ausgeschlossene Variablen: Risikoklasse, Risikoklasse2, Leber2,  
Neuro2, Endocrine2, OtherGU2
- Tabelle 18: Omnibustest der Modellkoeffizienten (vorwärts Wald)
- Tabelle 19: Modellzusammenfassung logistische Regression (vorwärts Wald),  
Mortalität
- Tabelle 20: Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Tabelle 21: Mann Whitney-U Test; Gruppenvariable: Krankenhausaufenthalt  
 $\geq$ 13 Tage
- Tabelle 22: Mittlere Ränge; Gruppenvariable: Krankenhausaufenthalt  $\geq$ 13 Tage
- Tabelle 23: Fläche unter der Kurve; Gruppenvariable: Krankenhausaufenthalt  
 $\geq$ 13 Tage



- Tabelle 24: binär logistische Regression (rückwärts Wald);  
Krankenhausaufenthalt  $\geq 13$  Tage; ausgeschlossene Variablen: Herz2,  
Gefäße2, Leber2, Niere2, Neuro2, Endokrinium2, Risikoklasse
- Tabelle 25: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (rückwärts Wald), Schritt 1  
und 7
- Tabelle 26: Modellzusammenfassung logistische Regression (rückwärts Wald),  
Krankenhausaufenthalt  $\geq 13$  Tage
- Tabelle 27: Klassifizierungstabelle binär logistische Regression (rückwärts  
Wald), Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Nullmodell + Schritt 7

## **1. Einleitung**

Weltweit werden jährlich 230 Millionen Operationen durchgeführt. Die meisten davon verlaufen ohne hochgradige Komplikationen. Risiko-Operationen sind für 80% aller Todesfälle verantwortlich, obwohl sie nur 12,5% der Eingriffe ausmachen.<sup>1</sup>

Woran man das Patientenkollektiv mit erhöhter Morbidität und Mortalität erkennen kann, ist seit längerem Gegenstand der Forschung.<sup>2-7</sup>

Mittlerweile gibt es Studien, die eine Anwendbarkeit von Verfahren wie dem Charlson Comorbidity Index (CCI) oder der American Society of Anesthesiologist-Klassifikation (ASA-Klassifikation) für geeignet befinden.<sup>8-10</sup>

Eine Übertragbarkeit auf andere Operationsgebiete ist jedoch zumindest fraglich. Die „Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)“ bietet hierbei eines der detailliertesten organbasierten Systeme zur vollständigen Erfassung des Gesundheitszustandes insbesondere von älteren Patienten\*.<sup>4,5,11-13</sup>

Von geschätzten 230 Millionen Operationen weltweit finden etwa 4,8% im hepatobiliären Bereich statt. Gleichzeitig sind sie nach wie vor mit einem relativ hohen Mortalitätsrisiko von etwa 5% verknüpft.<sup>14,15</sup> Zudem werden bei vielen Patienten postoperativ funktionelle Einschränkungen und verschlechterte Langzeitprognosen beobachtet.<sup>16</sup>

In den kommenden Jahren wird sich die Gruppe der Patienten höheren Alters vergrößern. Gemäß den Prognosen des Bundesinstitutes für Bevölkerungsentwicklung dürfte dies dazu führen, dass auch die Anzahl der durchgeführten Operationen in Deutschland steigt. Die Anzahl der über 65-jährigen wird bis 2040 von 27% auf 44% der Gesamtbevölkerung zunehmen. Dieses Phänomen ist international zu beobachten. Besagte Entwicklung wird in Verbindung mit altersbedingten Begleiterkrankungen zu einem Anstieg von

---

\* Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

Risikooperationen führen. Es fehlen jedoch gerade für diese Risikogruppe die nötigen Daten zur Erkennung und Prävention.<sup>6,17</sup>

## 1.1. Erkrankungen der Leber

Bei rund 25% aller Erwachsenen in Deutschland lassen sich erhöhte Leberwerte feststellen.<sup>18</sup> Im Jahr 2016 wurden deutschlandweit 89.531 Menschen aufgrund einer Lebererkrankung stationär behandelt. Anhand der von der World Health Organization (WHO) publizierten „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)“ lassen sich diese Patienten in sechs Kategorien unterteilen. Hinzu kommen über 292.000 weitere Patienten, die 2016 wegen einer Erkrankung der Gallenblase oder der Gallenwege (K80-84) stationär aufgenommen wurden (s.Tab.1).<sup>19</sup>

In Deutschland sterben jährlich etwa 15.000 Menschen an den Folgen einer Erkrankung der Leber.<sup>20,21</sup>

Lfd. Nr.	Pos.-Nr. der ICD-10 / Hauptdiagnose	Insgesamt
956	<b>Krankheiten der Leber (K70-71)</b>	89.531
957	▪ K70 - Alkoholische Leberkrankheit	38.707
958	▪ K71 - Toxische Leberkrankheit	5.824
959	▪ K72 - Leberversagen, andernorts nicht klassi. Krankheiten	4.299
960	▪ K73 - Chronische Hepatitis, andernorts nicht klassifiziert	196
961	▪ K74 - Fibrose und Zirrhose der Leber	23.163
962	▪ K75 - Sonstige entzündliche Leberkrankheiten	7.987
963	▪ K76 - Sonstige Krankheiten der Leber	9.355
964	▪ K77 - Leberkrankheiten bei andernorts klassifiziert	-
965	<b>Krankheiten der Gallenwege, der Gallenblase und des Pankreas (K80-87)</b>	367.726
966	▪ K80 - Cholelithiasis	234.546
967	▪ K81 - Cholezystitis	17.513
968	▪ K82 - Sonstige Krankheiten der Gallenblase	3.493
969	▪ K83 - Sonstige Krankheiten der Gallenwege	36.584
970	▪ K85 - Akute Pankreatitis	56.149
971	▪ K86 - Sonstige Krankheiten des Pankreas	19.441
972	▪ K87 - Krankheiten der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas bei andernorts klassifizierten Krankheiten	-

**Tabelle 1: Vollstationäre Patienten und Patientinnen der Krankenhäuser 2016<sup>20</sup>**

## **1.2. Komplikationen**

### **1.2.1 Komplikationen in der Leberchirurgie**

Die Liste möglicher Komplikationen in der Leberchirurgie ist lang. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit einer großen Varianz von 1-40% angegeben. Die Anwendung verbesserter Operationsverfahren und moderner Technik führte zu einer deutlichen Verringerung der Gesamtkomplikationsrate.<sup>22</sup>

Ausschlaggebend für die Entstehung von Komplikationen ist, neben der Größe und der Art des Eingriffes, vor allem auch das Vorliegen bzw. das Ausmaß eines vorbestehenden Leberschadens.<sup>23</sup> Während früher vor allem die intraoperativen Komplikationen im Mittelpunkt standen liegt der Fokus heute auf den Postoperativen.<sup>24</sup> Die häufigsten sind aktuell das Posthepatektomie Leberversagen (PHLV), intra- und postoperative Blutungen, Galleleckagen und Leberabszesse.<sup>15</sup>

#### **Leberversagen**

Das Posthepatektomie-Leberversagen ist eine regelmäßig auftretende und gravierende Komplikation in der Leberchirurgie. Abhängig vom Ausmaß der Resektion liegt die Mortalität zwischen 2 und 10%.<sup>23,25</sup> Im Rahmen von Leberteilresektionen aufgrund von perihiliären Cholangiokarzinomen mit einer Mortalität von bis zu 18% sind 4 von 5 Todesfälle auf ein postoperatives Leberversagen zurückzuführen.<sup>26</sup> Insgesamt ist die Restfunktion der Leber von vielen Faktoren wie beispielsweise dem Verfettungsgrad und der Cholestase abhängig.<sup>27</sup> Bei einer nicht vorgeschädigten Leber genügen etwa 20-25% verbliebenes Lebergewebe um eine ausreichende Funktion zu gewährleisten. Dazu ist eine suffiziente Versorgung sowie ausreichend biliärer Abfluss vonnöten.<sup>25</sup>

Das Risiko wird primär durch den Ausgangszustand der Leber beeinflusst. Negativ wirken sich, neben hepatischen Vorerkrankungen, auch vorangegangene Maßnahmen wie Chemotherapien oder bereits erfolgte Leberresektionen aus. Zur Prävention sollte die Masse des verbleibenden Lebergewebes und dessen zu erwartende Funktion berechnet werden. Dazu kann die funktionelle Kapazität präoperativ durch eine zweidimensionale Computer- oder Magnetresonanztomographie ermittelt werden. Intraoperativ empfiehlt es sich zur

Minimierung des Leberschadens das „Pringle-Manöver“ (Unterbindung des portalvenösen Zustromes) nicht kontinuierlich durchzuführen. Durch intermittierendes Ausklemmen oder eine ischämische Präkonditionierung ist ein verbessertes Outcome möglich.<sup>23,25</sup>

### **Hämorrhagien und Gefäßverschlüsse**

In der Anfangsphase der hepatobiliären Chirurgie waren intraoperative Blutungen eine der größten Herausforderungen.<sup>24</sup> Auch heute zählen sie noch zu den schwerwiegendsten Komplikationen während der Operation.<sup>15</sup> Das Ausmaß des Blutverlustes erhöht hierbei das Risiko für eine postoperative Sepsis und Mortalität.<sup>23</sup>

Intraoperative Blutungen treten in erster Linie durch Verletzung der Integrität von blutführenden Gefäßen auf. Diese werden unter anderem im Rahmen von Operationen nach zuvor erfolgter Chemotherapie beschrieben. Zwar tragen Chemotherapien zu einem Rückgang der intrahepatischen Tumormasse bei, verringern allerdings häufig gleichzeitig die hepatische Syntheseleistung, insbesondere auch von Gerinnungsfaktoren. Diese kann auch postoperativ vermindert sein, sodass sich im Verlauf eine verstärkte Blutungsneigung entwickelt.<sup>15</sup>

Frühe postoperative Blutungen lassen meist einen Rückschluss auf intraoperative Probleme zu. Spätere treten eher aufgrund von Anastomoseinsuffizienzen, Fisteln und Abszessen auf. Insgesamt liegt die Inzidenz von postoperativen Blutungen in der hepatobiliären Chirurgie bei 3,2%. Die Therapie richtet sich nach der Ursache der Blutung. Dabei ist die umgehende Blutstillung und Aufrechterhaltung der Zirkulation von zentraler Bedeutung.<sup>23,28</sup>

Weitaus häufiger kommt es nach der Operation zu Stenosen und Thrombosen in der arteriellen Blutversorgung oder dem Zufluss der Vena portae. Bei etwa 9% aller Leberresektionen ist ein Verschluss feststellbar. Die Therapie richtet sich nach dem Zeitpunkt der Diagnose, sowie der Symptomatik. Sie kann konservativ oder operativ erfolgen.<sup>28</sup>

## Galleleckage

Während die Anzahl der meisten Komplikationen rückläufig ist, hält sich die Prävalenz der Galleleckagen nach wie vor konstant bei 4-30%. Das liegt unter anderem an der gestiegenen Komplexität der Operationen. Galleleckagen tragen in ihrer Gesamtheit einen vergleichsweise großen Anteil zur Morbidität und Mortalität im Rahmen von hepatobiliären Eingriffen bei.<sup>24,29-32</sup>

Leckagen entstehen unter anderem an den Resektionsrändern, den zentralen Gallengängen und im Bereich von sogenannten „abgehängten“ Lebersegmenten. Sie können asymptomatisch, aber auch tödlich verlaufen. Die Unterteilung gemäß der „International Study Group of Liver Surgery“-Skala erfolgt in drei Schweregrade (A-C, von leicht nach schwer). Sie unterscheidet anhand des klinischen Erscheinungsbildes und den zu ergreifenden Maßnahmen. Die einzelnen Schweregrade sind assoziiert mit Mortalitätsraten von 0%, 5,2% und 45,4%. Je schwerer die Leckage, desto länger ist auch die Dauer des Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltes der Patienten (s.Tab.2).<sup>33</sup>

	Duration of drainage, days	Hospital stay, days	ICU stay, days	Mortality (%)
Diagnosis of bile leakage				
▪ Bile leakage	9,5 (2-59)	23 (8-77)	4 (0-60)	7 (9,7)
▪ No bile leakage	4 (0-41)	12 (5-79)	2 (0-73)	14 (7,2)
▪ p	<,0001	<,0001	,0001	.51
Severity of bile leakage				
▪ Grade A	5 (4-28)	13 (8-54)	3 (0-18)	0
▪ Grade B	14 (2-59)	27,5 (8-77)	4 (0-49)	2 (5,2)
▪ Grade C	17 (2-31)	31 (15-64)	14 (0-60)	5 (45,4)
▪ p	,005	,0004	,0002	<,0001

**Tabelle 2: „Indikatoren für einen komplikationshaltigen postoperativen Verlauf in Abhängigkeit von Gegenwart und Schwere einer biliären Leckage“<sup>33</sup>**

## Leberabszesse

Per se ist die Leber das Organ, das am häufigsten Abszesse entwickelt. Früher war die häufigste Ursache eine perforierte Appendix vermiformis. Heutzutage entstehen Abszesse eher aufgrund von Erkrankungen der Gallenwege.<sup>34</sup> Auch nach Leberresektionen können Abszesse auftreten. Bis zu 25% tragen sie zur Morbiditätsrate bei. Damit rangieren sie auf Platz zwei der häufigsten postoperativen Komplikationen in der hepatobiliären Chirurgie.<sup>22</sup> Das klinische

Bild ähnelt dabei der klassischen B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und ungeplantem Gewichtsverlust. Oft ist jedoch ein Fieber unbekannter Ursache das einzige klinische Symptom. Sonographie und Computertomographie sind die empfohlenen bildgebenden Verfahren zur Sicherung der Diagnose.<sup>34</sup> Vermutet wird eine Korrelation zwischen der Länge der intraoperativen Unterbrechung der portalvenösen Blutzufuhr mittels „Pringle-Manöver“ und dem Auftreten von postoperativen Leberabszessen. Je länger die Unterbrechung, desto größer das Risiko für die Entstehung eines Abszesses.<sup>22</sup>

Therapeutisch steht eine sonographisch- oder CT-graphisch unterstützte Punktion und anschließende Drainage des Abszessinhaltes an erster Stelle. Ist dies erfolglos oder nicht möglich, sollte eine operative Entlastung des Abszesses in Betracht gezogen werden.<sup>27</sup>

### 1.2.2 Komplikationen beim multimorbiden Menschen

Bei Patienten mit erhöhtem Lebensalter bestehen nicht nur die spezifischen hepatobiliären Operationsrisiken. Das allgemeine postoperative Risiko steigt mit dem Alter an, für Patienten ab dem 80. Lebensjahr um bis zu 50%.<sup>35-37</sup>

Ein Grund hierfür scheint die verminderte Toleranz gegenüber physiologischem Stress zu sein. Eine Besonderheit ist auch, dass sich die klinische Manifestation der Komplikationen altersbedingt verändern oder ausbleiben kann. Dies erschwert die rechtzeitige Erkennung zusätzlich.<sup>35</sup>

#### **Delir**

Delire kommen, abhängig von der Operation, bei bis zu 50% aller Patienten vor. Der pathophysiologische Hintergrund ist weitgehend unklar. Besonders bei alten Patienten ist das Vorliegen häufig mit einem schlechteren Outcome und erhöhter Mortalität verbunden.<sup>35</sup> Ein erhöhtes Lebensalter gilt als einer der Hauptfaktoren für die Entstehung und den Verlauf von Deliren. Das Durchschnittsalter von Patienten mit postoperativem Delir ist signifikant höher.<sup>38,39</sup>

## **Funktionelle Störungen**

Funktionelle Störungen treten häufig nach Phasen von Inaktivität und Bettlägerigkeit auf. Etwa ein Viertel aller über 75-Jährigen, die sich einer tumorbedingten Operation im gastralen oder kolorektalen Bereich unterzogen, wiesen einen Monat nach der Operation noch immer Einschränkung bei der Erfüllung der Aktivitäten des täglichen Lebens auf.

Der häufig vorliegende Abbau von Muskelmasse fördert zusätzlich die Sturzneigung, weshalb auch hier besondere Achtsamkeit geboten ist.<sup>35</sup>

## **Infektionen**

Gewisse altersassoziierte Voraussetzungen erhöhen das Risiko für Infektionen. Zum einen liegt häufig aufgrund des altersbedingt schwächeren Immunsystems ein erhöhtes Risiko vor. Jedoch gibt es auch weitaus konkretere Gründe dafür.<sup>35</sup>

Die überdurchschnittliche Anwendung von Dauerkathetern bei älteren Menschen ist ein Hauptrisikofaktor für nosokomiale Harnwegsinfektionen. 10-27% solcher Infektionen können auf die Verwendung von Blasenkatheter zurückgeführt werden.<sup>35</sup>

Auch perioperative nosokomiale pulmonale Infektionen treten im Alter verstärkt auf. Dies trifft auch auf Patienten zu, die sonst keinerlei pulmonale Vorerkrankungen haben.<sup>35,40</sup>

## **Pulmonale Komplikationen**

Pulmonale Komplikationen werden für bis zu 40% der postoperativen Komplikationen und 20% aller vermeidbaren Todesfälle verantwortlich gemacht. Sie kommen bei 2,1-10,2 % aller älteren Patienten vor. Gründe dafür sind die altersbedingt verminderte Leistungsfähigkeit der Lunge und die Abnahme von Atemwegsreflexen. Eine Verschleppung von Keimen durch Intubation, Magensonden oder Aspiration verstärkt die Problematik zusätzlich. Selbst bei adäquater Therapie ist ein letaler Verlauf möglich. Für ein Lungenversagen ist das Risiko bei Patienten über 65 Jahre doppelt so hoch wie für 18-44-Jährige.<sup>35,40</sup>



## **Kardiale Komplikationen**

Etwa 10% aller perioperativen Tode sind die Folge von kardialen Komplikationen. Die häufigsten sind Myokardischämien und Infarkte. In der Regel treten sie innerhalb von 3 Tagen nach der Operation auf, selten auch später. Dabei bleiben über 80% aller Ischämien symptomlos und werden dadurch zu spät therapiert. Arrhythmien treten bei alten Patienten in etwa 6 % aller nichtkardialen Operationen auf. Verantwortlich sind vermutlich Elektrolytverschiebungen sowie erhöhte Sympatikusaktivitäten im Verlauf der Operation. Herzinsuffizienzen treten bei 10% aller über 65-jährigen im Rahmen einer Operation auf. Besonders gefährdet sind männliche Patienten mit bekannten Herzerkrankungen.<sup>35,39</sup>

## **Thrombosen**

Alter ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von venösen Thrombosen (VT). Ab dem 60. Lebensjahr steigt die Gefahr für die Entstehung von VTs nach einer Operation signifikant an. Ohne die prophylaktische Gabe von Medikamenten liegt das Risiko bei 4-8% und im Rahmen onkologischer Chirurgie oder vorangegangenen VTs sogar doppelt so hoch. Das Risiko für venöse und pulmonale Embolien steigt dabei annähernd linear zum Lebensalter.<sup>35</sup> Dabei können tiefe Thrombosen und Lungenembolien durch den postoperativ generell verschlechterten Allgemeinzustand maskiert werden und so unerkant bleiben.<sup>41</sup>

