

**Einfluss
einer Regionalanästhesie und der
perioperativ verabreichten Opiatmenge
auf das Langzeitüberleben beim Harnblasenkarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Katharina Lea Knecht
aus Bergisch Gladbach

2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Georg Baumgarten, MHBA
2. Gutachter: PD Dr. med. Sebastian Rogenhofer

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.10.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Hoeft

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Tumorerkrankungen	8
1.2 Immunsystem	9
1.3 Neuroendokrines System	10
1.4 Opiate	10
1.5 Balancierte Anästhesie und Regionalanästhesie	11
1.6 Möglicher Onkologischer Vorteil einer Regionalanästhesie	12
1.7 Auswahl der Art des Karzinoms	14
1.8 Das Harnblasenkarzinom	14
1.9 Prognostische Faktoren für das Harnblasenkarzinom	18
1.10 Aufgabenstellung und Zielsetzung	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign	20
2.2 Informationsquellen und Datenbasis	20
2.2.1 Stationäre und operative Daten	20
2.2.2 Studienparameter	21
2.2.3 Follow-Up	23
2.2.4 Ethische Beratung	24
2.3 Statistische Analyse	24
2.3.1 Deskriptive und Komparative Statistik	24
2.3.2 Überlebenszeit-Analyse	25
2.3.3 Cox-Regression	27
2.3.4 Signifikanz der Ergebnisse	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Gesamtkollektiv	28
3.1.1 Grundcharakteristika	28
3.1.2 Präoperative Parameter	29
3.1.3 TNM-Stadium	32
3.1.4 Anästhesiedauer	33
3.1.5 Perioperative Opiatmenge	34
3.1.6 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	35
3.1.7 Transfusion von Fresh frozen plasma-Einheiten	35

3.1.8 Chemotherapie	36
3.1.9 Follow-Up	37
3.2 Vergleich des Patientenkollektivs mit PDK und ohne PDK	38
3.2.1 Grundcharakteristika	38
3.2.2 Präoperative Parameter	39
3.2.2.2 BMI	40
3.2.3 TNM-Stadium	41
3.2.4 Anästhesiedauer	43
3.2.5 Perioperative Opiatmenge	44
3.2.6 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	44
3.2.7 Transfusion von Fresh frozen plasma-Einheiten	45
3.2.8 Chemotherapie	45
3.3 Überlebenszeitanalysen	49
3.3.1 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Alter	50
3.3.2 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	51
3.3.3 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation	52
3.3.4 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom BMI	53
3.3.5 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Serumkreatinin-Wert	54
3.3.6 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert	55
3.3.7 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium	56
3.3.8 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom N-Stadium	57
3.3.9 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der Anästhesiedauer	58
3.3.10 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten Opiatmenge	59
3.3.11 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten Menge an Erythrozytenkonzentraten	60
3.3.12 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit von perioperativ verabreichten Fresh frozen plasma-Einheiten	61
3.3.13 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemother	62
3.4 Cox-Regression	63
4. Diskussion	65
4.1 Derzeitige Kontroverse	65
4.2 Einfluss der Regionalanästhesie	68
4.3 Perioperative Opiatmenge	69
4.3.1 Einfluss der Opiatmenge	70
4.3.2 Einfluss der Opiatauswahl	71
4.3.3 Einfluss der Opiat-Applikation und Dosis	71
4.3.4. Individuelle Opiat- Wirkung	72
4.3.5 Opiat-Einfluss bei epiduraler Applikation	73

4.4 Einfluss der Analgesie	74
4.5 Einfluss des operativen Eingriffs	74
4.6 Einfluss auf das Überleben unterschiedlicher Parameter beim Harnblasenkarzinom	75
4.6.1 Patientenalter	75
4.6.2 Geschlecht	76
4.6.3 ASA –Klassifikation	76
4.6.4 BMI	77
4.6.5 Hämoglobin-Wert	78
4.6.6 T- Stadium	78
4.6.7 N- Stadium	79
4.6.8 EK- und FFP- Gabe	79
4.6.9 Anästhesiedauer	81
4.7 Grenzen der Aussagekraft und Ausblick	82
4.7.1 Fallzahl	83
4.7.2 Retrospektiver Charakter	83
4.7.3 Unterschiedliche Tumorarten	84
4.7.4 Ausblick	85
5. Zusammenfassung	86
6. Abbildungsverzeichnis	89
7. Tabellenverzeichnis	91
8. Literaturverzeichnis	93
9. Danksagung	107

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CIS	Carcinoma in situ
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh frozen plasma
Hb	Hämoglobin
IL-10	Interleukin 10
LGL	Large granular lymphocytes
NK-Zellen	Natürliche-Killer-Zellen
PCA	Patient controlled analgesia
PDK	Periduralkatheter
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
TNF- β	Tumornekrosefaktor- β
VEGF	Vascular endothelial growth factor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Maligne Erkrankungen sind in den Industrienationen mit ca. 26 % die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislaufkrankungen (ca. 40 %) (Statistisches Bundesamt, 2011). Wenn man alle bösartigen Neubildungen betrachtet, beträgt das Risiko eines Mannes in Deutschland im Laufe seines Lebens an einem Karzinom zu erkranken 47 %. Eine Frau hat ein Risiko von 38 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Krebserkrankungen beträgt bei Männern ca. 59 %, bei Frauen ca. 64 % (Robert Koch-Institut, 2012). 90 % der Todesfälle bei Tumorerkrankungen sind durch die Entstehung und die Folgen der Metastasierung begründet (Gupta et al., 2006).

Aufgrund der hohen Inzidenz und Letalität stellt eine leitliniengerechte Therapie eine hohe Priorität in der Behandlung tumorerkrankter Menschen dar und die Verbesserung der Diagnostik, operativer Behandlung und Nachbehandlung von Tumoren sind ein wichtiger Gegenstand der Forschung.

Bei Tumoroperationen erfolgt neben der chirurgischen Intervention auch durch die anästhesiologische Behandlung des Patienten ein erheblicher Eingriff in den Organismus. Bisher geht man davon aus, dass die Art des Narkoseverfahrens bei der Operation keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate des Patienten hat (Sessler, 2009).

In den letzten Jahren ist eine Kontroverse über jenen Zusammenhang entstanden. Es stellt sich die Frage, ob Alternativen zur balancierten Allgemeinanästhesie potenziell zu einer günstigeren Prognose für Tumorpatienten führen.

Zur Erläuterung wird im Folgenden zunächst auf die Tumoroperation als kritischer Moment der Metastasierung und damit dem Ursprung eines negativen Verlaufs einer Tumorerkrankung eingegangen. Es gilt zu überprüfen, inwiefern die Anästhesie durch Immunmodulation Einfluss nehmen kann. So werden zunächst das Immunsystem und dessen entsprechende Komponenten erläutert. Es schließt sich ein Abschnitt zur Bedeutung des chirurgischen Eingriffs an. Daraufhin folgt die Anästhesie, die insbesondere durch die Opiatgabe im Verdacht steht den Verlauf einer Tumorerkrankung zu verändern. Abschließend wird in einer Hypothese formuliert,

weshalb die Applikation einer Regionalanästhesie zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eine Verbesserung der Therapie und des Langzeitüberlebens nach sich ziehen könnte.

1.1 Tumorerkrankungen

Meist ist die Operation des Primärtumors die einzige kurative Therapieoption und je nach Tumorstadium kommt es bei 20 bis 77 % der Patienten schon vor oder während der Operation zur Metastasierung (Sessler, 2008). Teilweise existieren zum Operationszeitpunkt Mikrometastasen im Organismus und selbst die schonendste Operationstechnik ist normalerweise mit der Freisetzung von Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäße verbunden (Denis et al., 1997; Eschwege et al., 1995). Außerdem bleibt auch eine „minimal residual disease“, die postoperativ verbleibende Tumorzellen am Ort des Primärtumors beschreibt (Goldfarb et al., 2006). Der Nachweis von Tumorzellen im Blut innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation eines Kolonkarzinoms stellte sich in einer Studie als negativer Prädiktor für das Langzeitüberleben heraus (Peach et al., 2010). Wichtig für die Entwicklung einer manifesten Metastase ist im Folgenden die Fähigkeit der Tumorzellen oder Mikrometastasen an einem neuen Ort zu proliferieren und die Entwicklung neuer Blutgefäße zu induzieren (Fidler, 2003). Ein Mediator des Prozesses der Angiogenese ist unter anderem das Hormon „vascular epidermal growth factor“ (VEGF) (O’Riain et al., 2005). Ob nach einer Operation verbleibende Tumorzellen tatsächlich klinisch relevant werden können, hängt jedoch zusätzlich von der Aktivität des Immunsystems und dessen antimetastatischer Kapazität ab (Shakhar et al., 2003; Smyth et al., 2001). In der Realität durchbrechen die Tumorzellen oft die immunologische Barriere und in der Konsequenz entstehen Lokalrezidive sowie Fernmetastasen (Sessler, 2008). Die postoperative Phase scheint die vulnerabelste Phase für die potenzielle Metastasenentstehung darzustellen, hauptsächlich wegen der Suppression der zellvermittelten Immunität (Ben-Eliyahu, 2003).