## **1.3 Risikomanagement in der modernen Medizin**

Die medizinische Fachwelt hat zunehmend die Bedeutung von perioperativem Management erkannt. Dennoch mangelt es in vielen Bereichen nach wie vor an zuverlässigen Daten, um alle Aspekte des perioperativen Managements zu erfassen und hieraus entsprechende Schlüsse für die Zukunft zu ziehen.<sup>14</sup> Potentielle Interventionsmöglichkeiten könnten zur Verbesserung des Outcomes präoperativ, intraoperativ oder postoperativ angewendet werden.<sup>16,42-45</sup>

### 1.3.1 Potentielle Maßnahmen zur Verminderung perioperativer Komplikationen

Ein erfolgreiches Beispiel zur Verringerung perioperativer Komplikationen ist die von der WHO im Jahre 2008 veröffentlichte „Surgical Safety Checklist“ (s.Abb.1). Auch wenn es ein allgemeines Beispiel ist, belegt es die Bedeutung von perioperativem Management.<sup>42</sup> Sie besteht aus überwiegend simplen Punkten, die im Rahmen einer Operation zu überprüfen sind. Die Mehrzahl sollte routinemäßig, auch ohne Checkliste, kontrolliert werden. Dennoch konnte in einer Studie, durch Beachtung der Checkliste, die postoperative 30 Tages-Mortalität fast halbiert werden. Die Rate der postoperativen Komplikationen sank dabei von 11% auf 7%.<sup>43</sup>

<p style="text-align: center;"><b>Sign In</b></p> <p>Before introduction of anesthesia, members of the team (...) orally confirm that:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ The patient has verified his or her identity, the surgical site and procedure, and consent</li><li>▪ The surgical site is marked or site marking is non applicable</li><li>▪ The pulse oximeter is on the patient and functioning</li><li>▪ All members of the team are aware of whether the patient has known allergy</li><li>▪ The patients airway and risk of aspiration have been evaluated and appropriate equipment and assistance are available</li><li>▪ If there is a risk of blood loss of at least 500ml (or 7ml/kg of body weight, in children), appropriate access and fluids are available</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>Time out</b></p> <p>Before skin incision, the entire team (...) orally:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Confirms that all team members have been introduced by name and role</li><li>▪ Confirms the patient's identity, surgical site, and procedure</li><li>▪ Reviews the anticipated critical events(...)</li><li>▪ Confirms that prophylactic antibiotics have been administered ≤60 min before incision is made or that antibiotics are not indicated</li><li>▪ Confirms that all essential imaging results for the correct patient are displayed in the operating room</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>Sign out</b></p> <p>Before the patient leaves the operating room: Nurse reviews items aloud with the team</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ That the needle, sponge, and instrument counts are complete (...)</li><li>▪ That the specimen (if any) is correctly labeled, including with the patient's name</li><li>▪ Whether there are any issues with the equipment to be addressed</li></ul> <p>The surgeon, nurse, and anesthesia professional review aloud the key concerns for the recovery of the patient</p>

Abb.1: „Elemente der Op-Sicherheits-Checkliste“<sup>42</sup>

In der Abdominalchirurgie sowie auch bei älteren Patienten ist die postoperative Entstehung von Pneumonien eine häufige Komplikation. Diese zeigen eine Inzidenz von 1,5% bei einer 30-Tages-Mortalität von 20%.<sup>16,35</sup> Ferreyra et al. zeigten in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass die Entstehung postoperativer Pneumonien durch die Verwendung von CPAP-Beatmungsmasken („Continuous Positive Airway Pressure“) reduziert werden kann. Dabei wird der spontan atmende Patient durch Ausübung von Druck in der Inspirationsphase unterstützt. Die dadurch verbesserte Ventilation der gesamten Lunge führt zu einer Belüftung von sonst nicht belüfteten Arealen. So wird das Risiko für die Entwicklung von Pneumonien minimiert.<sup>16,44</sup>

Auch Patienten, die zwei Monate vor der Operation aufhörten zu rauchen, entwickelten signifikant weniger pulmonale Komplikationen als Raucher.<sup>45</sup> Anderen Studien untersuchten die Möglichkeit durch  $\beta$ -Blocker das Risiko für myokardiale Schäden zu minimieren. Durch intensivierete und prolongierte postoperative Überwachung der Patienten wurden Probleme erfolgreich früh genug erkannt um rechtzeitig antizipieren zu können.<sup>16</sup>

### 1.3.2 Präoperative Identifizierung von Risikopatienten

In vielen Studien wurde bereits nachgewiesen, dass für einige Patienten ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen und Mortalität besteht als für andere.<sup>14</sup>

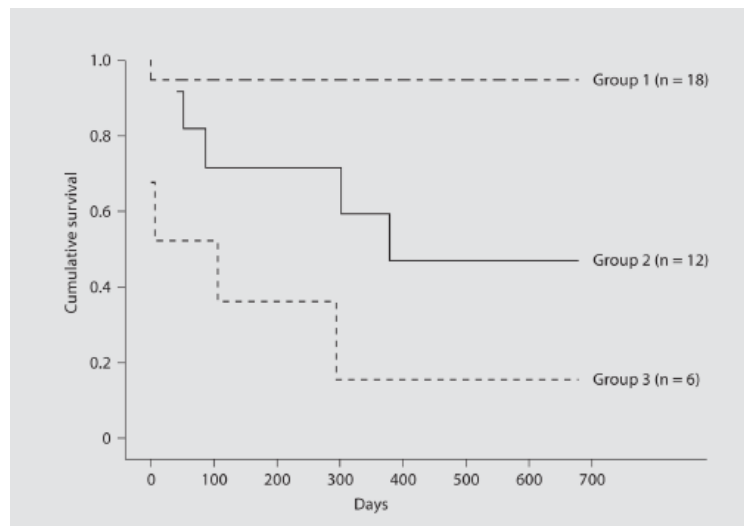
Komorbidität wurde mehrfach als risikosteigernd identifiziert. Dabei erkannte man auch, dass der allgemein gesündere von zwei Patienten, die aus dem gleichen Grund stationär aufgenommen wurden, das Krankenhaus schneller wieder verlässt.<sup>5,16</sup> Da viele Erkrankungen eine Begleiterscheinung des Alterns sind, führt die immer älter werdende Gesellschaft auch dazu, dass immer mehr multimorbide Patienten in Krankenhäusern behandelt werden.<sup>17</sup> Das Sterberisiko für Patienten steigt ab dem 65. Lebensjahr signifikant an. Allein das Vorliegen einer Herz- oder Diabeteserkrankung erhöht es um das 3-5 fache.<sup>16</sup>

Wie bereits erwähnt, ist die Erkennung von Hochrisikopatienten sehr komplex und daher nicht sicher möglich. Den entsprechenden Patienten wird so die dringend notwendige perioperative Versorgung vorenthalten.<sup>16</sup> Dabei ist genau diese von entscheidender Bedeutung. Die Prognose von Patienten, die geplant postoperativ auf die Intensivstation überwiesen werden, ist deutlich besser, als die derer, die erst nach einem Aufenthalt auf einer gewöhnlichen Pflegestation zur Intensivpflege verlegt werden.<sup>6,14</sup> Es besteht eine Notwendigkeit der verbesserten präoperativen Identifikation von Risikopatienten um möglichst direkt eine postoperative Intensivüberwachung zu veranlassen.<sup>6</sup> Mit Ausnahme der ASA-Klassifikation ist die Erfassung des präoperativen Risikos oft nicht Bestandteil der Krankenhausroutine.<sup>10</sup> Häufig liegt dies an der Gestaltung der Testverfahren. Das Interesse an der Erkennung und Vermeidung von Komplikationen und Morbidität ist jedoch groß. Schließlich profitieren davon nicht nur Patienten und Ärzte. Auch für das Management ist eine Minimierung der Morbiditätsrate und die damit verbundene Reduzierung der stationären Aufenthaltsdauer von Bedeutung.<sup>7</sup>

### 1.3.3 Multidimensional Prognostic Index – eine vergleichbare Methode

In einer von Pilotto et al. veröffentlichten Studie hat man Zusammenhänge zwischen dem Gesundheitszustand der Patienten und dem Risiko für Mortalität finden können. Dabei verfolgte die Studiengruppe zwei Jahre den Gesundheitsverlauf von Patienten, die aufgrund von oberen gastrointestinalen Blutungen in der Klinik vorstellig wurden. Es wurde eine Screening-Methode namens „Multidimensional Prognostic Index (MPI)“ angewandt.<sup>3,22</sup> Sie setzt sich aus sechs standardisierten geriatrischen Tests zusammen: Der funktionelle Zustand der Patienten wurde mittels „Activities of Daily Life“ gemessen, die kognitiven Fähigkeiten anhand des „Short Portable Mental Status Questionnaire“. Komorbidität wurde mit der „Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)“ untersucht. Außerdem wurde der Ernährungszustand („Mini Nutritional Status“), das Risiko für Druckstellen und Dekubitus („Exton-Smith-Scala“) und der Gebrauch von Medikamenten („Anatomical Therapeutics Chemical Classification code system“) erfasst.<sup>2,3</sup>

Durch die errechneten MPI-Werte konnten die Autoren signifikante Zusammenhänge zwischen den vorliegenden Werten und der 2 Jahres Mortalität der Studien-Kohorte herausstellen und man definierte drei Risikoklassen. Bei der Auswertung zeigte sich, dass höhere MPI-Werte mit einer signifikant höheren Todesrate korrelierten. Dabei lag die Todesrate der Hochrisikogruppe („Group 3“) bei 83,3%, der Mittelrisikogruppe („Group 2“) bei 41,6%. In der Niedrigrisikogruppe („Group 1“) verstarben nur 12,5 (p=0,001; s.Abb.1).<sup>2</sup>



**Abb.2: „Überlebenskurven von älteren Patienten (n=36) in 3 MPI-Risikogruppen für die 2-Jahres-Mortalität“<sup>3</sup>**

### 1.3.4 Cumulative Illness Rating Scale

Bei der „Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)“ handelt es sich um eine Skala, die im Wesentlichen dafür entwickelt wurde chronische Erkrankungen zu erfassen. Mittels Erkennung und Quantifizierung der Vorerkrankungen soll eine objektivierte Darstellung des Gesundheitszustandes des Patienten ermöglicht werden.<sup>4,46</sup> Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung der Skala entstand die in der vorliegenden Arbeit verwendete modifizierte Version. Diese unterscheidet sich von der ursprünglichen Variante vor allem dadurch, dass neben chronischen auch akute Zustände und Erkrankungen erfasst werden. Die Tatsache, dass der Bewerter nicht zwischen akuter und chronischer Erkrankung differenzieren muss, ermöglicht zudem eine schnellere und zuverlässigere Anwendung des Scores.<sup>47</sup>

Im Gegensatz zu vielen anderen Skalen misst die CIRS nicht nur das Vorhandensein einer Erkrankung und vermerkt dies auf einer dichotomen Skala, sondern stuft diese auch noch nach Schweregrad von 0, =keine Vorerkrankung, bis maximal 4, =schwerwiegende Vorerkrankung, ein. Dadurch ist sie im direkten Vergleich sensitiver als jene Methoden, bei denen nur nach dem Vorliegen einer Erkrankung geurteilt wird.<sup>13</sup> Tabelle 3 zeigt die in der CIRS beurteilten 14 Organsysteme im Detail.

Der theoretisch maximal zu erreichende Wert beläuft sich auf 56 Punkte. Auf diese Weise können die Vorerkrankungen der Patienten zuverlässig und nachvollziehbar erhoben werden und dienen so als Grundlage zur Einstufung des individuellen Risikos.<sup>4,46</sup>

Durch anamnestische Angaben des Patienten oder durch bereits bekannte Vorerkrankungen kann für jeden Patienten der individuelle CIRS-Wert ermittelt werden. Vorliegende Erkrankungen werden mittels Anleitung zum Erheben der CIRS nach Schweregrad gewichtet.<sup>46</sup>

Das Vorliegen einer Hypertonie wird beispielsweise danach beurteilt, ob und wie diese therapeutisch zu kontrollieren ist. Reicht eine Umstellung der Ernährung aus, so erhält der Patient gemäß Skala einen Punkt. Müssen zusätzlich ein oder zwei Medikamente pro Tag verordnet werden, erhält er in diesem Bereich bereits 2 bzw. 3 Punkte. Eine Hypertonie, die trotz komplexer therapeutischer Versuche nicht kontrollierbar bleibt, führt laut Schema zur Vergabe von 4 Punkten und somit zum Maximalwert für die Kategorie 2, „Hypertonie“.<sup>4,46</sup>

Bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Erkrankungen in einem der 14 Organsysteme wird nur die gravierendste zur Werterhebung herangezogen. Eine mehrfache Gewichtung eines Organsystems ist nicht vorgesehen. Nach Überprüfung aller Organsysteme werden abschließend die Summe gebildet.<sup>46</sup>

Die in Tab.3 aufgeführte deutsche Version entspringt der Übersetzung des nationalen Vereins für Qualitätsentwicklung in Spitälern und Kliniken „ANQ“ (Version10/2013).<sup>48</sup> Zum weiteren Gebrauch in dieser Arbeit wurden, sofern sinnvoll, Abkürzungen für die einzelnen Kategorien hinzugefügt.

Nr.	Organsystem	Beschreibung	Abkürzung
1	Herz		Herz
2	Hypertonie	Bewertung hängt vom Schweregrad ab, Organschäden werden separat bewertet	Hypertonie
3	Gefäße	Blut, Blutgefäße und -zellen, Knochenmark, Milz, Lymphsystem	Gefäße
4	Respiratorisches System	Lungen, Bronchien, Trachea unterhalb des Larynx	Resp.System
5	Augen, Ohren, Nase Larynx		Auge+HNO
6	Oberer Gastrointestinaltrakt	Ösophagus, Magen und Duodenum; Pankreas; ausschließlich Diabetes	ObererGIT
7	Unterer Gastrointestinaltrakt	Dickdarm und Dünndarm, Hernien	UntererGIT
8	Leber und Gallengangsystem		Leber
9	Nieren		Nieren
10	Restlicher Urogenitaltrakt	Ureteren, Blase, Urethra, Prostata, Genitalien	Restl.Uro
11	Bewegungsapparat und Haut		BuH
12	Neurologisches System	Gehirn, Rückenmark, Nerven, ausschließlich Demenzerkrankungen	Neuro
13	Endokriniem und Stoffwechsel	einschließlich Diabetes, Schilddrüse, Brust, systemische Infektionen, Toxizität	Endokriniem
14	Psychiatrische Erkrankungen/ Verhaltensstörungen	einschließlich Demenzerkrankungen, Depression, Angststörungen, Agitation/Delir/Psychose	Psych

**Tabelle 3: „Manual CIRS, Übersetzung des ANQ, Version 10/2013“<sup>48</sup>; Abkürzungen zum weiteren Gebrauch**

Die CIRS hat sich schon in zahlreichen Studien als zuverlässiges Instrument zur Messung von Komorbidität erwiesen.<sup>4,5,12,13,47</sup> Sie gilt als eine der am häufigsten validierten Instrumente zur Erfassung von Multimorbidität. Biologisches und chronisches Alter lassen sich durch sie voneinander unterscheiden, sodass der Faktor „Alter“ objektiviert werden kann.<sup>5,13</sup> Desweiteren ermöglicht die CIRS die Vorhersage der Krankenhausaufenthaltsdauer bei stationär aufgenommenen Patienten.<sup>11</sup>

Ähnlich, wie von uns beabsichtigt, wurde die CIRS bereits mehrfach verwendet, um Morbidität und Mortalität vorherzusagen. Dabei wurde sie unter anderem als geeignetes prognostisches Mittel zur Vorhersage der Mortalität befunden. Dies galt sowohl für die 18- als auch die 24-Monats-Mortalität.<sup>4,12</sup>

In Bezug auf Interrater und Intrarater Reliabilität wurde die CIRS ebenfalls als zuverlässig eingestuft.<sup>47</sup>

Letztendlich stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse der zahlreichen Studien auch auf Patienten in der hepatobiliären Chirurgie übertragbar sind. Dies soll Gegenstand der Studie sein.

## **1.4 Zielsetzung**

Aktuell existiert in der hepatobiliären Chirurgie noch keine allgemein anerkannte Methode zur Vorhersage des individuellen Operationsrisikos. Dies gilt insbesondere in Hinsicht auf exakt definierte Werte zur Einstufung des individuellen Risikos. Es liegen vergleichbare Ansätze in anderen Fachgebieten vor, von denen sich jedoch keine mit den Risiken im Rahmen von Operationen auseinandersetzt. Die Übertragbarkeit auf die hepatobiliäre Chirurgie ist daher ungewiss.<sup>2,8</sup>

Das Ziel dieser retrospektiven Auswertung der im Universitätsklinikum Frankfurt am Main durchgeführten Leberresektionen und extrahepatischen Gallengangsresektionen ist, die modifizierte CIRS als prädiktiven Score in puncto Mortalität und Morbidität zu evaluieren.

Zukünftig soll es möglich sein, durch präoperative Bestimmung des Risikoscores eine prädiktive Aussage über die Wahrscheinlichkeit postoperativer Morbidität und Mortalität in der hepatobiliären Chirurgie treffen zu können. Ziel ist es durch die Bildung eines Cut-Off Wertes jene Patienten, die ein hohes perioperatives Risiko tragen, präoperativ zu identifizieren.

Eine entsprechende Identifikation als Risikopatient kann so zu prophylaktischen Maßnahmen wie einer geplanten postoperativen Intensivüberwachung oder der Verwendung alternativer und schonender Operationsmethoden führen.

Durch Evaluierung des prädiktiven Wertes der CIRS in Bezug auf Morbidität und Mortalität soll es zukünftig möglich sein, das perioperative Risiko von hepatobiliären Eingriffen weiter zu senken.



## **2. Material und Methoden**

Alle 576 Patienten, die sich vom 10.01.2011 bis zum 06.05.2016 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main einer hepatobiliären Operation unterzogen, wurden in das Patientenkollektiv aufgenommen. Voraussetzung zum Einschluss war das Vorliegen eines 90-Tages-Protokolls über den Gesundheitsverlauf der Patienten.<sup>2,3,46</sup>

Als Datenbank dienten sämtliche verfügbaren medizinischen Informationen aus der elektronischen Patientenakte (NICE) des Universitätsklinikums sowie aus ambulanten Patientenakten der Hochschulambulanz für Allgemein- und Viszeralchirurgie.

Die Datenerhebung erfolgte pseudonymisiert. Alle Patienten wurden retrospektiv unter Verwendung der Anleitung zur Erhebung der modifizierten CIRS bepunktet. Vorerkrankungen wurden anhand der vorgesehenen Punktzahl eingestuft und zur absoluten Punktzahl summiert.

Die erreichten Summen der CIRS-Werte der Patienten, auch Total Score (TSC) genannt, beliefen sich von 0 bis zu 25 Punkten. Anschließend wurden die Patienten in vier Risikoklassen unterteilt:

- Very-Low-TSC : 0-5 Punkte,
- Low-TSC : 6-10 Punkte,
- Intermediate-TSC: 11-15 Punkte,
- High-TSC:  $\geq 16$  Punkte,

Als primärer Endpunkt wurde die Todesrate nach 90 Tagen definiert.<sup>49</sup>

Desweiteren sollte der Einfluss auf die Entstehung von Komplikationen  $\geq$ IIIb<sup>\*\*</sup> anhand der Clavien-Dindo Klassifikation (Dindo-Klassifikation) ermittelt werden. Dies ist der Fall, wenn:

---

<sup>\*\*</sup> Im weiteren Verlauf der Dissertation ist aus Gründen der besseren Lesbarkeit häufig von „Komplikationen“ die Rede. Gemeint sind dabei in Bezug auf diese Studie stets Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation.

- eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention unter Vollnarkose nötig ist (Grad IIIb),
- es zu einer lebensbedrohlichen Situation kommt, die einen Aufenthalt auf der Intensivstation rechtfertigt (Grad IV),
- der Tod des Patienten eintritt (Grad V).<sup>50</sup>

Als Drittes sollte der Einfluss der CIRS-Bewertung auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes untersucht werden.

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS 23 der Firma IBM für Mac OsX (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Zum Vergleich der Mediane wurde der parameterfreie U-Test nach Mann-Whitney angewendet. Anhand des Tests wurde der Einfluss der Variablen auf die Mortalitäts- und Morbiditätsrate überprüft. Dabei wurden die Daten der vierzehn einzelnen Organsysteme sowie der Risikoklasse untersucht.

Die Unabhängigkeit der Variablen wurde anhand der asymptotischen Signifikanz (2-seitig) überprüft. Die Nullhypothese besagt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verteilung der mittleren Ränge unter den binären Variablen „Mortalität“ und „Komplikationen  $\geq 3$  anhand der Dindo-Klassifikation“ gibt. Dazu wurden p-Werte  $\leq 0,05$  als signifikant, p-Werte  $\leq 0,01$  als hoch signifikant und p-Werte  $\leq 0,001$  als höchst signifikant definiert.

Das Ausmaß des Effektes wurde anhand der Effektstärkekonvention nach Cohen (1992) berechnet. Hierfür gilt  $r > 0,5$  als starker Effekt,  $r > 0,3$  als mittlerer und  $r > 0,1$  als schwacher Effekt. Werte von  $r < 0,1$  sind als unbedeutend anzusehen. Die Berechnung erfolgte nach Rosenthal (1991):

$$r = \frac{|Z|}{\sqrt{n}}$$

Zur Überprüfung der Güte des Analyseverfahrens wurden Receiver-Operating-Characteristic(ROC)-Kurven für die einzelnen Organsysteme sowie die Risikoklassen ermittelt. Als Zustandsvariable wurden erneut die Variablen

„Mortalität“ und „Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation“ verwendet.

Die „Area under the curve-(AUC)Werte“ wurden nach Hosmer/Lemeshow (2000) eingeteilt in:

- $AUC \geq 0,9$ : „herausragende Unterscheidungsfähigkeit“,
- $0,8 \leq AUC < 0,7$ : „ausgezeichnete Unterscheidungsfähigkeit“,
- $0,7 \leq AUC < 0,8$ : „akzeptable Unterscheidungsfähigkeit“,
- $AUC = 0,5$ : „keine Unterscheidungsfähigkeit“.<sup>51</sup>

Auf Grundlage des Mann-Whitney-U-Tests und der ROC-Kurven wurden anschließend mögliche Variablen zur Durchführung einer binär logistischen Regression ausgewählt.

Das Signifikanzniveau wurde dabei mit  $p \leq 0,2$  großzügiger gewählt, da die Variablen ohnehin im Rahmen der schrittweisen Regression erneut geprüft wurden.

Zunächst wurde eine univariate Analyse der Variablen durchgeführt. Aufgrund der zum Teil sehr schwachen Besetzung einiger Ausprägungsgrade der CIRS erfolgte eine Dichotomisierung in zwei Gruppen. Dazu wurden die CIRS-Werte von 0-2 zu einer Gruppe zusammengeführt. Die schweren Erkrankungen mit einem CIRS-Werten von 3-4 bildeten eine weitere Gruppe. Die Variable „Risikoklasse“ wurde in die Gruppen 1-2 sowie 3-4 eingeteilt. Die dichotomisierten Variablen erhielten den Namenszusatz „2“ (Bsp.: „Herz“  $\rightarrow$  „Herz2“).

Die Variable „Risikoklasse“, welche im Wesentlichen den Gesamtscore wiedergibt, wurde im Anschluss sowohl in der dichotomisierten, als auch in der stetigen Form in den Test eingeschlossen. So ergaben sich elf mögliche Variablen für die binär logistische Regression zu den Komplikationen sowie acht zur Mortalität.

Die logistische Regression erfolgte dann aus Stabilitätsgründen zunächst schrittweise vorwärts nach Wald. Zur Validierung wurden die wichtigsten Variablen im Anschluss erneut logistischen Regression, in diesem Fall schrittweise rückwärts nach Wald unterzogen.

Zur Untersuchung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde im Wesentlichen analog vorgegangen. Zunächst mussten jedoch alle verstorbenen Patienten ausgeschlossen werden. Anschließend wurde die Variable „Krankenhausaufenthaltstage“ dichotomisiert und anhand des Medians von 13 Tagen in die Gruppe 0 (0-12 Tage) und 1 ( $\geq 13$  Tage) unterteilt. Es folgten erneut der Mann-Whitney-U-Test, die ROC-Analyse und die binär logistische Regression vorwärts und rückwärts nach Wald. Für Letzteres wurden wieder die Variablen mit  $p \leq 0,2$  aus dem Mann-Whitney-U-Test in ihrer dichotomisierten Form verwendet.

Die statistische Beratung erfolgte durch Dr. Filmann aus dem Zentrum der Gesundheitswissenschaften des Universitätsklinikums Frankfurt am Main.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Demographische und operative Angaben**

Insgesamt wurden 576 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten bei der Operation betrug 60,7 Jahre. Der jüngste Patient war 12 Jahre alt, der älteste 87 Jahre. Informationen über die Dauer der Operation fehlten bei 8 Patienten. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 181,5 Minuten.

	Alter des Patienten bei OP (Jahre)	Dauer der Operation (Min)
Mittelwert	60,70	181,11
Median	63,39	163,00
Standardabweichung	13,66	93,5

**Tabelle 4: Alter der Patienten, Dauer der Operation**

### **3.2 Prozentuale Verteilung der Vorerkrankungen nach Schweregrad**

Die Besetzung der einzelnen Schweregrade innerhalb der 14 Kategorien war in den meisten Fällen äußerst ungleich verteilt. In 13 von 14 Fällen dominierte dabei der Wert Null. Bei neun Kategorien war dieser sogar in mehr als 80% aller Patienten ohne Vorerkrankung.

Zu den besonders ungleich verteilten Kategorien gehörten „Auge+HNO“ (98,1% ohne VE), „BuH“ (94,3% ohne VE), „Neuro“ (93,9% ohne VE), „Niere“ (91,5% ohne VE) und „Psych“ (91,1% ohne VE). Es folgten die Kategorien „Resp. System“ (85,2% ohne VE), „ObererGIT“ (83,9% ohne VE), „Herz“ (83,2% ohne VE) und „Restl.Uro“ (81,8% ohne VE). Besser, aber immer noch ungleich verteilt, waren die Kategorien „UntererGIT“ (63,4% ohne VE), „Hypertonie“ (47,7% ohne VE), „Gefäße“ (43,6 % ohne VE).

Lediglich die Kategorie „Leber“ stellte eine Ausnahme dar. Auch hier war die Verteilung ungleich. Allerdings lag bei 81,3% aller Patienten eine sehr schwere Lebererkrankung des Schweregrades 4 vor (s.Tab.5).

Die Einteilung der Patienten in vier Risikoklassen führte zu einer gleichmäßigeren Verteilung der Patienten (s.Tab.6). Dabei waren die Subgruppen mit sehr niedrigem (17,5%) und hohem Gesamtwert (13,4%) etwas schwächer vertreten. Die zahlenmäßig stärkste Gruppe war die mit niedrigem Gesamtwert (37,3%) vor der mit mittlerem Gesamtwert (31,6%).

	Herz	Hypertonie	Gefäße	Resp.System	Auge+HNO
keine VE	83,2	47,7	43,6	85,2	98,1
geringgradige VE	2,1	4,2	24,1	3,3	,2
mäßige VE	7,5	17,5	22,0	5,6	,5
schwere VE	6,8	29,9	82,	2,1	,2
sehr schwere VE	,3	,5	1,9	3,6	,9
Fehlend	,2	,2	,2	,2	,2
<b>Gesamt</b>	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	ObererGIT	UntererGIT	Leber	Niere	Restl.Uro
keine VE	83,9	63,4	10,4	91,5	81,8
geringgradige VE	3,8	1,6	1,4	1,4	12,0
mäßige VE	8,2	3,1	5,2	2,4	2,3
schwere VE	1,4	1,6	1,6	2,4	,5
sehr schwere VE	2,6	30,2	81,3	2,1	3,3
Fehlend	,2	,2	,2	,2	,2
<b>Gesamt</b>	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	BuH	Neuro	Endokrinium	Psych
<b>Keine VE</b>	94,3	93,9	52,4	91,1
<b>Geringgradige VE</b>	1,6	,7	19,3	1,7
<b>Mäßige VE</b>	2,6	3,8	24,7	3,8
<b>Schwere VE</b>	,0	,9	1,7	3,1
<b>Sehr schwere VE</b>	1,4	,5	1,7	,2
<b>Fehlend</b>	,2	,2	,2	,2
<b>Gesamt</b>	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabelle 5: Prozentuale Häufigkeiten der Schweregrade innerhalb der CIRS-Kategorie

Risikoklasse	Häufigkeit	Prozent
Gültig Very-low-TSC	101	17,5
Low-TSC	215	37,3
Intermediate-TSC	182	31,6
High-TSC	77	13,4
Fehlend	1	,2
<b>Gesamt</b>	576	100,0

Tabelle 6: Absolute und Prozentuale Besetzung der Risikoklassen

### 3.3 Komplikationen $\geq$ IIIb anhand der Dindo Klassifikation

Bei 107 Patienten (ca.18,6%) konnten postoperative Komplikationen des Schweregrades IIIb, IV oder V auf der Dindo-Skala festgestellt werden. Bei 3 Patienten mangelte es an Informationen über den postoperativen Gesundheitsverlauf. 466 Patienten überstanden den Eingriff ohne Komplikationen.

#### 3.3.1 Mann-Whitney-U-Test

Anhand des Mann-Whitney-U Tests wurden die mittleren Ränge der 14 CIRS-Kategorien sowie der Risikoklassen auf signifikante Unterschiede untersucht. Dazu wurden die Patienten mit und ohne Komplikationen miteinander verglichen. Die Fallzahl lag aufgrund fehlender Daten bei 573 Personen in der Kategorie „Psych“ und 572 Personen in allen anderen.

Es ließen sich fünf Variablen ermitteln, bei denen die Patienten mit Komplikationen einen statistisch signifikant abweichenden Median zeigten. Nach der Berechnung der Effektstärke (Cohen 1992) ließ sich feststellen, dass keine der Variablen einen r-Wert von 0,15 überschritt.

Die Variable „Leber“ ( $r=0,0957$ ;  $p=0,022$ ) scheiterte knapp an dem geforderten Effektstärke-Mindestwert von 0,1, sodass trotz signifikantem Ergebnis angenommen werden muss, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der Lebererkrankung und der Entstehung von Komplikationen gibt.

Die signifikanten Kategorien mit einem  $r \geq 0,1$  waren „Gefäße“ ( $r=0,106$ ;  $p=0,011$ ), „UntererGIT“ ( $r=0,1$ ;  $p=0,017$ ), „Niere“ ( $r=0,1285$ ;  $p=0,002$ ) und „Neuro“ ( $r=0,1474$ ;  $p < 0,000$ ). Auch die Summe der einzelnen Vorerkrankungen, ausgedrückt durch die Risikoklasse, zeigte einen erhöhten mittleren Rang in der Gruppe der Patienten mit Komplikationen ( $r=0,105$ ;  $p=0,012$ ).

Die mittleren Ränge dieser Kategorien und der Risikoklasse waren demnach im direkten Vergleich zu der Patientengruppe mit Komplikationen signifikant höher. Außerdem konnte ein schwacher Effekt auf die Entstehung von Komplikationen berechnet werden.

Die Variablen „Herz“ ( $r=0,0585$ ;  $p=0,162$ ), „Hypertonie“ ( $r=0,0687$ ;  $p=0,1$ ), „Resp.System“ ( $r=0,623$ ;  $p=0,136$ ), „Auge+HNO“ ( $r=0,029$ ;  $p=0,489$ ), „ObererGIT“

( $r=0,1$ ;  $p=0,13$ ), „Restl.Uro“ ( $r=0,0051$ ;  $p=0,902$ ), „BuH“ ( $r=0,0203$ ;  $p=0,627$ ), „Endokrinium“ ( $r=0,504$ ;  $p=0,227$ ) und „Psych“ ( $r=0,077$ ;  $p=0,855$ ) scheiterten sowohl am Signifikanzniveau als auch an der Effektstärke. In diesen Fällen ist anzunehmen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Rängen der Patienten mit und ohne Komplikationen gibt.

Die Werte der Variablen in den Gruppen mit positivem Outcome in Hinsicht auf Komplikationen sind im Allgemeinen höher als in der Vergleichsgruppe mit negativem Outcome. Ausgenommen hiervon sind die Kategorien „UntererGIT“, „Auge+HNO“ und „Restl.Uro“. Die Differenz der mittleren Ränge (s.Tab.8) schwankt unter den Variablen von -36,01 („UntererGIT“) bis zu + 42,57 („Gefäße“).

	Risikoklasse	Herz	Hypertonie	Gefäße	Resp.System
Mann-Whitney-U	21032,500	23307,500	22359,000	21021,500	23289,000
Wilcoxon-W	129843,500	132118,500	131170,000	129832,500	132100,000
Z	-2,504	-1,398	-1,643	-2,536	-1,491
Asymp. Signifikanz (2-seitig)	,012	,162	,1	,011	,136
r	,105	,0585	,0687	,106	,623

	Auge+HNO	ObererGIT	UntererGIT	Leber	Niere
Mann-Whitney-U	24456,500	23211,000	21587,500	22311,500	22428,000
Wilcoxon-W	30127,500	132022,000	27258,500	131122,500	131239,000
Z	-,693	-1,515	-2,392	-2,288	-3,074
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,489	,130	,017	,022	,002
r	,029	,0633	,1	,0957	,1285

	Restl.Uro	BuH	Neuro	Endokrinium	Psych
Mann-Whitney-U	24571,500	24401,000	22479,000	23004,000	24791,500
Wilcoxon-W	30242,500	133212,000	131290,000	131815,000	133602,500
Z	-,123	-,486	-3,526	-1,207	-,183
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,902	,627	,000	,227	,855
r	,0051	,0203	,1474	,0504	,077

**Tabelle 7: Mann-Whitney-U Test; Gruppenvariable: Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation**



	Komplikationen Dindo Skala $\geq$ IIIb	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Risikoklasse	Nein	466	278,63	129843,50
	Ja	106	321,08	34034,50
	Gesamt	572		
Herz	Nein	466	283,52	132118,50
	Ja	106	299,62	31759,50
	Gesamt	572		
Hypertonie	Nein	466	281,48	131170,00
	Ja	106	308,57	32708,00
	Gesamt	572		
Gefäße	Nein	466	278,61	129832,50
	Ja	106	321,18	34045,50
	Gesamt	572		
Resp.System	Nein	466	283,48	132100,00
	Ja	106	299,79	31778,00
	Gesamt	572		
Auge+HNO	Nein	466	287,02	133750,50
	Ja	106	284,22	30127,50
	Gesamt	572		
ObererGIT	Nein	466	283,31	132022,00
	Ja	106	300,53	31856,00
	Gesamt	572		
UntererGIT	Nein	466	293,17	136619,50
	Ja	106	257,16	27258,50
	Gesamt	572		
Hepatic	Nein	466	281,38	131122,50
	Ja	106	309,01	32755,50
	Gesamt	572		
Niere	Nein	466	281,63	131239,00
	Ja	106	307,92	32639,00
	Gesamt	572		
Restl.Uro	Nein	466	286,77	133635,50
	Ja	106	285,31	30242,50
	Gesamt	572		
BuH	Nein	466	285,86	133212,00
	Ja	106	289,30	30666,00
	Gesamt	572		
Neuro	Nein	466	281,74	131290,00
	Ja	106	307,43	32588,00
	Gesamt	572		
Endokrinium	Nein	466	282,86	131815,00
	Ja	106	302,48	32063,00
	Gesamt	572		
Psych	Nein	466	286,70	133602,50
	Ja	107	288,30	30848,50
	Gesamt	573		

Tabelle 8: Mittlere Ränge; Gruppenvariable: Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation

### 3.3.2 Receiver-Operating-Characteristic

Um den Zusammenhang zwischen den Variablen und der Entstehung von Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation zu ermitteln, wurden die ROC-Kurven berechnet.

Dazu mussten vier Patienten aufgrund fehlender Daten aus dem Probandenkollektiv ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage von 106 positiven und 466 negativen Ergebnissen.

Die Fläche unter der Kurve dient als Maß für die Qualität des Klassifikators. Je näher sich der AUC-Wert einer Variablen dem Maximalwert von 1,0 nähert, desto besser eignet sie sich zur Prädiktion. Je nach Einsatzgebiet des Klassifikators kann der Schwellenwert, ab dem eine Variable als ausreichend angenommen wird, unterschiedlich definiert werden. Dies ist in erster Linie abhängig vom Verwendungszweck.<sup>51,52</sup>

Die Analyse der 14 CIRS-Kategorien sowie der Risikoklasse als potentielle Klassifikatoren ergab, dass keine der Variablen einen AUC-Wert von mehr als 0,6 erreichen konnte (s.Tab.9).

Nur drei Variablen konnten die geforderte Signifikanz erreichen. Dazu gehören „Risikoklasse“, „Gefäße“ und „UntererGIT“.

„Risikoklasse“ ( $p=0,017$ ) und „Gefäße“ ( $p=0,017$ ) erreichten mit AUC-Werten von 0,574 die höchsten Werte aller getesteten Variablen. Für die Variable „UntererGIT“ wurde bei einem  $p$  von 0,043 ein AUC- Wert von 0,437 ermittelt.