1.2 Immunsystem

Experimentelle und klinische Studien zeigen, dass ein intaktes Immunsystem die Hauptabwehr gegen die Entwicklung von Metastasen darstellt (Fukui et al., 2012). Neben Gewebsmakrophagen, dendritischen Zellen und T-Helferzellen sind vor allem Natürliche Killer-Zellen der wichtigste Bestandteil des Immunsystems zur Erkennung und Vernichtung von Tumorzellen (Gao et al., 2008). Sie stammen von frühen lymphatischen Vorläuferzellen des Knochenmarks ab, stellen eine Subpopulation der „large granular lymphocytes“ (LGL) dar und erkennen und lysieren Tumorzellen (Böcker et al., 2004). Auch wenn diese zelluläre Immunität das Wachstum des Primärtumors nicht verhindern konnte, so kann sie doch die Etablierung von Metastasen verhindern (Hanahan et al., 2000). Eine Suppression der Natürlichen Killer-Zellen ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Im Tierversuch demonstrierten Hanna und Mitarbeiter eine erhöhte Rate der Tumormetastasierung bei Mäusen mit verminderter NK-Zell-Aktivität (Hanna et al., 1981). In einer anderen Studie zeigte dieselbe Arbeitsgruppe eine gewisse Resistenz von Mäusen gegenüber der Metastasenentstehung, wenn die Tiere durch vorherige Stimulierung (durch Induktion mithilfe von *Corynebacterium parvum*) eine erhöhte NK-Zell-Aktivität aufwiesen (Hanna, 1982). Die Bedeutung von NK-Zellen und ihre Rolle in der Tumorabwehr beim Menschen sind laut Brittden und Mitarbeitern insbesondere über NK-Zell-Mangelzustände definiert. Eine erhöhte Tumorzinzidenz trat bei Patienten auf, die aus unterschiedlichen Gründen eine reduzierte NK-Zell-Aktivität zeigten (Brittden et al., 1996). Weitere Studien demonstrierten die unabhängige prognostische Relevanz von T-Lymphozyten und NK-Zellen hinsichtlich der Überlebensrate von Krebspatienten (McCoy et al., 2000; Taketomi et al., 1998). Nun vermindert schon der chirurgische Eingriff an sich die Aktivität der NK-Zellen für etwa 7 Tage (Fukui et al., 2012). Nach einer onkologischen Operation ist die präoperative Aktivität der NK-Zellen nicht vor Ablauf von 2 Wochen wiederhergestellt. Es entsteht somit eine vulnerable Phase für Tumorausssaat und Tumorwachstum (Fukui et al., 2012). Zusätzlich finden adjuvante onkologische Behandlungen (wie Chemo-, und Radiotherapie) in der Regel nicht in der unmittelbaren postoperativen Periode statt und geben Mikrometastasen somit die Möglichkeit des Wachstums und der Etablierung (Colvin et al., 2012).

1.3 Neuroendokrines System

Die operativ induzierte Immunsuppression konnte teilweise auf eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zurückgeführt werden (Hogan et al., 2011). Durch den Eingriff wird eine neuroendokrine Stressantwort ausgelöst, in deren Rahmen Katecholamine, wie die Stress-Biomarker Epinephrin und Norepinephrin, in die systemische Zirkulation freigesetzt werden (Kurosawa et al., 2008). Die Katecholamine haben einen direkten Einfluss auf das Immunsystem in Form einer Funktionsunterdrückung von Neutrophilen Granulozyten und NK-Zellen (Elenkov et al., 2000; Gan et al., 2002). Zusätzlich führen sie durch eine Stimulation der Freisetzung immunsupprimierender Faktoren (IL-10, TNF- β) und einer reduzierten Herstellung proinflammatorischer Zytokine zu einer indirekten Immunsuppression (Platzer et al., 2000; Woiciechowsky et al., 1998). Es konnte gezeigt werden, dass Katecholamine auch die Produktion von VEGF in Ovar-Tumorzellen erhöhen und die Migration von Brust-, Ovar- und Kolonkarzinom-Zellen beeinflussen (Benish et al., 2008; Lutgendorf et al., 2003). Nachweislich können diese Effekte durch den Einsatz von β -adrenergen Antagonisten oder anderweitiger Sympathikusblockade abgeschwächt werden (Nelson et al., 1998; Yokoyama et al., 2000).