Nach Hosmer/Lemeshow (2000)<sup>51</sup> spricht man ab einem AUC-Wert von 0,7 von einer akzeptablen Unterscheidungsfähigkeit durch den Klassifikator. Keine der Variablen gelang es, einen Wert von  $\geq 0,6$  zu erzielen. Demnach muss bei allen 15 getesteten Variablen von einem geringen Einfluss der Variable auf die Entstehung von Komplikationen und einer schlechten Unterscheidungsfähigkeit ausgegangen werden.

Die Variablen „Herz“ (AUC=0,528;  $p=0,365$ ), „Hypertonie“ (AUC=0,547;  $p=0,128$ ), „Resp.System“ (AUC=0,529;  $p=0,359$ ), „Auge+HNO“ (AUC=0,495;  $p=0,875$ ), „ObererGIT“ (AUC=0,530;  $p=0,333$ ), „Leber“ (AUC=0,548;  $p=0,120$ ), „Niere“ (AUC=0,546;  $p=0,139$ ), „Restl.Uro“ (AUC=0,497;  $p=0,934$ ), „BuH“ (AUC=0,506;

p=0,847), „Neuro“ (AUC=0,545; p=0,148), „Endokrinium“ (AUC=0,534; p=0,270) und „Psych“ (AUC=0,503; p=0,917) scheiterten allesamt am geforderten Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$ .

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Risikoklasse	,574	,031	,017	,513	,635
Herz	,528	,032	,365	,466	,591
Hypertonie	,547	,031	,128	,486	,609
Gefäße	,574	,030	,017	,516	,633
Resp.System	,529	,032	,359	,466	,591
Auge+HNO	,495	,031	,875	,435	,556
ObererGIT	,530	,032	,333	,468	,593
UntererGIT	,437	,030	,043	,379	,495
Leber	,548	,029	,120	,491	,606
Niere	,546	,032	,139	,483	,609
Restl.Uro	,497	,031	,934	,437	,558
BuH	,506	,031	,847	,445	,567
Neuro	,545	,032	,148	,481	,608
Endokrinium	,534	,031	,270	,473	,596
Psych	,503	,031	,917	,442	,564

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Risikoklasse, Herz, Hypertonie, Gefäße, Resp.System, Auge+HNO, ObererGIT, UntererGIT, Leber, Niere, Restl.Uro, BuH, Neuro, Endokrinium, Psych liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

- a. Unter der nichtparametrischen Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

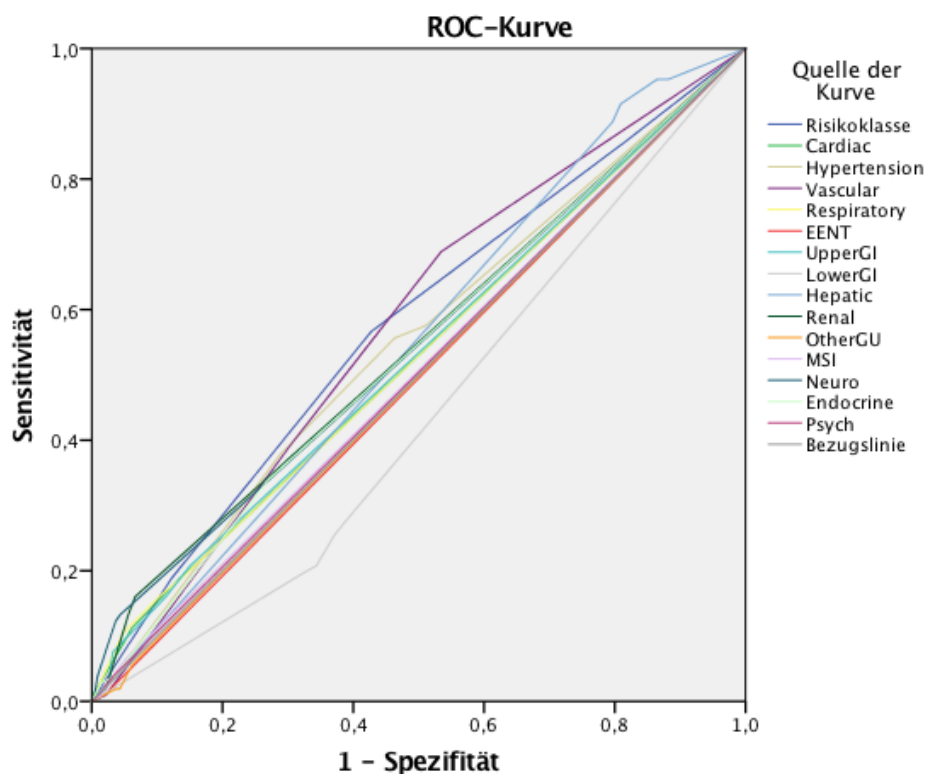
**Tabelle 9: Fläche unter der Kurve; Gruppenvariable: Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation**

Dieses Ergebnis visualisiert die Darstellung der ROC-Kurven im Diagramm (s.Abb.3). Grundsätzlich ist zu erwähnen, dass ein Verfahren zur Prädiktion umso besser geeignet ist, je weiter sich die Kurve von der Bezugslinie entfernt.<sup>52</sup> Erreicht eine Kurve die linke obere Ecke ist die Rede von einem perfekten Klassifikator. Ein perfekter Klassifikator ist in der Lage alle positiven Ergebnisse als positiv und gleichzeitig alle negativen Ergebnisse als nicht-positiv zu identifizieren. Er eignet sich demnach, um ein prognostisches Instrument mit einer Trefferquote von 100% zu erstellen. Wie zu sehen ist, verlaufen die Kurven entlang der Diagonalen. Keine der 15 Kurven befindet sich im oberen linken Bereich des Diagrammes. Es muss daher von geringer Sensitivität und Spezifität der Klassifikatoren ausgegangen werden.

Im Bezug auf die Praxis bedeutet dies:

1. Bei der Erkennung der Patienten mit Komplikationen werden in etwa gleich viele Fälle korrekterweise als positiv erkannt wie fälschlicherweise als negativ.
2. Bei der Erkennung der Patienten ohne Komplikationen werden in etwa gleich viele Fälle korrekterweise als negativ erkannt, wie fälschlicherweise als positiv.

Alles in allem deutet also erneut alles auf einen Zufallsprozess bei der Unterscheidung der Patienten hin. Eine präoperative Bestimmung der Population, die ein erhöhtes perioperatives Risiko für Komplikationen hat, ist nicht möglich.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abb.3: ROC-Kurven; Gruppenvariable: Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation; positiver Zustand: Ja

### 3.3.3 Binär logistische Regression

Für die binär logistische Regressionsanalyse wurden elf Variablen ausgewählt. Aufgrund fehlender Daten mussten erneut vier Patienten ausgeschlossen werden. Die Variablen wurden zunächst schrittweise vorwärts nach Wald aufgenommen, bis keine Besserung des Modells mehr festzustellen war. Ausgewählt wurden die Variablen „UntererGIT2“, „Leber2“ und „Risikoklasse2“ (s.Tab.10). Alle drei Variablen waren statistisch signifikant.

		Sig.	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	UntererGIT2	,008	,501	,302	,832
	Konstante	,000	,275		
Schritt 2	UntererGIT2	,001	,414	,247	,693
	Leber2	,002	3,247	1,562	6,752
	Konstante	,000	,104		
Schritt 3	UntererGIT2	,000	,385	,228	,649
	Leber2	,015	2,583	1,205	5,538
	Risikoklasse2	,027	1,674	1,060	2,645
	Konstante	,000	,101		

**Tabelle 10: binär logistische Regression (vorwärts Wald): Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand Dindo-Klassifikation; ausgeschlossene Variablen: Herz2, Hypertonie2, Gefäße2, Resp.System2, ObererGIT2, Niere2, Neuro2, Risikoklasse**

Es ergibt sich die Regressionsgleichung:

$$\text{logit} = -2,296 + (-0,955) * \text{UntererGIT2} + 0,949 * \text{Leber2} + 0,515 * \text{Risikoklasse2}$$

Die signifikanteste Variable war sowohl vorwärts als auch rückwärts

„UntererGIT2“. Es folgten „Leber2“ und „Risikoklasse2“.

Ein erhöhter Score in der Kategorie „UntererGIT2“ führte zu einer Senkung des Risikos für die Entstehung von postoperativen Komplikationen (OR=0,385;  $p < 0,000$ ; 95%CI=0,228-0,649). Höhere Scores in den anderen beiden Variablen führten im Gegensatz dazu zu einem vermehrten Auftreten von Komplikationen („Leber2“:OR=2,583;  $p=0,015$ ; 95%CI=1,205-5,538, „Risikoklasse2“ : OR=1,674;  $p=0,027$ ; 95%CI=1,060-2,645).

Die logistische Regression schrittweise rückwärts nach Wald bestätigte die Ergebnisse in dieser Form.

Anhand des Omnibustests der Modellkoeffizienten konnte wiederlegt werden, dass alle b-Koeffizienten gleich 0 sind ( $p < 0,000$ , s.Tab.11). Die Klassifizierungstabelle (s.Tab.12) zeigt jedoch, dass die Aufnahme der Variablen in die Regressionsgleichung nicht zu einer Verbesserung des Modells führte. Sowohl das Null-Modell, als auch das Prädiktorenmodell, können 81,5% korrekt voraussagen. Diese Tatsache führt zwangsläufig zu der Annahme, dass die ausgewählten Prädiktoren schlecht sind und verworfen werden sollten.

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	7,805	1	,005
	Block	7,805	1	,005
	Modell	7,805	1	,005
Schritt 2	Schritt	12,458	1	,000
	Block	20,263	2	,000
	Modell	20,263	2	,000
Schritt 3	Schritt	4,960	1	,026
	Block	25,223	3	,000
	Modell	25,223	3	,000

**Tabelle 11: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (vorwärts Wald)**

			Vorhergesagt		
			Komplikationen Dindo-Klassifikation $\geq$ IIIb		Prozentsatz der Richtigen
			Nein	Ja	
Schritt 0	Komplikationen Dindo-Klassifikation $\geq$ IIIb	Nein	466	0	100,0
		Ja	106	0	,0
	Gesamtprozentsatz				
Schritt 3	Komplikationen Dindo-Klassifikation $\geq$ IIIb	Nein	466	0	100,0
		Ja	106	0	,0
	Gesamtprozentsatz				

**Tabelle 12: Klassifizierungstabelle binär logistische Regression (vorwärts Wald): Komplikationen  $\geq$  IIIb anhand der Dindo-Klassifikation, Nullmodell + Schritt 3**

Nach Nagelkerkes-R-Quadrat (s.Tab.13) tragen die unabhängigen Variablen lediglich 7% zur Varianz der abhängigen Variable „Komplikationen  $\geq$  IIIb anhand der Dindo-Klassifikation“ bei. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass 93% der

Prädiktion von der Konstanten getragen wird. Der Einfluss der Variablen auf das Prädiktionsmodell ist demnach gering.

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	540,580 <sup>a</sup>	,014	,022
2	528,122 <sup>a</sup>	,035	,056
3	523,162 <sup>a</sup>	,043	,070

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 5, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

**Tabelle 13: Modellzusammenfassung logistische Regression (vorwärts Wald): Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation**

### 3.4 Mortalität

Innerhalb des festgelegten Zeitraumes von 90 Tagen verstarben 39 Patienten (6,77%). Sechs Fälle mussten aus Mangel an Informationen ausgeschlossen werden. Die restlichen 531 Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum.

#### 3.4.1 Mann-Whitney-U-Test

Zur Untersuchung des Einflusses der 14 CIRS Variablen sowie der Risikoklassen auf das Überleben der Patienten, wurde erneut der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. So wurden die mittleren Ränge der Kategorien zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten verglichen. Auch hier musste die Fallzahl, aufgrund fehlender Daten, auf 570 in der Kategorie „Psych“ und 569 in allen anderen Kategorien reduziert werden.

Dabei konnten für sechs Kategorien statistisch signifikante Werte festgestellt werden. Von den 6 signifikanten Variablen erreichten nur drei Kategorien einen r-Wert  $\geq$ 0,1 (siehe Tab.14). Dies waren „Risikoklasse“ ( $r=0,109$ ,  $p=0,003$ ), „Hypertonie“ ( $r=0,109$ ,  $p=0,009$ ) und „Neuro“ ( $r=0,1403$ ,  $p=0,001$ ). Nach Cohen haben alle drei einen schwachen Effekt auf die Entstehung von Mortalität im Rahmen der hepatobiliären Chirurgie.

Für die Variablen „UntererGIT“ ( $r=0,878$ ;  $p=0,036$ ), „Leber“ ( $r=0,0953$ ;  $p=0,023$ ) und „Restl.Uro“ ( $r=0,095$ ;  $p=0,023$ ) konnten lediglich signifikante Unterschiede zwischen den mittleren Rängen der Vergleichsgruppen nachgewiesen werden. Eine Effektstärke von  $>0,1$  lag jedoch nicht vor, sodass eine tatsächliche Auswirkung der Variablen auf das Überleben der Patienten statistisch ausgeschlossen werden muss.

Die restlichen Variablen scheiterten am festgelegten Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$ . Dabei handelte es sich um die Kategorien „Herz“ ( $r=0,0197$ ;  $p=0,639$ ), „Gefäße“ ( $r=0,0773$ ;  $p=0,065$ ), „Resp.System“ ( $r=0,05$ ;  $p=0,233$ ), „Auge+HNO“ ( $r=0,0182$ ;  $p=0,663$ ), „ObererGIT“ ( $r=0,0026$ ;  $p=0,951$ ), „Niere“ ( $r=0,0039$ ;  $p=0,925$ ), „BuH“ ( $r=0,0346$ ;  $p=0,409$ ), „Endokriniem“ ( $r=0,081$ ;  $p=0,053$ ) und „Psych“ ( $r=0,04$ ;  $p=0,341$ ).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Rängen verstorbener und überlebender Patienten ist in diesen Fällen nicht anzunehmen.

Die Differenz der mittleren Ränge des positiven und negativen Outcomes, zu entnehmen aus Tabelle 15, unterschied sich von  $-45,46$  („UntererGIT“) bis  $+78,44$  („Risikoklasse“).

Die Werte der mittleren Ränge der Variablen sind in den Gruppen mit positivem Outcome in puncto Mortalität meist höher, als in der Vergleichsgruppe mit negativem Outcome. Ausgenommen sind auch hier wieder drei Variablen „Niere“, „BuH“ und „UntererGIT“.



	Risikoklasse	Herz	Hypertonie	Gefäße	Resp.System
Mann-Whitney-U	7307,500	9792,000	7732,500	8384,500	9369,500
Wilcoxon-W	148553,500	151038,000	148978,500	149630,500	150615,500
Z	-2,980	-,470	-2,602	-1,845	-1,192
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,003	,639	,009	,065	,233
r	,125	,0197	,109	,0773	,05

	Auge+HNO	ObererGIT	UntererGIT	Leber	Niere
Mann-Whitney-U	9992,000	10051,000	8354,500	8585,500	10044,500
Wilcoxon-W	151238,000	151297,000	9095,500	149831,500	10785,500
Z	-,435	-,061	-2,094	-2,273	-,094
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,663	,951	,036	,023	,925
r	,0182	,0026	,0878	,0953	,0039

	Restl.Uro	BuH	Neuro	Endokrinium	Psych
Mann-Whitney-U	8614,000	9766,000	8743,500	8360,500	9886,500
Wilcoxon-W	149860,000	10507,000	149989,500	149606,500	151132,500
Z	-2,267	-,826	-3,346	-1,933	-,952
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,023	,409	,001	,053	,341
r	,095	,0346	,1403	,081	,04

**Tabelle 14: Mann Whitney-U Test; Gruppenvariable: 90-Tages-Mortalität**

	Mortalität	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Risikoklasse	Nein	531	279,76	148553,50
	Ja	38	358,20	13611,50
	Gesamt	569		
Herz	Nein	531	284,44	151038,00
	Ja	38	292,82	11127,00
	Gesamt	569		
Hypertonie	Nein	531	280,56	148978,50
	Ja	38	347,01	13186,50
	Gesamt	569		
Gefäße	Nein	531	281,79	149630,50
	Ja	38	329,86	12534,50
	Gesamt	569		
Resp.System	Nein	531	283,65	150615,50
	Ja	38	303,93	11549,50
	Gesamt	569		
Auge+HNO	Nein	531	284,82	151238,00
	Ja	38	287,55	10927,00
	Gesamt	569		
ObererGIT	Nein	531	284,93	151297,00
	Ja	38	286,00	10868,00
	Gesamt	569		
UntererGIT	Nein	531	288,27	153069,50
	Ja	38	239,36	9095,50
	Gesamt	569		
Leber	Nein	531	282,17	149831,50
	Ja	38	324,57	12333,50
	Gesamt	569		
Niere	Nein	531	285,08	151379,50
	Ja	38	283,83	10785,50
	Gesamt	569		
Restl.Uro	Nein	531	282,22	149860,00
	Ja	38	323,82	12305,00
	Gesamt	569		
BuH	Nein	531	285,61	151658,00
	Ja	38	276,50	10507,00
	Gesamt	569		
Neuro	Nein	531	282,47	149989,50
	Ja	38	320,41	12175,50
	Gesamt	569		
Endokrinium	Nein	531	281,74	149606,50
	Ja	38	330,49	12558,50
	Gesamt	569		
Psych	Nein	531	284,62	151132,50
	Ja	39	297,50	11602,50
	Gesamt	570		

Tabelle 15: Mittlere Ränge; Gruppenvariable: 90-Tages-Mortalität

### 3.4.2 Receiver-Operating-Characteristic

Zur Bestimmung der Diskriminationsfähigkeit der Variablen in Bezug auf die 90-Tages-Mortalität wurden erneut ROC-Kurven ermittelt.

Bei der Berechnung mussten aufgrund fehlender Daten 7 Patienten ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte mit 38 positiven und 531 negativen Ergebnissen.

Zwei Kategorien, „Risikoklasse“ ( $p=0,004$ ) und „Hypertonie“ ( $p=0,016$ ), erreichten in der Analyse signifikante AUC-Werte von 0,638 bzw. 0,617 (s.Tab.16). Die Ergebnisse belegen somit einen signifikanten Unterschied zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten in Bezug auf die Kategorien „Risikoklasse“ und „Hypertonie“. Auch diese beiden Variablen scheiterten jedoch an dem geforderten Grenzwert von 0,7. Um nach Hosmer/Lemeshow<sup>51</sup> von einer akzeptablen Unterscheidungsfähigkeit durch einen geeigneten Klassifikator zu sprechen sind die AUC-Werte unzureichend. Daher ist ein geringer Einfluss der beiden Klassifikatoren auf die Mortalität anzunehmen, was eine mangelhafte Unterscheidungsfähigkeit bedeutet.