1.4 Opiate

In der Anästhesie sind Opiate die potentesten gebräuchlichen Analgetika. Morphin, der Hauptbestandteil des Opiums, ist vielleicht das älteste Arzneimittel, das dem Menschen bekannt ist und zählt weiterhin als „Goldstandard“ der Schmerztherapie (Gach et al., 2011). Opiate sind nicht nur ein wichtiger Bestandteil einer balancierten Anästhesie, sondern stellen auch die Standardtherapie von postoperativen und chronischen Tumorschmerzen dar (Mantyh, 2006). Morphin übt seine Wirkung über Opioidrezeptoren (μ , delta und kappa) aus (Harrison et al., 1998; Reisine et al., 1993). Neben der starken analgetischen Potenz führt die Wirkung des Morphins im ZNS und im peripheren Gewebe zu vielen Komplikationen wie Abhängigkeit, Toleranzentwicklung, Atemdepression, Obstipation und Immunsuppression (Gach et al., 2011). In den letzten

Jahrzehnten konnten diese negativen Nebenwirkungen der Opiate, insbesondere auf das Immunsystem, zunehmend in klinischen und experimentellen Studien nachgewiesen werden. Unter anderem zeigte sich, dass beim Menschen die zelluläre sowie die humorale Immunfunktion durch Opiatapplikation supprimiert wird (Eisenstein et al., 1998; Yeager et al., 1995). Ähnlich wie die Katecholamine wirken Opiate dabei sowohl indirekt über zentrale Bahnen, als auch direkt auf Zellen des Immunsystems (Roy et al., 1996). Durch Interaktion mit μ -Opioid-Rezeptoren wirken Opiate analgetisch und womöglich werden auch über diese Rezeptoren immunmodulierende Effekte induziert. Sie befinden sich nicht nur auf neuronalen Zellen, sondern werden auch von Zellen des Immunsystems exprimiert (Borner et al., 2007; Gach et al., 2011). Aus onkologischer Sicht wiegt besonders schwer, dass verschiedene Opiate die Aktivität der NK-Zellen zu vermindern scheinen (Beilin et al., 1996; Yeager et al., 1995). Morphin supprimiert die NK-Zell-Aktivität dosisabhängig (Beilin et al., 1989). In klinisch relevanten Dosen verstärkt es die Angiogenese und vermittelt das Wachstum von Brustkrebs-Zellen in Mäusen (Gupta et al., 2002). Allerdings ließen sich auch Unterschiede der immunmodulierenden Aktivität verschiedener Opiate feststellen. Zusätzlich scheinen diese Effekte auch je nach Länge und Dosis der Opiatgabe zu variieren (Colvin et al., 2012).

1.5 Balancierte Anästhesie und Regionalanästhesie

Zur Durchführung einer Narkose wird klassischerweise eine balancierte Anästhesie verwendet. Sie besteht aus den drei Komponenten der Hypnose, der Analgesie und der Muskelrelaxation. Die balancierte Anästhesie wird durch verschiedene Anästhetika erreicht, die intravenös oder inhalativ verabreicht werden und systemisch wirken (Gerges et al., 2006). Zusätzlich zur balancierten Anästhesie hat sich die Regionalanästhesie als alleiniges oder auch additives Narkoseverfahren etabliert (McCartney et al., 2004). Zu den regionalen Verfahren gehören unter anderem die epidurale und spinale Anästhesie, bei denen jeweils die Applikation von Lokalanästhetikum in den Epidural-, bzw. den Spinalraum erfolgt. Die Wirkung des

Anästhetikums entfaltet sich lokal auf die dort befindlichen Spinalnerven und bewirkt eine Narkose der jeweiligen Afferenzen und Efferenzen (Felsby et al., 1995).

Für die Applikation der Regionalanästhesie additiv zur balancierten Anästhesie konnten diverse Vorteile nachgewiesen werden. Zu den Vorteilen zählen eine Optimierung der intraoperativen und postoperativen Schmerztherapie, verminderte postoperative Übelkeit, schnellere postoperative Mobilisation und verkürzte Krankenhausaufenthalte sowie erhöhte Patientenzufriedenheit (Collins et al., 2001).