Die restlichen getesteten Variablen konnten das geforderte Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  nicht erreichen. Dazu gehörten die Kategorien „Herz“ (AUC=0,515;  $p=0,762$ ), „Gefäße“ (AUC=0,584;  $p=0,082$ ), „Resp.System“ (AUC=0,536;  $p=0,462$ ), „Auge+HNO“ (AUC=0,505;  $p=0,921$ ), „ObererGIT“ (AUC=0,502;  $p=0,969$ ), „UntererGIT“ (AUC=0,414;  $p=0,132$ ), „Leber“ (AUC=0,575;  $p=0,125$ ), „Niere“ (AUC=0,498;  $p=0,964$ ), „Restl.Uro“ (AUC=0,573;  $p=0,132$ ), „BuH“ (AUC=0,484;  $p=0,741$ ), „Neuro“ (AUC=0,567;  $p=0,169$ ), „Endokrinium“ (AUC=0,586;  $p=0,077$ ) und „Psych“ (AUC=0,524;  $p=0,616$ ). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Variablen und Mortalität im Rahmen der hepatobiliären Chirurgie konnte nicht festgestellt werden (s.Tab.16).

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Risikoklasse	,638	,044	,004	,552	,724
Herz	,515	,050	,762	,417	,613
Hypertonie	,617	,049	,016	,520	,714
Gefäße	,584	,046	,082	,493	,675
Resp.System	,536	,051	,462	,437	,635
Auge+HNO	,505	,049	,921	,409	,601
ObererGIT	,502	,049	,969	,406	,598
UntererGIT	,414	,044	,076	,327	,501
Leber	,575	,042	,125	,492	,657
Niere	,498	,048	,964	,403	,593
Restl.Uro	,573	,051	,132	,473	,673
BuH	,484	,047	,741	,391	,577
Neuro	,567	,052	,169	,464	,669
Endokrinium	,586	,051	,077	,486	,686
Psych	,524	,050	,616	,426	,623

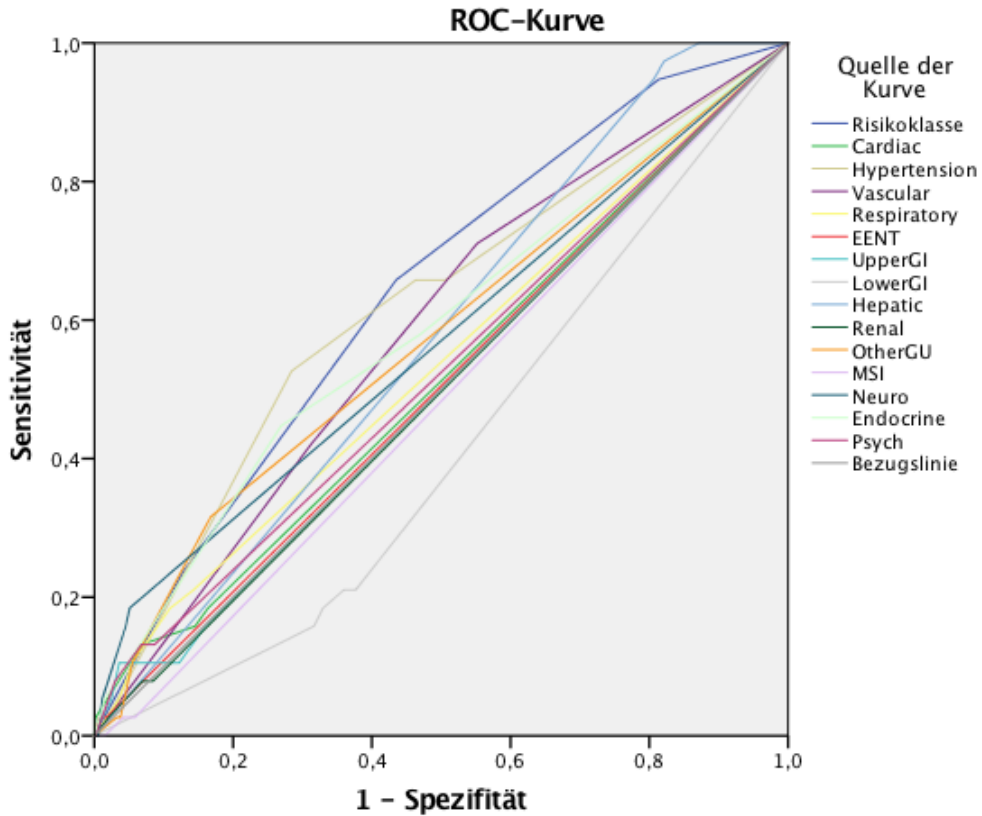
Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Risikoklasse, Herz, Hypertonie, Gefäße, Resp.System Auge+HNO, ObererGIT, UntererGIT, Leber, Niere, Restl.Uro, BuH, Neuro, Endokrinium, Psych liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche =0.5

**Tabelle 16: Fläche unter der Kurve; Gruppenvariable: 90-Tages-Mortalität**

Das in Abb.4 dargestellte Diagramm soll erneut der Visualisierung der Ergebnisse dienen. Auch hier fällt auf, dass die Kurven überwiegend der Diagonalen folgen. Zwar entfernen sich die der Variablen „Risikoklasse“ und „Hypertonie“ etwas weiter, bleiben jedoch von der oberen linken Ecke des Diagramms weit entfernt. Die geringe Sensitivität und Spezifität bedeuten erneut sehr hohe Falsch-positiv- und Falsch-negativ-Quoten. Somit ist es nicht möglich, mit den hier untersuchten Klassifikatoren erfolgreiche Prädiktion von Mortalität in der hepatobiliären Chirurgie zu betreiben.



**Abb.4: ROC-Kurve; Gruppenvariable: 90-Tages-Mortalität; positiver Zustand: Ja**

### 3.4.3 Binär logistische Regression

Das Vorgehen zur logistischen Regression mit der Gruppenvariable „Mortalität“ erfolgte analog zu dem der Komplikationen. Auch hier mussten erneut sieben Fälle aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden. Drei Variablen wurden schrittweise vorwärts nach Wald ausgewählt. Diese waren „Hypertonie2“, „UntererGIT2“ und „Leber2“. Alle drei Variablen waren mit einem  $p < 0,05$  statistisch signifikant (s.Tab.17).

		Sig.	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	Hypertonie2	,002	2,796	1,439	5,432
	Konstante	,000	,047		
Schritt 2	Hypertonie2	,006	2,565	1,315	5,002
	Leber2	,056	7,036	,949	52,176
	Konstante	,000	,008		
Schritt 3	Hypertonie2	,019	2,249	1,141	4,434
	UntererGIT2	,047	,419	,178	,987
	Leber2	,033	8,891	1,189	66,492
	Konstante	,000	,009		

**Tabelle 17: binär logistische Regression (vorwärts Wald); Mortalität; ausgeschlossene Variablen: Risikoklasse, Risikoklasse2, Leber2, Neuro2, Endokrinium2, Restl.Uro2**

Die Regressionsgleichung lautet:

$$\text{logit} = -4,743 + 0,811 * \text{Hypertonie2} + (-0,870) * \text{UntererGIT2} + 2,185 * \text{Leber2}$$

Erneut zeigte die Regressionsanalyse mit einer OR von 0,419 ein signifikant vermindertes Risiko für Mortalität bei Patienten mit Punktwerten von 3 oder 4 in der Kategorie „UntererGIT“ (p=0,047; 95%CI=0,178-0,987). Das Risiko für einen letalen Verlauf im Rahmen eines hepatobiliären Eingriffes sank demnach in Verbindung mit einer schweren oder sehr schweren Erkrankung des unteren Gastrointestinaltraktes um 58,1%. Bei schweren und sehr schweren Erkrankungen in den Kategorien „Hypertonie“ und „Leber“ hingegen stieg die Wahrscheinlichkeit für einen letalen Verlauf signifikant an („Hypertonie2“: OR=2,429; p=0,019; 95%CI=1,141-4,434, „Leber2“: OR=8,891; p=0,033; 95%CI=1,189-66,492). Neben dem Vorliegen einer schweren Hypertonie, die das Risiko für Mortalität mehr als verdoppelte, schien vor allem die Schwere der Lebererkrankung ausschlaggebend zu sein. Die CIRS-Grade 3 und 4 erhöhten das Risiko für Mortalität um das 8,89-fache.

Die Nullhypothese konnte mittels Omnibustest der Modellkoeffizienten (s.Tab.19) erneut widerlegt werden (p<0,000). Dementsprechend kann davonausgegangen werden, dass die b-Koeffizienten in der Regressionsgleichung in der Summe ungleich null sind.

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	9,049	1	,003
	Block	9,049	1	,003
	Modell	9,049	1	,003
Schritt 2	Schritt	6,861	1	,009
	Block	15,909	2	,000
	Modell	15,909	2	,000
Schritt 3	Schritt	4,532	1	,033
	Block	20,442	3	,000
	Modell	20,442	3	,000

**Tabelle 18: Omnibustest der Modellkoeffizienten, schrittweise vorwärts (Wald)**

Nagelkerkes-R-Quadrat war mit 0,091 im Vergleich zur Analyse der Komplikationen etwas höher. Dennoch werden auch mit diesem Modell 90,9% der Prognose anhand der Konstanten berechnet (s.Tab.19). Der Einfluss der Variablen auf das Modell ist immer noch gering und beweist, dass es keine Besserung der prognostischen Aussagekraft ermöglicht.

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	270,033 <sup>a</sup>	,016	,041
2	263,173 <sup>b</sup>	,028	,071
3	258,640 <sup>b</sup>	,035	,091

- a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 6, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.  
b. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 7, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

**Tabelle 19: Modellzusammenfassung logistische Regression (vorwärts Wald), Mortalität**

Die Klassifizierungstabelle zeigte erneut, dass das erstellte Modell dem Ausgangsmodell aus Block 0 nicht überlegen ist. Daher sind die Prädiktoren als schlecht zu bewerten und zu verwerfen. Es kann also auch hier nicht von einem prädiktiven Mehrwert der CIRS in Bezug auf die Mortalität in der hepatobiliären Chirurgie die Rede sein.

Die Validierung der Ergebnisse erfolgt auch hier schrittweise rückwärts nach Wald und bestätigte diese.

### 3.5 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Neben den verstorbenen Patienten mussten aufgrund fehlender Daten noch zwei weitere Patienten ausgeschlossen werden.

Der kürzeste Krankenhausaufenthalt belief sich auf 4 Tage. Die maximale Aufenthaltsdauer betrug 124 Tage. Im Durchschnitt verbrachten die Patienten 17,16 Tage in stationärer Behandlung. Der Median lag bei 13,0 Tagen (s.Tab.20).

N	Gültig	529
	Fehlend	2
Mittelwert		17,16
Median		13,00
Minimum		4,00
Maximum		124,00

**Tabelle 20: Dauer des Krankenhausaufenthaltes**

#### 3.5.1 Mann-Whitney-U-Test

Nach Ausschluss der Patienten, die aufgrund von Mortalität oder fehlender Daten nicht eingeschlossen werden konnten, verblieben 531 Patienten. Verglichen wurden die CIRS Werte der Patientengruppen mit 0-12 bzw.  $\geq 13$  Tagen stationärer Aufenthaltsdauer.

Im Rahmen des Mann-Whitney U-Tests konnten signifikante Unterschiede zwischen den mittleren Rängen bei acht Variablen festgestellt werden. Erneut scheiterten jedoch einige an der Mindest-Effektstärke von 0,1.

Die signifikanten Variablen mit einer Effektstärke  $>0,1$  waren die „Risikoklasse“ ( $r=0,189$ ;  $p<0,000$ ), „Gefäße“ ( $r=0,133$ ;  $p=0,002$ ), „Leber“ ( $r=0,15$ ;  $p=0,001$ ), „Niere“ ( $r=0,118$ ;  $p=0,007$ ) und „Endokrinium“ ( $r=0,188$ ;  $p<0,000$ ). Hier konnte nach Cohen ein schwacher Effekt der Variablen auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes festgestellt werden. Dementsprechend kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Vorhandensein einer hohen Punktzahl in einer der genannten Variablen zwangsläufig zu einer Krankenhausaufenthaltsdauer von



mehr als 12 Tagen führt. Dennoch scheint es Korrelationen zwischen den genannten Variablen und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes zu geben.

Signifikante Unterschiede mit Effektstärken von weniger als 0,1 konnten bei den Variablen „Herz“ ( $r=0,088$ ;  $p=0,043$ ) und „Neuro“ ( $r=0,088$ ;  $p=0,044$ ) festgestellt werden. Hier ist ein tatsächlicher Effekt auf einen Krankenhausaufenthalt von 13 Tagen oder mehr statistisch gesehen auszuschließen.

In den CIRS Kategorien „Hypertonie“ ( $r=0,05$ ;  $p=0,247$ ), „Resp. System“ ( $r=0,012$ ;  $p=0,774$ ), „Auge+HNO“ ( $r=0,012$ ;  $p=0,783$ ), „ObererGIT“ ( $r=0,033$ ;  $p=0,450$ ), „UntererGIT“ ( $r=0,056$ ;  $p=0,197$ ), „Restl.Uro“ ( $r=0,01$ ;  $p=0,827$ ), „BuH“ ( $r=0,034$ ;  $p=0,427$ ) und „Psych“ ( $r=0,006$ ;  $p=0,897$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren Rängen der Vergleichsgruppen festgestellt werden (s.Tab.21 u. Tab22).

	Risikoklasse	Herz	Hypertonie	Gefäße	Resp.System
Mann-Whitney-U	27871,500	32926,500	33335,000	30117,000	34914,500
Wilcoxon-W	61541,500	66596,500	67005,000	63787,000	68584,500
Z	-4,365	-2,019	-1,158	-3,070	-,288
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,043	,247	,002	,774
r	0,189	0,088	0,05	0,133	0,012

	Auge+HNO	ObererGIT	UntererGIT	Leber	Niere
Mann-Whitney-U	35115,000	34373,000	33282,000	31005,500	32911,000
Wilcoxon-W	68785,000	68043,000	70410,000	64675,500	66581,000
Z	-,276	-,755	-1,290	-3,464	-2,710
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,783	,450	,197	,001	,007
r	0,012	0,033	0,056	0,15	0,118

	Restl.Uro	BuH	Neuro	Endokrinium	Psych
Mann-Whitney-U	34973,000	34654,000	33866,500	28301,000	35112,500
Wilcoxon-W	72101,000	68324,000	67536,500	61971,000	68782,500
Z	-,219	-,794	-2,018	-4,303	-,129
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,827	,427	,044	,000	,897
r	0,01	0,034	0,088	0,188	0,006

**Tabelle 21: Mann Whitney-U Test; Gruppenvariable: Krankenhausaufenthalt  $\geq 13$  Tage**

	HospitalStayDays2	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Risikoklasse	,00	259	237,61	61541,50
	1,00	272	293,03	79704,50
	Gesamt	531		
Herz	,00	259	257,13	66596,50
	1,00	272	274,45	74649,50
	Gesamt	531		
Hypertonie	,00	259	258,71	67005,00
	1,00	272	272,94	74241,00
	Gesamt	531		
Gefäße	,00	259	246,28	63787,00
	1,00	272	284,78	77459,00
	Gesamt	531		
Resp.System	,00	259	264,81	68584,50
	1,00	272	267,14	72661,50
	Gesamt	531		
Auge+HNO	,00	259	265,58	68785,00
	1,00	272	266,40	72461,00
	Gesamt	531		
ObererGIT	,00	259	262,71	68043,00
	1,00	272	269,13	73203,00
	Gesamt	531		
UntererGIT	,00	259	273,50	70836,00
	1,00	272	258,86	70410,00
	Gesamt	531		
Leber	,00	259	249,71	64675,50
	1,00	272	281,51	76570,50
	Gesamt	531		
Niere	,00	259	257,07	66581,00
	1,00	272	274,50	74665,00
	Gesamt	531		
Restl.Uro	,00	259	266,97	69145,00
	1,00	272	265,08	72101,00
	Gesamt	531		
BuH	,00	259	263,80	68324,00
	1,00	272	268,10	72922,00
	Gesamt	531		
Neuro	,00	259	260,76	67536,50
	1,00	272	270,99	73709,50
	Gesamt	531		
Endokrinium	,00	259	239,27	61971,00
	1,00	272	291,45	79275,00
	Gesamt	531		
Psych	,00	259	265,57	68782,50
	1,00	272	266,41	72463,50
	Gesamt	531		

Tabelle 22: Mittlere Ränge; Gruppenvariable: Krankenhausaufenthalt  $\geq 13$  Tage

### 3.5.2 Receiver-Operating-Characteristic

Zur Untersuchung des Einflusses der einzelnen Variablen auf die Dauer des stationären Aufenthaltes der Patienten wurden ROC-Kurven erstellt. Auch dies erfolgte nach Ausschluss der verstorbenen Patienten mit 531 Fällen.

Erneut konnte für die Variable „Risikoklasse“ signifikante Werte festgestellt werden ( $p < 0,000$ ). Die AUC-Wert betrug hier 0,604.

Auch die Variablen „Gefäße“ ( $p = 0,004$ ), „Leber“ ( $p = 0,017$ ) und „Endokriniem“ ( $p < 0,000$ ) zeigten signifikante Unterschiede. Dabei blieben die AUC-Werte von 0,572, 0,56 und 0,598 leicht hinter dem Wert der „Risikoklasse“ zurück (s.Tab.23).

Nach Hosmer und Lemeshow<sup>51</sup> sind die Variablen nicht als Klassifikatoren zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes geeignet.

Für die Variablen „Herz“ (AUC=0,533;  $p = 0,194$ ), „Hypertonie“ (AUC=0,527;  $p = 0,285$ ), „Resp.System“ (AUC=0,504;  $p = 0,861$ ), „Auge+HNO“ (AUC=0,502;  $p = 0,951$ ), „ObererGIT“ (AUC=0,512;  $p = 0,630$ ), „UntererGIT“ (AUC=0,472;  $p = 0,272$ ), „Niere“ (AUC=0,533;  $p = 0,191$ ), „Restl.Uro“ (AUC=0,496;  $p = 0,887$ ), „BuH“ (AUC=0,508;  $p = 0,747$ ), „Neuro“ (AUC=0,519;  $p = 0,442$ ) und „Psych“ (AUC=0,502;  $p = 0,950$ ) konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Dementsprechend scheiden auch diese als Klassifikatoren zur Bestimmung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der hepatobiliären Chirurgie aus.

Abb.4 zeigt die dazugehörigen ROC-Kurven. Sie folgen auch hier, wie schon unter 3.3.2 und 3.4.2, der Ausgleichsgeraden. Es lässt sich daher feststellen, dass keine der Variablen ein geeigneter Klassifikator zur Vorhersage der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ist. Die Verwendung der getesteten Variablen als Klassifikatoren würde demzufolge zu einer großen Anzahl falscher Ergebnisse führen, sodass sie nicht zur Prädiktion herangezogen werden sollten.