1.6 Möglicher Onkologischer Vorteil einer Regionalanästhesie

2008 formulierte Sessler erstmals die Hypothese, dass der Einsatz einer Regionalanästhesie additiv zur Standardanästhesie das Risiko einer Metastasierung und Rezidiventstehung entscheidend vermindert (Sessler, 2008). Es wird postuliert, dass bei jeder onkologischen Operation eine Immunmodulation durch drei Faktoren stattfindet. Der erste Faktor ist der chirurgische Eingriff an sich. Dabei werden nicht nur Tumorzellen verstreut (Eschwege et al., 1995; Wong et al., 1999) und zellvermittelte Immunität, insbesondere der T-Zellpopulation und der NK-Zellen supprimiert (Ben-Eliyahu et al., 1999; Ogawa et al., 2000), sondern es werden zusätzlich auch Wachstumsfaktoren freigesetzt (Shakhar et al., 2003). Darüber hinaus führt die Operation auch zur einer bereits beschriebenen neuroendokrinen Stressantwort. Der zweite Faktor ist die Allgemeinanästhesie, die ebenfalls einen supprimierenden Effekt auf das zelluläre Immunsystem ausübt (Brand et al., 1997). Sessler erwähnt in seiner Hypothese die Opiat-Applikation als dritten Faktor (Sessler, 2008).

Die zusätzliche Anwendung einer Regionalanästhesie soll genau diese Effekte vermindern. Die immunprotektive Wirkung der Regionalanästhesie verringert womöglich eine Metastasierung des Tumors und damit auch die Rezidivrate bei Tumorerkrankungen. Ursächlich für diesen positiven Effekt werden verschiedene Mechanismen diskutiert.

Erstens reduziert die Regionalanästhesie die durch die Operation hervorgerufene neuroendokrine Stressreaktion durch Blockade der afferenten Nerven und verhindert die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Kehlet, 2000). Daher scheint die

operationsinduzierte Stressantwort bei Regional- oder Kombinationsanästhesien geringer auszufallen als bei einer solitären balancierten Allgemeinanästhesie (O'Riain et al., 2005). Zweitens wird durch die Kombination der Standardanästhesie und Regionalanästhesie der perioperative Verbrauch von Opiaten eingespart und die Freisetzung von endogenen Opioiden vermindert. Zusätzlich wird drittens auch in einem geringeren Maße der Verbrauch von Inhalationsanästhetika reduziert (Chae et al., 1998). Insgesamt bleibt so die NK-Zell-Funktion besser erhalten und könnte zu einem reduzierten Wiederauftreten des Tumors und somit zu einer besseren Prognose beitragen (Chae et al., 1998). Im Tierversuch konnte nach einer Laparotomie mit systemischer Verabreichung von Adenokarzinomzellen eine verminderte pulmonale Metastasierung bei zusätzlicher Applikation einer Periduralanästhesie im Vergleich zu einem Eingriff mit alleiniger Allgemeinanästhesie festgestellt werden (Bar-Yosef et al., 2001). Im Tiermodell zeigten Wada und Mitarbeiter, dass eine Allgemeinanästhesie mit dem Inhalationsanästhetikum Sevofluran bei einer Laparotomie die zytotoxische Funktion von T-Helferzellen auf Tumorzellen verminderte. In einer Vergleichsgruppe, die zusätzlich mit einer Spinalanästhesie operiert wurde, blieb dieser Effekt aus. Im Follow-Up waren bei Ratten mit Regionalanästhesie zusätzlich weniger Lebermetastasen als bei Ratten ohne Regionalanästhesie nachweisbar (Wada et al., 2007).

Einen weiteren Hinweis lieferte die Messung der perioperativen Zytotoxizität von Natürlichen Killerzellen bei Operationen unter balancierter Anästhesie und Operationen unter Epiduralanästhesie. Koltun und Mitarbeiter stellten den Erhalt der Zytotoxizität in der Regionalanästhesie-Gruppe fest, während in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie die NK-Zellen eine verminderte zytotoxische Aktivität aufwiesen (Koltun et al., 1996).

1.7 Auswahl der Art des Karzinoms

Zur Testung der oben beschriebenen Hypothese eignet sich die Betrachtung der Krankheitsgeschichte von Patienten einer Tumorart mit intermediärer Prognose und relativ schnellem Tumorwachstum.

Bei der Betrachtung des Ovarialkarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 39 % könnte ein mutmaßlicher Vorteil einer Regionalanästhesie aufgrund der dementsprechend schlechten Prognose möglicherweise maskiert werden (Tingulstad et al., 2003). Das Prostatakarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 88 % wächst so langsam, dass ein ausreichender postoperativer Beobachtungszeitraum der Patienten unnötig verlängert würde (Sessler, 2008).

Das Harnblasenkarzinom hingegen eignet sich ausgezeichnet für die Testung der oben formulierten Hypothese. Die tumorfreie 5-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Studie zwischen 57 und 68 % (Gschwend et al., 2002; Stein et al., 2001). Wenn es zu einer Metastasierung kommt, wird sie in der Mehrzahl der Fälle (ca. 80 %) in den ersten 2 Jahren nach der operativen Therapie durch eine Zystektomie klinisch relevant (Ho et al., 2009).

1.8 Das Harnblasenkarzinom

Harnblasenkarzinome sind die vierthäufigsten malignen Tumoren in den Industrienationen, mit einem Geschlechterverhältnis von vier zu eins (Männer zu Frauen) und einem mittleren Diagnosealter zwischen 65 und 70 Jahren (Negraes et al., 2008). Mehr als 90 Prozent der Harnblasentumore entstehen aus Zellen des Übergangsepithels und sind somit Urothelzellkarzinome. Plattenepithelkarzinome machen etwa 5 Prozent aller Harnblasentumore aus. Es handelt sich hierbei um eine aggressive Tumorentität mit einem signifikant kürzeren Langzeitüberleben als beim Urothelzellkarzinom (Tannenbaum et al., 1983).

Die wichtigsten Risikofaktoren sind Nikotinkonsum und die Exposition gegenüber toxischen Chemikalien wie Anilin und aromatischen und polyzyklischen Aminen. Das wichtigste Symptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie. Zur

Sicherung der Diagnose eines Tumors der Harnblase werden die Urinzytologie und insbesondere die Zystoskopie herangezogen. Vor der Entscheidung für eine operative Therapie wird die Invasivität des Tumors bestimmt. Bei einem nicht muskelinvasiven Karzinom kann zunächst eine transurethrale Resektion erfolgen. Im Anschluss wird meist mit einer Instillations- behandlung in der Harnblase typischerweise mit Mitomycin oder einer Immuntherapie mit Bacillus Calmette- Guérin (BCG) therapiert. Beim Versagen der Instillationstherapie oder bei Muskelinvasivität des Tumors findet eine chirurgische Therapie in Form einer radikalen Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie und Rekonstruktion durch eine Neoblase statt. Beim metastasierten Harnblasenkarzinom wird primär mit einer palliativen Chemotherapie behandelt (Griffiths, 2012).

TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms

Das Staging eines malignen Tumors beinhaltet die Feststellung und Beschreibung der anatomischen Ausbreitung der Neoplasie. Diese Beschreibung umfasst die Ausdehnung des Primärtumors (T), die Ausbreitung des Tumors in den regionären Lymphknoten (N), sowie das eventuelle Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Man unterscheidet die klinische Feststellung von T, N und M (cTNM) von der pathologisch-anatomischen, also postoperativen, Untersuchung eines Tumorresektates (pTNM) (Wittekind, 2010).

Das T-Stadium beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors und das eventuell wandüberschreitende invasive Wachstum (Babjuk et al., 2011):

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ („flat tumor“)	
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe	
T2	Tumor infiltriert Muskulatur	
	T2a	oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
	T2b	tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe	
	T3a	Mikroskopisch
	T3b	Makroskopisch
T4	Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina, Becken- oder Bauchwand	
	T4a	Prostata, Uterus oder Vagina
	T4b	Becken- oder Bauchwand

Tabelle 1: T-Stadien des Harnblasenkarzinoms

Der N-Status gibt den lokoregionären Lymphknotenstatus wieder. Demnach ergeben sich folgende Stadien (Babjuk et al., 2011):

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrisch, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrisch, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) in Lymphknoten an Aa. Iliacae communes

Tabelle 2: N-Stadien des Blasenkarzinoms

Das M-Stadium erlaubt eine Aussage über die Fernmetastasierung des Primärtumors (Babjuk et al., 2011):

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werde
M0	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: M-Stadien des Blasenkarzinoms

Das R-Stadium bezeichnet das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors nach der Operation. Somit spiegelt das R-Stadium den Effekt des operativen Eingriffs wieder, beeinflusst das therapeutische Vorgehen und liefert Voraussagen über die Prognose des Tumors.