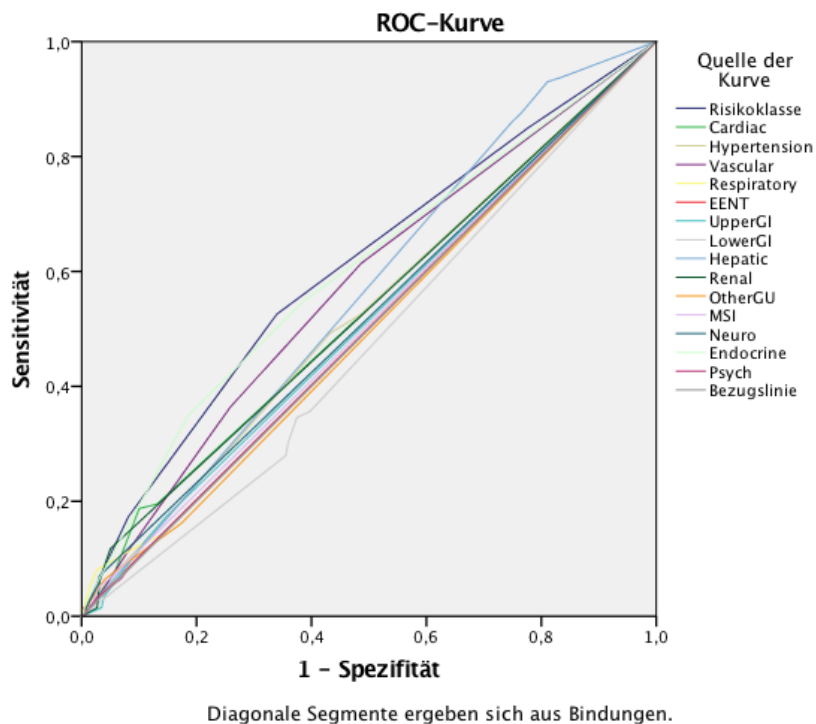
Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Risikoklasse	,604	,024	,000	,556	,652
Herz	,533	,025	,194	,484	,582
Hypertonie	,527	,025	,285	,478	,576
Gefäße	,572	,025	,004	,524	,621
Resp.System	,504	,025	,861	,455	,554
Auge+HNO	,502	,025	,951	,452	,551
ObererGIT	,512	,025	,630	,463	,561
UntererGIT	,472	,025	,272	,423	,522
Leber	,560	,025	,017	,511	,609
Niere	,533	,025	,191	,484	,582
Restl.Uro	,496	,025	,887	,447	,546
BuH	,508	,025	,747	,459	,557
Neuro	,519	,025	,442	,470	,568
Endokrinium	,598	,025	,000	,550	,646
Psych	,502	,025	,950	,452	,551

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Risikoklasse, Herz, Hypertonie, Gefäße, Resp.System, Auge+HNO, ObererGIT, UntererGIT, Leber, Niere, Restl.Uro, BuH, Neuro, Endokrinium, Psych liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

**Tabelle 23: Fläche unter der Kurve, Gruppenvariable: Krankenhausaufenthalt  $\geq 13$  Tage**



**Abb.5: ROC-Kurven; Gruppenvariable: Dauer des Krankenhausaufenthaltes  $\geq 13$  Tage; positiver Zustand: Ja**

### 3.5.3 Binär logistische Regression

Im Rahmen der binären logistischen Regression wurden 9 Variablen untersucht. Erneut konnten einige Faktoren als risikosteigernd und senkend erkannt werden. Die Variablen wurden zunächst vorwärts der schrittweisen Regression nach Wald unterzogen. Dabei wurden lediglich die Variablen „UntererGIT2“ und „Risikoklasse“ in das Modell integriert. Die Aufnahme zusätzlicher Variablen führte nicht zu einer Verbesserung des Modells.

Bei der Kontrolle, durch die schrittweise rückwärts laufende Regression nach Wald, fiel auf, dass neben „UntererGIT2“ die Kategorien „Leber2“ und „Risikoklasse2“ ausgewählt wurden. Aufgrund der Tatsache, dass „Leber2“ bereits im Mann-Whitney-U-Test mit einem vergleichsweise hohen Wert von 0,15 für die Effektstärke bei höchst signifikantem p-Wert von 0,001 aufgefallen war, wurde zugunsten der rückwärts laufenden Regression entschieden. Dafür sprach zusätzlich, dass die Klassifizierungstabelle der schrittweise rückwärts laufenden Regression eine bessere Prognose abgab.

		Sig.	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	Herz2	,399	,715	,328	1,558
	Gefäße2	,996	,998	,533	1,870
	UntererGIT2	,003	,530	,350	,802
	Leber2	,042	1,787	1,021	3,127
	Niere2	,784	1,139	,449	2,892
	Neuro2	,884	,875	,146	5,237
	Endokrinium2	,273	1,856	,614	5,609
	Risikoklasse	,446	1,198	,753	1,906
	Risikoklasse2	,193	1,623	,783	3,366
	Konstante	,020	,426		
Schritt 7	UntererGIT2	,003	,555	,374	,823
	Leber2	,010	1,933	1,167	3,202
	Risikoklasse2	,000	2,062	1,408	3,019
	Konstante	,005	,543		

**Tabelle 24: binär logistische Regression (rückwärts Wald); Krankenhausaufenthalt  $\geq 13$  Tage; ausgeschlossene Variablen: Herz2, Gefäße2, Leber2, Niere2, Neuro2, Endokrinium2, Risikoklasse**

Die Regressionsgleichung lautet demnach:

$$\text{logit} = -0,610 + (-0,589) * \text{UntererGIT2} + 0,659 * \text{Leber2} + 0,724 * \text{Risikoklasse2}$$

Erneut war es die Kategorie „UntererGIT2“, die mit einem geringeren Risiko verbunden war. Das Vorliegen einer schweren Erkrankung reduzierte das Risiko, länger als 12 Tage in stationärer Behandlung bleiben zu müssen, um 44,5% (OR=0,55; p=0,003; 95%CI=0,37-0,82).

Risikosteigernd waren vor allem die Variablen „Leber2“ (OR=1,93; p=0,01; 95%CI=1,17-3,2) und „Risikoklasse2“ (OR=2,06; p<0,000; 95%CI=1,41-3,02). Hier stieg das Risiko für einen stationären Aufenthalt von mehr als 12 Tagen mit der Schwere der Erkrankung um etwa das Doppelte an.

Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten war mit p<0,000 höchst signifikant (s.Tab.25). Somit kann ausgeschlossen werden, dass die b-Koeffizienten der Regressionsgleichung in der Summe Null ergeben.

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	34,349	9	,000
	Block	34,349	9	,000
	Modell	34,349	9	,000
Schritt 7 <sup>a</sup>	Schritt	-1,759	1	,185
	Block	31,380	3	,000
	Modell	31,380	3	,000

a. Ein negativer Wert für Chi-Quadrat zeigt an, dass das Chi-Quadrat der vorherigen Stufen abgenommen hat.

**Tabelle 25: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (rückwärts Wald), Schritt 1 und 7**

Nagelkerkes R-Quadrat war mit 0,077 etwa im gleichen Bereich wie bei den zuvor berechneten Modellen zu Komplikationen und Mortalität (s.Tab.26). Daher ist auch hier der Einfluss der Variablen auf das Ergebnis der Regressionsgleichung als gering einzuschätzen.

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	701,455 <sup>a</sup>	,063	,084
7	704,424 <sup>b</sup>	,057	,077

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 4, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

b. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 3, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

**Tabelle 26: Modellzusammenfassung logistische Regression (rückwärts Wald), Krankenhausaufenthalt ≥13 Tage**

Das aus der logistischen Regression entstandene Modell zur Berechnung der stationären Aufenthaltsdauer konnte laut Klassifizierungstabellen die Prädiktion von 51,2% (Block 0) auf 60,6% (Schritt7) verbessern (s.Tab.27). Trotz dieser Verbesserung kann das Ergebnis jedoch nicht wirklich zufriedenstellend sein. Schließlich werden auch mit diesem Modell etwa 4 von 10 Prognosen falsch sein. Auch dieses Ergebnis kommt einem Münzwurf nahe. Daher muss festgestellt werden, dass es auch bei der Vorhersage der Krankenhausaufenthaltsdauer an der benötigten Zuverlässigkeit der untersuchten Parameter mangelt.

	Beobachtet	Vorhergesagt				
		Dauer des Krankenhausaufenthaltes $\geq 13$ Tage		Prozentsatz der Richtigen		
		,00	1,00			
Schritt 0	Dauer des Krankenhausaufenthaltes $\geq 13$ Tage	,00	1,00			
				0	259	,0
				0	272	100,0
	Gesamtprozentsatz					51,2
Schritt 7	Dauer des Krankenhausaufenthaltes $\geq 13$ Tage	,00	1,00			
				105	154	40,5
				55	217	79,8
	Gesamtprozentsatz					60,6

**Tabelle 27: Klassifizierungstabelle binär logistische Regression (rückwärts Wald): Dauer des Krankenhausaufenthaltes  $\geq 13$  Tage, Nullmodell + Schritt 7**

## **4. Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Hauptergebnisse**

Zum Zeitpunkt der Studie lagen in der hepatobiliären Chirurgie keine wissenschaftlich evaluierten und klinisch etablierten Verfahren zur Prädiktion von Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Clavien-Dindo Klassifikation, Mortalität und der Dauer des stationären Aufenthaltes vor.<sup>7</sup>

Das Ziel dieser Studie war es, die Anwendbarkeit der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) als prädiktives Instrument bezüglich dieser Aspekte in der hepatobiliären Chirurgie zu überprüfen.

Die ermittelten Daten zeigen, dass ein zuverlässiges prädiktives Instrument durch Verwendung der CIRS nicht erstellt werden kann. Es konnten keine verwertbaren Ergebnisse zur Vorhersage von Komplikationen, Mortalität oder der Länge des stationären Aufenthaltes festgestellt werden.

Dennoch ließen sich risikosteigernde und reduzierende Variablen identifizieren. Schwere (CIRS-Score 3-4) Lebererkrankungen waren mit einer signifikant erhöhten Anzahl von Komplikationen (OR=2,583; p=0,015; 95%CI=1,205-5,538) und Mortalität (OR=8,89; p=0,033; 95%CI=1,189-66,492) assoziiert. Schwere Erkrankungen in der Kategorie „Hypertonie“ steigerten das Risiko für Mortalität (OR=2,249; p=0,019; 95%CI=1,141-4,434).

Menschen mit hohen CIRS-Gesamtscores von 10 Punkten und mehr hatten ebenfalls besonders stark erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen (OR=1,674; p=0,027; 95%CI=1,06-2,645).

Im Gegensatz dazu war aus den Daten ersichtlich, dass schwere Erkrankungen in der Kategorie „UntererGIT“ das Risiko für die Entstehung von Komplikationen (OR=0,385; p<0,000; 95%CI=0,228-0,649) und Mortalität (OR=0,419; p=0,047; 95%CI=0,178-0,987) signifikant senken.

Zur Berechnung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes eignete sich die CIRS unwesentlich besser. So mussten vor allem Patienten mit schweren Lebererkrankungen (OR=1,933; p=0,01; 95%CI=1,167-3,202) und hohen CIRS-Gesamtscores (OR=2,062; p<0,000; 95%CI=1,408-3,019) länger stationär bleiben.



Um zuverlässige Prognosen treffen zu können erreichte die CIRS jedoch auch in diesem Fall nicht die erforderliche Zuverlässigkeit.

Ob durch Veränderungen des Studiendesigns bessere Ergebnisse erzielt werden können, müssen kommende Studien zeigen. Alternativ sollten andere Möglichkeiten eruiert werden, die einen angemessenen Zeitbedarf mit hoher Zuverlässigkeit vereinbaren.

## **4.2 Diskussion der Methoden**

Mit der CIRS stand ein sicheres, zuverlässiges und bereits gut evaluiertes Mittel zur Bewertung von Multimorbidität zur Verfügung.

Gegenüber anderen Verfahren wie beispielsweise dem von Pilotto et al.<sup>2,3</sup> entwickelten MPI ist die Einfachheit des Tests von Vorteil.

Gleichzeitig ermöglicht die „Interrater und Intrarater-Reliabilität“ eine große Breite potentieller Anwender. Aufgrund der hohen Zuverlässigkeit ist davon auszugehen, dass verschiedene Anwender zu gleichwertigen Ergebnissen gelangen können. Dadurch könnte die CIRS auch in anderen Kliniken bedenkenlos verwendet werden.<sup>2,4,5,10,12,13,47</sup>

Shah et al. räumten in ihrer Studie ein, dass die vorhandenen Instrumente zur Vorhersage von Komplikationen zu kompliziert, aufwendig und zeitintensiv sind.<sup>7</sup> Hier liegt ein wesentlicher Vorteil der CIRS. Aufgrund der Tatsache, dass die CIRS überwiegend anhand von Daten erhoben wird, die im klinischen Alltag grundsätzlich ermittelt werden, ist der zusätzliche Zeitaufwand gering. Als geübter Anwender ist das Bewerten innerhalb weniger Minuten durchaus möglich. Für die Erhebung des MPI nach Pilotto et al. ist die Erhebung von 5 weiteren Tests notwendig, die zudem zum Teil nicht im klinischen Alltag erhoben werden.<sup>3</sup> Dementsprechend ist bei unserem Vorgehen von einem deutlich reduzierten Zeitbedarf auszugehen.

Diesen Punkt halte ich für enorm wichtig, weil davon ausgehen ist, dass nur eine schnell zu evaluierende Skala überhaupt eine Chance auf eine Integration in den klinischen Alltag haben kann.

Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass in der hier vorliegenden Auswertung bereits zuvor erhobene Daten analysiert wurden. Dies lässt zwei zentrale Kritikpunkte zu.

Zum einen gab es keine Möglichkeit, aktiv einzelne Punkte abzufragen, die in den Richtlinien zur Erhebung der CIRS enthalten sind.

Daher muss davon ausgegangen werden, dass es zu einer Veränderung der CIRS-Werte kommt, sobald der behandelnde Arzt den Score erhebt. Unter Kenntnis der CIRS-Richtlinien besteht die Möglichkeit, dass gewisse Punkte der Skala bewusst abgefragt werden. Dabei stellen Daten, die im klinischen Alltag der hepatobiliären Chirurgie vernachlässigt werden, ein Problem dar. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Bewertung der „Activities of daily living (ADL)“, einer geriatrischen Skala.

Einschränkungen der ADL können in der Kategorie „Neuro“ zu erhöhten CIRS Scores führen. In der hepatobiliären Chirurgie werden die ADL jedoch selten erhoben. Eine intentionelle Integration der ADL sowie anderer Punkte mit dem Ziel, die CIRS vollständig abzuarbeiten, könnte zu einer Veränderung der Ergebnisse führen. Die Auswirkungen müssten dementsprechend überprüft werden.

Zwar gilt die CIRS als zuverlässig in puncto „Interrater und Intrarater Reliabilität“, aber in der besagten Studie von Hudon et al. hatte schon der Erstuntersucher Kenntnis über die CIRS und die Verwendung seiner Daten.<sup>47</sup> Nicht nur das, sondern auch ein Hawthorne-Effekt, also die Veränderung üblicher Verhaltensmuster unter Beobachtung, kann seitens der Ärzte in dieser Studie ausgeschlossen werden.

Der zweite Kritikpunkt ist, dass ein Teil der Daten zu Beginn der Studie bereits in bearbeiteter Form vorlag. Hierzu zählen beispielsweise die Informationen, die der behandelnde Arzt in seinen Patientengesprächen vermerkt hatte. Ebenso lagen die Informationen über Komplikationen oder Mortalität ausgewertet vor. In diesen Fällen ist es nicht möglich, eine Aussage über die Qualität der Daten zu treffen.

Gezwungenermaßen mussten sie als ausreichend angenommen werden. Dennoch gibt es potentielle Fehlerquellen.

Dazu gehören:

1. Vollständigkeit: ob die Daten alle notwendigen Informationen enthalten kann nicht mit Sicherheit bestimmt werden. Da ein Teil der Daten aus einem mündlichen Anamnesegespräch stammt ist unbekannt, ob der erhebende Arzt alle 14 Punkte der CIRS sorgfältig eruiert hat. Zudem hatten die behandelnden Ärzte, wie bereits erwähnt, keine Kenntnis über die CIRS oder die Verwendung der Daten im Rahmen einer Studie. Eine vollständige Erhebung aller in der CIRS aufgeführten Punkte ist dementsprechend unwahrscheinlich.
2. Korrektheit: die Korrektheit der vorliegenden Daten kann nicht verifiziert werden. Vieles, wie beispielsweise der Konsum von Genussmitteln, beruht auf Angaben von Patienten und muss für korrekt hingenommen werden.
3. Zuverlässigkeit: diese ist nicht ermittelbar, da die Entstehung einiger Daten nicht mehr nachvollziehbar ist. Eine zuverlässige, sorgsame Erhebung der CIRS ist ebenso ungewiss wie die Vollständigkeit der Patientenangaben.

Eine Korrektur dieser Fehlerquellen ist nachträglich nicht möglich. Auch prospektiv ist dies nicht vorstellbar. Eine Erhebung aller Daten durch eine einzelne Person ist schlichtweg nicht möglich. Mindestens bei der Erhebung der Laborparameter wird im klinischen Alltag zwangsläufig eine zweite Person involviert werden.

Fehler können demnach nie ganz ausgeschlossen werden.

Aus statistischer Sicht war die ungleiche Verteilung innerhalb des ausgewerteten Datensatzes ein Problem. Bei vielen Variablen war ein Ausprägungsgrad, häufig der Wert „0“, überdurchschnittlich oft vertreten (s.3.2 Prozentuale Verteilung der Vorerkrankungen nach Schweregrad).

Im Rahmen der statistischen Auswertung war es dementsprechend schwer verwertbare Ergebnisse zu erhalten. Besonders für die Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests wären stetige Werte von Vorteil. Diese dürfen zwar durchaus

nominal sein und müssen auch nicht zwangsläufig einer Normalverteilung folgen, eine häufige Mehrfachbesetzung, wie hier der Fall, ist für den Test jedoch durchaus ungünstig.

Eine Erhöhung der Fallzahl kann dieses Problem ebenfalls nicht lösen. Eine Lösung könnte sein, die CIRS erneut zu modifizieren und besonders ungünstige Variablen auszuschließen.

Ob der statistisch erkennbare Effekt der übrigen Variablen auf die zu untersuchenden Ereignisse dadurch deutlicher wird, ist ungewiss und muss erst untersucht werden.

Im Rahmen der logistischen Regression stellte die ungleichmäßige Verteilung der CIRS-Punkte ebenfalls ein Problem dar.