Das R-Stadium ist wie folgt definiert (Scholz M, 2010):

Rx	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 4: R-Stadien

1.9 Prognostische Faktoren für das Harnblasenkarzinom

In bisherigen Studien haben sich die Tumorausdehnung, quantifiziert durch das T-Stadium der TNM- Klassifikation, Ausdehnung auf die Lymphknoten, sowie ein Patientenalter über 65 Jahre als unabhängige Risikofaktoren für das Harnblasenkarzinom herausgestellt. Das weibliche Geschlecht stellt einen protektiven prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben beim Harnblasenkarzinom dar (Bassi et al., 1999; Gschwend et al., 2002; Ho et al., 2009).

1.10 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung der Hypothese, ob bei der Resektion des Harnblasenkarzinoms ein entscheidender Vorteil in der Verwendung einer zusätzlichen Regionalanästhesie im Vergleich zu einer alleinigen balancierten Anästhesie existiert. Dies wurde durch Testung des tumorfreien 5-Jahres-Überlebens von Patienten mit und ohne einer Regionalanästhesie in Form eines Periduralkatheters durchgeführt.

Ein wesentlicher Unterschied zu den vorliegenden retrospektiven Studien war die zusätzliche Erfassung der genauen Menge der perioperativ verabreichten Opiate. Die Menge der unterschiedlichen Opiate wurde in Äquivalenzdosen zu Morphin umgerechnet, um eine analgetisch äquivalente Opiatdosis vergleichbar zu machen und in ihrer Auswirkung analysieren zu können. Inwiefern die analgetische Potenz der verschiedenen Opiate mit den immunologischen Nebenwirkungen korreliert ist nicht bekannt.

Zur erweiterten Analyse wurden andere potenzielle Einflussfaktoren, wie beispielsweise das Patientenalter, der Body-Mass-Index (BMI), der Serumkreatinin- und Hämoglobinwert, das TNM- Stadium, die Anästhesiedauer und die Anzahl von Bluttransfusionen erfasst.

Sollten sich Hinweise zur Bestätigung der Hypothese, dass die Applikation einer Regionalanästhesie einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben hat und dass eine opiatvermittelte Immunsuppression für höhere Tumorrezidivraten unter opiatbasierter Allgemeinanästhesie verantwortlich ist, ergeben, würde der dringende Bedarf zur Durchführung von prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien bestehen.

Möglicherweise würden somit Narkoseverfahren zukünftig nicht nur bezüglich ihres Opiatanteils, sondern generell im Hinblick auf ihre immunmodulierende Wirkung den Operationsindikationen angepasst werden müssen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Observationsstudie von 116 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom, die sich im Zeitraum von Januar 1994 bis Dezember 2005 in der urologischen Fachabteilung des Universitätsklinikums Bonn einer Zystektomie unterzogen haben.

2.2 Informationsquellen und Datenbasis

2.2.1 Stationäre und operative Daten

Anhand der Operationsbücher wurde eine Liste aller Patienten mit der Diagnose Harnblasenkarzinom erstellt, die zwischen dem 01.01.1994 und dem 31.12.2005 am Universitätsklinikum Bonn operiert wurden (n=168). A priori wurde festgelegt, nur die Tumorentität des Urothelkarzinoms zu erfassen. Durch die schlechtere Prognose und dem drastischeren Krankheitsverlauf hätte eine parallele Betrachtung der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zu einer Verzerrung der Untersuchungsergebnisse geführt.

Zur detaillierten Datenerfassung wurden die Patientenakten sowie die Daten aus dem klinikinternen Arbeitsplatzsystem ORBIS (Agfa HealthCare, Morsel, Belgien) ausgewertet.

Es wurden die Dokumentationen von Voruntersuchungen, Anamnesebögen, stationäre Kurvendaten, der Operationsbericht, inklusive des Anästhesieberichtes, sowie die histopathologischen Berichte, Arztkonsile und die Berichte weiterbehandelnder Ärzte ausgewertet. Zur genaueren Erfassung der anästhesiologischen Daten wurde des Weiteren die Pflegedokumentation sowie die Medikation eines eventuellen intensivstationären Aufenthaltes herangezogen. Außerdem stellte die Schmerzambulanz

des Universitätsklinikums Bonn Informationen zur Applikation einer Schmerzpumpe (PCA: patient controlled analgesia) und die jeweiligen Analgetika-Dosen bereit. Die Erfassung der adjuvanten Therapie erfolgte durch vorliegende Befunde der Patientenakte.

2.2.2 Studienparameter

Zusätzlich zu oben genannten Daten wurden Grundcharakteristika der Patienten sowie Laborwerte, onkologische und anästhesiologische Daten der Patienten erfasst.