Um das Problem zu beheben, wurden die Variablen für die logistische Regression dichotomisiert. Aus statistischer Sicht wäre es am sinnvollsten durch

Dichotomisierung eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Patienten in beiden Gruppen zu erreichen. Dies war größtenteils nicht möglich, da bei 9 von 14

Variablen mehr als 80% der Patienten keine Vorerkrankung hatten. Abgesehen von der Kategorie „Leber“ waren stets mehr als 43% ohne Vorerkrankungen. Der

Versuch einer gleichmäßigen Verteilung im Rahmen der Dichotomisierung wäre dementsprechend zwangsläufig auf die Gruppen 0 und 1-4 hinausgelaufen. Es

wurde entschieden, die schwer erkrankten (3-4) von den leicht oder nicht erkrankten Probanden (0-2) abzugrenzen. Auf diese Weise erhofften wir uns

herauszufinden, ob schwere Erkrankungen in einer Kategorie einen wesentlichen Einfluss auf die Mortalitäts- und Morbiditätsrate haben. Mögliche Einbußen bei

den statistischen Ergebnissen mussten dafür in Kauf genommen werden. Dennoch wurde dieser Schritt für notwendig befunden. Die statistisch sinnvollere Option

wäre eine Dichotomisierung in die Gruppen 0 und 1-4 gewesen, um möglichst viele Kategorien in einer gleichmäßigen Verteilung von  $\pm 15\%$  zu erhalten. Doch auch

auf diesem Weg hätte man dieses Ziel nur in 4 von 15 Kategorien erreichen können. Die restlichen Kategorien waren davon weit entfernt. Daher wäre diese

Maßnahme aus statistischer Sicht nur wenig hilfreich. Zudem spricht gegen eine Dichotomisierung in 0 und 1-4, dass lediglich unterschieden wird, ob der Patient

eine Vorerkrankung hat oder nicht. Die Einteilung anhand der CIRS wäre demnach zunichte gemacht worden.

In der Studie ergab sich zudem ein Fallzahlproblem, da von 576 Patienten lediglich 39 verstarben. Dies erschwerte es, die ausschlaggebenden Faktoren festzustellen. Vor allem im Rahmen der logistischen Regression stellte die geringe Anzahl der Verstorbenen ein Problem dar. Im untersuchten Zeitraum verstarben lediglich 6,77% aller Patienten. Eine Faustregel besagt, dass mindestens 10% aller Fälle in einer binären, logistischen Regression positiv sein sollten. Andernfalls kann es zu unglaublichen Schätzergebnissen kommen.

Eine Möglichkeit, um den prozentualen Anteil an verstorbenen Patienten zu erhöhen, könnte sein, die Studie in Subgruppen zu unterteilen oder gewisse Operationsindikationen auszuschließen. Der Begriff „hepatobiliäre Chirurgie“ ist sehr umfassend. In der Studie wurden alle Patienten, von einfachen Routineoperationen bis hin zu höchst komplexen Operationen mit Operationszeiten von bis zu 854 Minuten, aufgenommen. Die Tatsache, dass Patienten mit den gleichen Vorerkrankungen diese enorm unterschiedlichen Operationen besser oder schlechter überstehen, scheint nicht verwunderlich. Schließlich stellte sich heraus, dass Patienten mit schweren Lebererkrankungen ein 8,89-fach ( $p=0,033$ ;  $95\%CI=1,189-66,492$ ) erhöhtes Risiko für Letalität haben. Dementsprechend wäre es sinnvoll, den Fokus vorerst auf die schweren und sehr schweren Lebererkrankungen zu legen, da gerade diese mit erhöhter Letalität und Komplikationen verbunden zu sein scheinen.

Indem man die Patienten nach Indikation unterteilt, könnte man zumindest Eingriffe mit besonders hohen Mortalitätsraten wie Leberteilektomie bei perihilären Cholangiokarzinomen mit einer postoperativen Mortalität bis zu 18%<sup>26</sup> mit erhöhter Zuverlässigkeit auswerten.

Eine mögliche Fortsetzung der Studie könnte demnach die Bestimmung von Mortalität und Morbidität bei perihilären Cholangiokarzinomen unter kollektivspezifischer Berücksichtigung der einzelnen CIRS Kategorien sein.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

Soweit uns bekannt ist, war unserer Studie die erste, die den prädiktiven Wert der CIRS zur Vorhersage von Mortalität, Komplikationen und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes untersuchte. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass keine der genannten Zielgrößen von der CIRS mit der geforderten Zuverlässigkeit vorausgesagt werden konnte. Für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes konnte eine minimal bessere Prädiktion durch das Regressionsmodell errechnet werden. Die Klassifizierungstabellen für Mortalität und Komplikationen zeigten keinerlei Verbesserung durch das erstellte Modell. Ein klinischer Einsatz der CIRS zur Identifizierung von Risikopatienten oder zur Prädiktion von Mortalität und Komplikationen ist daher nicht vorstellbar.

Dennoch konnten diverse Variablen im Rahmen der statistischen Analyse als signifikante Risikofaktoren identifiziert werden. Die Schwere der Lebererkrankung und Summe der Vorerkrankungen stellten sich als die zentralen Variablen heraus. Überraschenderweise führten erhöhte Werte in der Kategorie „UntererGIT“ zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für Komplikationen und Mortalität.

Das zentrale Problem der Studie war, dass die Ergebnisse der statistischen Auswertung nicht ausreichten um darauf beruhend eine zuverlässige Prädiktion betreiben zu können. Sowohl die ROC-Kurven als auch die binär logistische Regression zeigten dies mehr als deutlich auf. Dennoch ließen sich gewisse Faktoren identifizieren, die besonderen Einfluss auf das jeweilige Risiko haben. Für die Entwicklung von Komplikationen  $\geq$  IIIb anhand der Dindo-Klassifikation handelte es sich dabei um die Variablen „UntererGIT“, „Leber2“ und „Risikoklasse2“.

Auffällig und deswegen hervorzuheben ist die Tatsache, dass das Vorhandensein einer schweren Erkrankung im Bereich „UntererGIT“ mit einem um 61,5% verminderten Risiko für Komplikationen assoziiert war. Darüber hinaus war es die im Test zuerst gewählte Variable und höchst signifikant (OR=0,385;  $p < 0,000$ ; 95%CI=0,228-0,649 ). Eine mögliche Erklärung für diese, doch eher

überraschende, Tatsache, die sich auch in der Analyse der Mortalität wiederfand, soll zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

Die binär logistische Regression wählte außerdem die Variablen „Leber2“ und „Risikoklasse2“ zur Erstellung der Regressionsgleichung aus. Beide Variablen führten erwartungsgemäß bei steigenden CIRS-Werten zu einer Erhöhung der Komplikationsrate.

Patienten mit schweren oder sehr schweren Lebererkrankungen hatten ein ca. 2,6-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung von Komplikationen ( $p=0,027$ ;  $95\%CI=1,2-5,5$ ). Hier lässt sich vermuten, dass die Schwere der Erkrankung auch mit dem Ausmaß des hepatobiliären Eingriffes korreliert. Je schwerer die Erkrankung, desto komplexer die Operation und desto höher dementsprechend die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen. Die abweichenden Werte fanden sich auch im Mann Whitney-U-Test wieder, bei dem der mittlere Rang der Menschen mit Komplikationen um 27,63 höher war ( $p=0,022$ ).

Für die Risikoklassen 3 und 4 wurde ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung von Komplikationen festgestellt ( $OR=1,7$ ;  $p=0,027$ ;  $95\%CI=1,06-2,65$ ). Eine Erhöhung der Komplikationsrate bei Anstieg des CIRS-Gesamtscores wurde im Vorfeld erwartet. Die Hypothese lautete, dass, je mehr Vorerkrankungen und je mehr schwerere Vorerkrankungen ein Patient vor der Operation hat, desto höher auch das Risiko ist, dass postoperativ Komplikation auftreten könnten. Schließlich hatten im Vorfeld auch schon verschiedene Studien Zusammenhänge zwischen dem CIRS Score und der Länge des Krankenhausaufenthaltes beschrieben.<sup>5,11</sup> Daher liegt nahe, dass Komplikationen der Hauptgrund für einen verlängerten stationären Verbleib der Patienten sind.

Das zweite Ziel der Studie war es, den prädiktiven Wert der CIRS zur 90-Tages Mortalität zu bestimmen. Auch hier waren die Werte nicht ausreichend, um zuverlässige Prognosen erstellen zu können. Im Wesentlichen entsprachen die Ergebnisse der Analyse der Komplikationen.

Zum Vorbild und Vergleich lag hier die Arbeit von Pilotto et al. vor. Sie überprüften in ihrer Studie, in der die CIRS als einer von sechs Tests verwendet wurde, ob ein

Zusammenhang zwischen den Werten des „Multidimensional Prognostic Index“ und der 2 Jahres-Überlebensrate vorliegt. Pilotto et al. konnten dabei signifikante Korrelationen feststellen ( $p=0.001$ ).<sup>5</sup>

Auch in unserer Studie konnte anhand der eingeteilten Risikoklassen eine signifikante Erhöhung der mittleren Ränge bei steigenden Gesamtscores festgestellt werden. Dabei war der mittlere Rang der 38 verstorbenen Patienten um 78,44 höher als in der Vergleichsgruppe der Überlebenden ( $p=0,003$ ). Die Ergebnisse waren jedoch nicht aussagekräftig genug, um, wie Pilotto et al.<sup>2</sup>, von einer klinisch sinnvollen Anwendbarkeit zu sprechen. Die ROC-Analyse führte für die Risikoklasse zu einem Wert von 0,638 und ist somit als nicht akzeptabel einzustufen. Zur Prädiktion der Mortalität ist die CIRS dementsprechend unzureichend und kann daher ebenfalls nicht klinisch eingesetzt werden.

Aus einem nicht direkt ersichtlichen Grund scheint die MPI-Bewertung von Pilotto et al.<sup>2</sup> der CIRS-Skala in der Prädiktion der Mortalität überlegen zu sein. Diverse Unterschiede im Studiendesign machen es jedoch schwer zu bestimmen, woran dies liegt.

Pilotto et al. entwickelten den verwendeten MPI stufenweise. Sie gelangten erst nach vielen Versuchen durch die schrittweise Inklusion von verschiedenen Testverfahren zu der letztendlich verwendeten Form des MPI. Es wurde beschrieben, dass die anfänglichen Versuche des MPI auf den ADL, dem Gebrauch von Medikamenten („medication use“) und sozialen Aspekten („social aspects“) basierten. Diese führten jedoch zu „unbefriedigenden Ergebnissen“ bei der Prognose der Ein-Jahres-Mortalität ( $OR=0,635$ ;  $95\%CI=0,141-2,871$ ).

Anschließend wurden schrittweise weitere Tests hinzugefügt um die Ergebnisse zu verbessern.<sup>3</sup>

Diese Vorgehensweise ist in Bezug auf die von uns durchgeführte Studie interessant. Die Aufnahme weiterer Tests oder des gesamten MPIs in das angewandte Verfahren könnte möglicherweise solidere Ergebnisse liefern. Problematisch dürfte jedoch sein, dass zur Erhebung einiger der angewandten Tests Daten nötig sein werden, die nicht erhoben wurden. Eine direkte Folgestudie, die auf den vorliegenden Daten basiert und somit eine direkte Vergleichsmöglichkeit bietet, ist unglücklicherweise nicht möglich.



Auch darf an diesem Punkt nicht in Vergessenheit geraten, dass die CIRS vorsätzlich aufgrund ihrer einfachen und schnellen Anwendbarkeit ausgewählt wurde. Durch Aufnahme weiterer Parameter opfert man diese Vorteile und verringert so die Wahrscheinlichkeit, dass das Verfahren im klinischen Alltag integriert werden kann.

Mit Sicherheit lässt sich sagen, dass Pilotto et al. mit ihrer Methode deutlich bessere Ergebnisse erzielen konnten. Sie erreichten sowohl für die 6-Monats- als auch die 12-Monats-Mortalität AUC-Werte von 0,751 (95%CI=0,7-0,8).<sup>3</sup> AUC-Werte von 0,751 entsprechen nach „Hosmer/Lemeshow einer „akzeptablen Unterscheidungsfähigkeit“ und sind somit statistisch tragbar.<sup>51</sup> Ob sie für das jeweilige Anwendungsverfahren ausreichen, ist letzten Endes Definitionsfrage. In unserer Studie war die Variable Risikoklasse in allen drei ROC-Analysen die stärkste Variable. Dennoch blieben die Werte sowohl bei der Untersuchung der Komplikationen (AUC=0,574; p=0,017; 95%CI=0,513-0,635) als auch der Mortalität (AUC=0,638; p=0,004; 95%CI=0,552-0,724) und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (AUC=0,604; p<0,000; 95%CI=0,556-0,652) weit hinter denen von Pilotto et al.<sup>2</sup> zurück.

An dieser Stelle kommt ein weiterer wesentlicher Faktor ins Spiel, dem Pilotto et al. in der Kurzfassung der Studie ihrer eigenen Absatz widmeten. Sie betonen, dass im MPI Parameter verwendet wurden, die besonders stationär aufgenommene ältere Menschen charakterisieren. Dabei seien alle verwendeten Tests im Vorfeld mehrfach validiert worden. Das Problem ist, dass die erwähnte Validierung an geriatrischen Studienpopulationen durchgeführt wurde.<sup>3</sup> Dies gilt auch für die CIRS. Hier liegt ein zentrales Problem der Studie und einer der größten Kritikpunkte des Studiendesigns. Ob die im MPI angewandten geriatrischen Verfahren und insbesondere die CIRS für eine andere Studienpopulation überhaupt anwendbar sind, ist ungewiss. Pilotto et al. verwendeten ausschließlich Probanden ab 65 Jahren. Sowohl die CIRS als auch der MPI wurden zur Bestimmung der Komorbidität von „älteren Menschen“ entwickelt. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Pilotto et al. betrug 82,8 Jahre, während in unserer Studie alle Patienten aufgenommen wurden.<sup>3</sup> Das durchschnittliche Alter

betrug dabei 60,7 Jahre. In Rahmen der Recherche konnte keine Studie gefunden werden, die sich mit der Anwendbarkeit der CIRS bei jüngeren Menschen auseinandergesetzt hat. Es besteht demnach die Möglichkeit, dass die CIRS und der MPI schlichtweg ungeeignet sind um sie bei jüngeren Menschen ohne oder mit wenig Komorbidität anzuwenden. Auch Pilotto et al. erkannten an dieser Stelle eine Einschränkung des angewandten Verfahrens und kamen zu dem Schluss, dass für abweichende Studienpopulationen vermutlich andere Instrumente in den MPI eingearbeitet werden müssten.<sup>3</sup>

Um dieses Problem zu beseitigen bleiben eigentlich nur zwei Ansätze. Eine wäre, die CIRS durch eine besser geeignete Alternative auszutauschen.

Die andere Möglichkeit wäre, einen Schritt zurückzugehen und zunächst die Eignung der CIRS für die vorhergesehene Studienpopulation zu validieren. Im Anschluss könnten, wie bei der Entwicklung des MPI, schrittweise weitere Tests aufgenommen werden um zu überprüfen, welche dazu in der Lage sind, die Ergebnisse zu verbessern. Die Validierung der CIRS bei jüngeren Menschen könnte sich jedoch schwierig darstellen, da die vermutlich geringere Mortalitätsrate auch dort zu einem Fallzahlproblem führen würde.

Neben dem allgemeinen Gesundheitszustand gibt es außerdem zahlreiche leberspezifische Faktoren, die in ihrer Finesse im Rahmen der CIRS nicht berücksichtigt werden. Doch auch für diese konnte ein erhöhtes Auftreten von Komplikationen und Mortalität nachgewiesen werden.<sup>22</sup> Es könnte daher notwendig sein, über die Gewichtung der einzelnen Kategorien nachzudenken. Schließlich finden die Operationen an und aufgrund einer erkrankten Leber statt. Warum sollte man daher speziell den Ausgangszustand dieses Organes nicht genauer begutachten und nötigenfalls höher gewichten als andere Variablen. Bewiesenermaßen sind postoperative Leberversagen oder temporär eingeschränkte Leberfunktionen die gefährlichsten Komplikationen in der hepatobiliären Chirurgie mit Sterberaten von bis zu 10%.<sup>22,23,25</sup> Dafür spricht außerdem, dass die Variable Leber in vielen der durchgeführten Testverfahren durchaus statistisch signifikante Ergebnisse lieferte.

Wichtig ist es zu unterstreichen, dass die Vorhersage von Operationsergebnissen ein multivariates Unterfangen ist. Schließlich bestimmt nicht nur der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten über das Ergebnis. Es gibt zudem zahlreiche Einflüsse, die eine Prädiktion höchst komplex machen. Dazu zählen neben der Vorgeschichte des Patienten operationstechnische Vorgehensweisen (z.B. die Länge des „Pringle-Manövers“), Art und Ausmaß der Resektion oder auch histopathologische Befunde. Für viele Aspekte sind Assoziationen zu Ergebnissen und Risiken in der hepatobiliären Chirurgie nachgewiesen. Allerdings sind nicht alle präoperativ definierbar.<sup>22</sup>

Aus diesem Grund muss auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass eine ausreichende Prädiktion von Morbidität und Mortalität technisch schlichtweg unmöglich sein könnte. Natürlich sollte weiterhin versucht werden einen Weg zu finden, um genau dies zu ermöglichen.

Nagaratnam et al.<sup>11</sup> hatten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und dem CIRS-Gesamtscore beschrieben. Allerdings sind die Unterschiede im Studiendesign wieder enorm. So hatten sie ausschließlich Patienten von 90-99 Jahren erfasst. Auch der Grund für die stationäre Aufnahme des Patienten spielte keine Rolle. Da das Verfahren gleich war und in der Analyse ebenfalls ein Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde, lassen sich die Werte gut vergleichen. Die von ihnen erreichte Effektstärke des CIRS-Gesamtscore auf die Dauer des Aufenthaltes war mit 0,4 unseren Ergebnissen deutlich überlegen. Es lässt sich annehmen, dass die CIRS unter korrekten Voraussetzungen zur Prädiktion der stationären Aufenthaltsdauer geeignet ist. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten dies jedoch nicht. Zur Prädiktion der Krankenhausaufenthaltsdauer waren die einzelnen Variablen ebenfalls nicht aussagekräftig genug (AUC=0,604;  $p < 0,000$ ; 95%CI=0,556-0,652). Ob die CIRS bei Operationen anderer Fachrichtungen zuverlässiger ist, können nur weitere Studien zeigen.

Unter den drei untersuchten abhängigen Variablen lieferte die CIRS in der logistischen Regression zur Vorhersage der Dauer des Krankenhausaufenthaltes die besten Ergebnisse. Es konnte ein Modell entwickelt werden, durch das die Vorhersage immerhin um 9,4% verbessert werden konnte. Dabei belief sich der

Prozentsatz der richtig klassifizierten Patienten dennoch auf lediglich 60,6%. Zufriedenstellend sind auch diese Ergebnisse nicht, sodass sich keine verlässliche Prognose entwickeln lässt.

Eine bereits erwähnte Besonderheit, sowohl in Bezug auf das Risiko von Komplikationen und Mortalität als auch auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war, dass höhere Score-Werte der Variable „UntererGIT“ zu einer Minimierung des Risikos bzw. zu verkürzten Aufenthalten führten. Die mittleren Ränge der Patienten mit positivem Outcome sind signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe ohne Komplikationen und Letalität. Auch die logistische Regression weist immer wieder auf diesen Zustand hin. Alle drei untersuchten abhängigen Variablen zeigen eine deutlich bessere Prognose bei „UntererGIT“-Werten von 3 und 4. In Bezug auf Komplikationen war die Variable „UntererGIT2“ in der logistischen Regression mit  $p < 0,000$  die mit Abstand signifikanteste Variable.

Vor der Analyse wurde grundsätzlich erwartet, dass erhöhte CIRS-Werte, egal welcher Kategorie, zu einer Erhöhung des Risikos führen würden. Die Tatsache, dass es auch Variablen gibt, bei denen ein Anstieg des Scores zu einem verminderten Risiko führen könnte, überraschte.

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass es sich bei diesen Patienten häufig um Patienten mit einem Tumor des Enddarmes handelt. Im Rahmen des Tumors entstehen durch Filialisierung häufig kolorektale Leberfiliae. Etwa 50% aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickeln im Verlauf hepatische Metastasen.<sup>22</sup> Die große Anzahl von Patienten mit filialisierten kolorektalen Karzinomen fiel bereits während der Erhebung der Daten auf. Entsprechend der CIRS-Skala wird dafür in der Kategorie „UntererGIT“ die Höchstpunktzahl von 4 Punkten vergeben.

Der Grund für das reduzierte Risiko könnte sein, dass die Entfernung von Leberfiliae häufig ein geringerer chirurgischer Aufwand ist als die Operation eines ausgeprägten Primärtumors der Leber. Der „unkompliziertere“ hepatobiliäre Eingriff und die damit potentiell geringere Entfernung von Lebergewebe könnte der Grund sein, warum diese Variable die Einzige ist, bei der die Patienten ohne Komplikation oder letalen Verlauf höhere Werte aufweisen.

Natürlich lässt sich die Aussage, dass kolorektale Metastasen leichter zu resezieren sind, nicht pauschalisieren. Dennoch spricht die deutlich geringere Mortalitätsrate von 2,6%, im Vergleich zu 7% bei hepatozellulären Karzinomen dafür.<sup>22</sup> Zudem gibt es viele Faktoren, die einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis haben. Dazu gehören beispielsweise das Alter, die Größe und Anzahl der Metastasen, das Stadium des Primärkarzinoms sowie der Resektionsrand.<sup>53</sup> Auch operationsspezifische Aspekte und Techniken haben einen großen Einfluss auf das Ergebnis.<sup>22</sup> Nichtsdestotrotz wäre es eine denkbare Erklärung, warum dieser Zustand so beobachtet werden konnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die zentrale Frage des prädiktiven Wertes der CIRS zur Morbidität und Mortalität in der hepatobiliären Chirurgie beantwortet werden konnte. Die Ergebnisse sprechen allesamt eindeutig gegen eine Verwendung der CIRS zur Prädiktion. Um eine Hilfe im klinischen Alltag zu sein, sind zuverlässige prognostische Instrumente nötig. Bei den vorliegenden Werten muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die Fehlerzahl zu groß wäre. Das Ziel, Risikopatienten schon vor der Operation zu identifizieren, kann durch die hier angewandte Art der CIRS nicht erreicht werden. Von einer Nutzung der CIRS zur Prädiktion muss aus diesen Gründen abgeraten werden. Gleiches gilt auch für die Vorhersage der Nebenzielgröße „Dauer des Krankenhausaufenthaltes“.

Es zeigten sich Zweifel an den angewandten Methoden, insbesondere der CIRS. Letztendlich lieferte die statistische Auswertung unzureichende Ergebnisse. Die Eignung zur Prädiktion in der hepatobiliären Chirurgie muss daher hinterfragt werden. Erwähnte Problematiken wie der unerforschte Einsatz im operativen Kontext, die nicht evaluierte, jüngere Studienpopulation und die unzureichende Gewichtung potentieller Hauptfaktoren der hepatobiliären Chirurgie lassen Raum für Zweifel.

Abschließend bleibt zu sagen, dass die Prädiktion von Komplikationen und Mortalität ein komplexes und von sehr vielen Faktoren bestimmtes Unterfangen ist. Trotz aller Schwierigkeiten wäre es wünschenswert, eine geeignete Methode zu entwickeln, um zukünftig Patienten über das bestehende Risiko aufklären zu

können, Risikopatienten die notwendige Aufmerksamkeit zu schenken und, sofern möglich, die Entstehung von Komplikationen und Mortalität zu vermeiden.

## **5. Zusammenfassung**

**Einleitung-** 12,5% aller operierten Patienten sind für mehr als 80% aller Todesfälle verantwortlich. Über die Identifizierung dieser Risikopatienten ist wenig bekannt.<sup>6</sup> Währenddessen sind hepatobiliäre Operationen nach wie vor mit einem relativ hohen Mortalitätsrisiko von etwa 5% assoziiert.<sup>15</sup>

**Ziel-** Die Evaluierung der „Cumulative Illness Rating Scale(CIRS)“ zur Prädiktion von Komplikationen und Mortalität in der hepatobiliären Chirurgie.

**Material und Methoden-** Alle Patienten, die sich vom 01.01.2011 bis zum 06.05.2016 einer hepatobiliären unterzogen, wurden retrospektiv anhand der elektronischen Patientenakte(NICE) gemäß der modifizierten CIRS<sup>46</sup> bewertet. Abhängig von der Gesamtsumme der ermittelten CIRS-Werte wurden die Patienten in 4 Risikoklassen (1-4) unterteilt. Anschließend wurden die 14 CIRS-Kategorien und die Risikoklassen auf ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen  $\geq$ IIIb<sup>50</sup> gemäß der Dindo-Klassifikation sowie der 90-Tages-Mortalität<sup>49</sup> untersucht.

**Ergebnisse-** 576 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von  $60,7 \pm 13,7$  Jahren wurden in die Studie aufgenommen. 18,6% der Patienten wiesen Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation auf. 6,8% verstarben innerhalb des Überwachungszeitraumes von 90 Tagen. Für die Risikoklassen 3+4 (OR=1,674; p=0,027; 95%CI=1,060-2,645) sowie für Erkrankungen der Schweregrade 3+4 in der Kategorie „Leber“ (OR=2,583; p=0,015; 95%CI=1,205-5,538) konnten signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeiten für die Entstehung von Komplikationen festgestellt werden. Gleiches wurde im Bezug auf Mortalität für Erkrankungen der Schweregrade 3+4 in den Kategorien „Hypertonie“ (OR=2,249; p=0,019; 95%CI=1,141-4,434) und „Leber“ (OR=8,891; p=0,033; 95%CI=1,189-66,492) nachgewiesen. Im Gegensatz dazu führten Erkrankungen der Schweregrade 3+4 in der Kategorie „Unterer Gastrointestinaltrakt“ zu einer deutlichen Reduzierung des Risikos für die Entwicklung von Komplikationen (OR=0,385; p<0,000; 95%CI=0,228-0,649) und Mortalität (OR=0,419; p=0,047; 95%CI=0,178-0,987). Die im Rahmen der binär logistischen Regression erstellten Regressionsgleichungen ermöglichten keine verbesserte Klassifizierung der Patienten.

**Zusammenfassung-** Die Ergebnisse zeigen, dass signifikante Zusammenhänge zwischen der Entstehung von Komplikationen  $\geq$ IIIb anhand der Dindo-Klassifikation und der 90-Tages-Mortalität mittels CIRS nachweisbar sind. Dennoch geht hervor, dass der prädiktive Wert der modifizierten CIRS für die hepatobiliäre Chirurgie gering ist.



## **6. Summary**

**Introduction-** 12,5% of all surgical patients are responsible for more than 80% of all preoperative deaths. Whereas hepatobiliary surgery is still associated with a 5% mortality rate, there is little data available to identify this group of high-risk patients. <sup>6,15</sup>

**Aim-** To evaluate the usefulness of the „Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)“ as a predictive tool for complications and mortality in the hepatobiliary surgery.

**Material and Methods-** All patients who have undergone hepatobiliary surgery in the time from 01.01.2011 to 06.05.2016 have retrospectively been evaluated by the modified CIRS<sup>46</sup> based on their electronic health record (NICE). Depending on the total score, patients have been divided into 4 risk-groups (1-4). The 14 CIRS-categories and the risk-groups have been examined for an interrelation between score/risk-group and the frequency of postoperative complications >IIIb according to the Clavien-Dindo-Scale and the 90-day-mortality.

**Results-** 576 patients with a mean age of 60,7 ±13,7 years have been included. 18,6% of all patients had postoperative complications ≥IIIb. 6,8% died during the monitoring period of 90 days. For the risk-groups 3+4 (OR=1,674; p=0,027; 95%CI=1,060-2,645) and for patients with scores of 3+4 in the category „Liver“ (OR=2,583; p=0,015; 95%CI=1,205-5,538), the statistic showed a significant rise of postoperative complications. The same effect was detected regarding the 90-day-mortality for patients with scores of 3+4 in the categories „Hypertonus“ (OR=2,249; p=0,019; 95%CI=1,141-4,434) and „Liver“ (OR=8,891; p=0,033; 95%CI=1,189-66,492). The presence of a disease with a score of 3 or 4 in the category „Lower gastrointestinal tract“ reduced the risk for both complications (OR=0,385; p<0,000; 95%CI=0,228-0,649) and mortality (OR=0,419; p=0,047; 95%CI=0,178-0,987) about 60%. Nevertheless the regression equations were not able to improve the classification of the patients undergoing hepatobiliary surgery.

**Summary-** The results showed significant correlations between several CIRS-categories and the development of complications ≥IIIb according to the Dindo-classification or 90-day-mortality. Still, the development of a reliable predictive tool for hepatobiliary surgery was not possible.

## **7. Literaturverzeichnis**

1. Pearse R, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in europe - authors' reply. *Lancet*. 2013;381(9864):370-371.
2. Pilotto A, Ferrucci L, Scarcelli C, et al. Usefulness of the comprehensive geriatric assessment in older patients with upper gastrointestinal bleeding: a two-year follow-up study. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2007;25(2):124-128.
3. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res*. 2008;11(1):151-161.
4. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1926-1931.
5. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability: a prospective comparison of three comorbidity indices. *Medical Care*. 1996;34(11):1093-1101.
6. Pearse RM, Harrison DA, James P, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care*. 2006;10(3):R81.
7. Shah N, Hamilton M. Clinical review: Can we predict which patients are at risk of complications following surgery? *Critical Care*. 2013;17(3):226-226.
8. Zacharias T, Ferreira N. Nutritional risk screening 2002 and ASA score predict mortality after elective liver resection for malignancy. *Archives of Medical Science*. 2017;13(2):361-369.
9. Martínez-Mier G, Esquivel-Torres S, Alvarado-Arenas RA, Ortiz-Bayliss AB, Lajud-Barquín FA, Zilli-Hernandez S. Liver resection morbidity, mortality, and risk factors at the departments of hepatobiliary surgery in Veracruz, Mexico. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2016;81(4):195-201.
10. Tominaga T, Nonaka T, Takeshita H, et al. The Charlson Comorbidity Index as an independent prognostic factor in older colorectal cancer patients. *Indian Journal of Surgery*. 2018;80(1):54-60.
11. Nagaratnam N, Gayagay G. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in hospitalized nonagenarians. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2007;44(1):29-36.
12. Mistry R, Gokhman I, Bastani R, et al. Measuring medical burden using CIRS in older veterans enrolled in upbeat, a psychogeriatric treatment program: a pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(10):1068-1075.
13. Fortin M, Hudon C, Dubois MF, Almirall J, Lapointe L, Soubhi H. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:74.
14. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012;380(9847):1059-1065.
15. Bruns CJ. Komplikationen in der Leberchirurgie. *Der Chirurg*. 2015;86(2):112-113.

16. Pearse RM, Holt PJ, Grocott MP. Managing perioperative risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *BMJ*. 2011;343:d5759.
17. Grünheid E, Sulak H. *Bevölkerungsentwicklung Daten, Fakten, Trends zum demografischen Wandel*. Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung; 2016.
18. Knapstein J, Zimmermann T, Galle PR. Lebererkrankungen - Ursachen und Therapien im Überblick. *Lege Artis* 2013;3:16-23.
19. *Statistisches Bundesamt (Destatis) Gesundheit: Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2016*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2017.
20. Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzl MF, et al. Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a german centre. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(36):1758-1762.
21. *Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2015*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2017.
22. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(1):45-54.
23. Rentsch M, Khandoga A, Angele M, Werner J, eds. *Komplikationsmanagement in der Chirurgie : Allgemein Chirurgie - Viszeralchirurgie - Thoraxchirurgie*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015.
24. Arend J, Schütte K, Weigt J, et al. Gallenleckage nach Leberresektion. *Der Chirurg*. 2015;86(2):132-138.
25. Lang H, Radtke A, Hindennach M, et al. Virtual hepatic surgery - computer-assisted operation planning on the 3-dimensional reconstructed liver. *Z Gastroenterol*. 2007;45(9):965-970.
26. Rauchfuß F, Settmacher U. Abschätzung der postoperativen Mortalität nach Leberteileresektion bei perihilären Cholangiokarzinomen. *Der Chirurg*. 2016;87(6):534-534.
27. Nagel E, Löhlein D, eds. *Pichlmayrs Chirurgische Therapie : Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006.
28. Bruns CJ. Complications in hepatopancreatobiliary surgery: the complexity necessitates close interdisciplinary cooperation. *Chirurg*. 2015;86(6):517-518.
29. Faber W, Schöning W, Denecke T, et al. Therapie chronisch persistierender Biliome nach Leberresektion durch enterale Drainage. *Der Chirurg*. 2015;86(7):682-686.
30. Wang H, Yang J, Yang J, Yan L. Bile leakage test in liver resection: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2013;19(45):8420-8426.
31. Linke R, Ulrich F, Bechstein WO, Schnitzbauer AA. The White-test helps to reduce biliary leakage in liver resection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2015;14(2):161-167.
32. Guillaud A, Pery C, Campillo B, Lourdaïs A, Laurent S, Boudjema K. Incidence and predictive factors of clinically relevant bile leakage in the modern era of liver resections. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(3):224-229.

33. Rahbari NN, Elbers H, Koch M, et al. Bilirubin level in the drainage fluid is an early and independent predictor of clinically relevant bile leakage after hepatic resection. *Surgery*. 2012;152(5):821-831.
34. Dietel M, Harrison TR, Fauci AS, eds. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009.
35. Lagoo-Deenadayalan SA, Newell MA, Pofahl WE. Common perioperative complications in older patients. In: Rosenthal RA, Zenilman ME, Katlic MR, eds. *Principles and Practice of Geriatric Surgery*. New York, NY: Springer New York; 2011:361-376.
36. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J. Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(3):424-429.
37. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203(6):865-877.
38. Pinho C, Cruz S, Santos A, Abelha FJ. Postoperative delirium: age and low functional reserve as independent risk factors. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2016;33:507-513.
39. Baquero GA, Rich MW. Perioperative care in older adults. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*. 2015;12(5):465-469.
40. Cheng S-P, Yang T-L, Jeng K-S, Lee J-J, Liu T-P, Liu C-L. Perioperative care of the elderly. *International Journal of Gerontology*. 2007;1(2):89-97.
41. Siewert JR, Brauer RB. *Basiswissen Chirurgie*. ed. Berlin: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
42. WHO guidelines for safe surgery 2009 : safe surgery saves lives / World Health Organization, Patient Safety. Geneva, Switzerland 2009.
43. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009;360(5):491-499.
44. Ferreyra GP, Baussano I, Squadrone V, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of respiratory complications after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2008;247(4):617-626.
45. Conde M, Lawrence V. Postoperative pulmonary infections. *BMJ Clin Evid*. 2008; 2201.
46. Salvi F, Miller MD, Towers AL, et al. Guidelines for Scoring the Modified Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):Appendix S1.
47. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004;58(6):603-608.
48. Salvi F, Miller MD, Towers A, et al. Richtlinien für das Scoring der „Modified Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)“: Manual CIRS, Übersetzung des ANQ, Version 10/2013. *J Am Geriatr Soc*. 2013;56(10):Appendix S1.
49. Mise Y, Vauthey J-N, Zimmitti G, et al. Ninety-day Postoperative Mortality Is a Legitimate Measure of Hepatopancreatobiliary Surgical Quality. *Annals of surgery*. 2015;262(6):1071-1078.
50. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205-213.

51. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York, NY: Wiley; 2004.
52. Green DM, Swets JA. *Signal detection theory and psychophysics*. New York, NY: Wiley; 1966.
53. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer*. 1996;77(7):1254-1262.

## **8. Danksagung**

Zu Beginn möchte ich mich bei Prof. Dr. Andreas Schnitzbauer für das Überlassen des Themas sowie die konstruktive und reibungslose Betreuung während des gesamten Zeitraumes bedanken. An zweiter Stelle ist Dr. Andreas Linke zu nennen. Vielen Dank für die ausdauernde, hilfreiche und stets prompte Unterstützung. Außerdem ist an dieser Stelle Dr. Natalie Filmann vom Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung für die großartige Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertung zu nennen.

Natürlich geht auch ein großer Dank an meine Eltern, die mich zu dem Menschen haben werden lassen, der ich heute bin, die nie an mir gezweifelt haben und mich zu jeder Zeit bedingungslos unterstützt haben.

## **9. Lebenslauf**

### Persönliche Angaben:

Name: Lasse Möllers  
Geburtsdatum: 17. Januar 1990  
Geburtsort: Wermelskirchen  
Familienstand: ledig  
Anschrift: Brückenstrasse 6, 50667 Köln  
Email: [LasseMoellers@icloud.com](mailto:LasseMoellers@icloud.com)

### Schulbildung:

1996 - 2000 Kath. Grundschule St. Michael, Wermelskirchen  
2000 - 2009 Städtisches Gymnasium Wermelskirchen

Schulabschluss: Abitur

### Zivildienst:

08/2009 – 04/2010 Rettungsdienst der Feuerwehr Wermelskirchen

### Ausbildung und Beruf:

04/2011 - 07/2011 Krankenpflegepraktikum im Krankenhaus  
Wermelskirchen

10/2011 - 02/2012 Fachlehrgang zum Rettungsassistenten inkl.  
abschließendem Staatsexamen

03/2012 - 06/2012 Angestellter im Krankenhaus Wermelskirchen

07/2012 - 09/2012 Rettungsassistent im Anerkennungsjahr,  
Feuerwehr Bergisch Gladbach

10/2012 -12/2017	Studium der Zahnmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Physikum 04/2015, Staatsexamen 12/2017
2015 – heute	Promotion unter Prof. Dr. Andreas Schnitzbauer, Goethe Universität Frankfurt am Main
01/2019- heute	Angestellter Zahnarzt, Praxis für Sanfte Zahnmedizin Dr. Schwerbrock & Team, Köln



## **10. Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Der prädiktive Wert der „Cumulative Illness Rating Scale“ in der hepatobiliären  
Chirurgie  
Retrospektive Analyse am eigenen Patientenkollektiv 2012-2016“

in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums der Goethe Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Professor Dr. med. Andreas A. Schnitzbauer mit Unterstützung durch Dr. Richard Linke und Dr. Natalie Filmann, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)