In der Auswertung wurden diese Parameter auf eine gleichmäßige Verteilung auf die zwei Patientenkollektive mit und ohne Regionalanästhesie und auf einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hin untersucht. Desweiteren wurden alle möglichen Einflussgrößen in einer multivariaten Analyse auf ihren Status als unabhängige Risikofaktoren hin überprüft.

2.2.2.1 Grundcharakteristika der Patienten

Bei allen Patienten wurden das Alter und das Geschlecht erfasst. Aus Körpergröße und Körpergewicht wurde der BMI (s.u.) errechnet. Die ASA-Klassifikation (s.u.) wurde erhoben.

2.2.2.2 Präoperative Laborwerte

Präoperativ wurden Serumkreatinin-Werte und der Hämoglobin (Hb)-Wert eines jeden Patienten festgehalten.

2.2.2.3 Onkologische Daten

Das postoperativ histopathologisch bestimmte T-Stadium des Tumors und das N-Stadium, sowie das Resektionsausmaß (R-Stadium) wurden erhoben. Ferner wurde die Durchführung einer postoperativen Chemotherapie erfasst.

2.2.2.4 Operative und Anästhesiologische Daten

Zur Erfassung der intraoperativen Daten wurden die Anästhesieprotokolle Andoc® (DATAPEC GmbH, Pliezhausen, Germany) analysiert. Die Dauer der Anästhesie wurde in Minuten dokumentiert. Die Liste der operativ applizierten Opiate umfasste Pethidin, Alfentanil, Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanil und Piritramid. Postoperativ wurden 98 Patienten auf der Intensivstation behandelt. Dort wurde ebenfalls mit Pethidin, Fentanyl, Sufentanil und Piritramid analgesiert. Auf Normalstation wurde Tramadol in Form des Würzburger-Schmerztropfes zusammen mit Metamizol und einem Antiemetikum appliziert. 30 Patienten erhielten postoperativ eine PCA-Pumpe mit der sie selber die Zufuhr von Tramadol (als Würzburger-Schmerztropf) oder Piritramid regulieren konnten. Sämtliche Opiatmengen wurden erfasst. Um Vergleichbarkeit zwischen den Opiaten herzustellen wurde jedes Analgetikum in seine Äquivalenzdosis zu Morphin umgerechnet. Pro Patient konnten somit alle perioperativ verabreichten Opiate umgerechnet, addiert und vergleichbar gemacht werden. Zur Umrechnung wurden folgende Äquivalenzdosen verwendet (Aktories K, 2009):

Opiat	Therapeutische Potenz
Sufentanil	1000
Remifentanil	200
Fentanyl	100
Alfentanil	25
Morphin	1
Piritramid	0,7
Pethidin	0,2
Tramadol	0,1

Tabelle 5: Opiate und entsprechende therapeutische Potenz

Ebenfalls wurden alle perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate (EK's) und Fresh frozen plasma (FFP)-Einheiten erfasst.

2.2.3 Follow-Up

Zur Erhebung des Follow-Ups wurden sämtliche Patienten vom Zeitpunkt ihrer jeweiligen Operation bis zum 31.12.2009 beobachtet. Teilweise konnten diese Angaben aus Unterlagen der urologischen Sprechstunde gewonnen werden. Zum größten Teil wurden die weiterführenden Daten durch Informationen von den behandelnden niedergelassenen Urologen und Allgemeinärzten bereitgestellt. Es wurde die eventuelle Entstehung eines Rezidivs oder von Metastasen des Harnblasenkarzinoms und der jeweilige Diagnosezeitpunkt dokumentiert. Im Falle des Todes eines Patienten wurde das Todesdatum erfasst.

Die vollständige Datenerhebung war bei n=116 Patienten möglich, deren Befunde in der folgenden Analyse ausgewertet wurden.

2.2.4 Ethische Beratung

Nach der Berufsordnung für Ärzte der Ärztekammer Nordrhein ist eine Beratung der Ethikkommission für retrospektive epidemiologische Forschungsvorhaben nicht notwendig. Der Leiter der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Bonn (Professor Dr. K. Racké) hat nach Darlegung des Studiendesigns zugestimmt, dass diese Studie hierzu zu zählen ist. Somit wurde kein Ethikvotum für diese Studie beantragt.

2.3 Statistische Analyse

2.3.1 Deskriptive und Komparative Statistik

Die Daten wurden mithilfe des Programms Microsoft Excel 2008 erfasst. Alle Analysen und Graphen wurden durch das Statistikprogramm IBM Statistics SPSS 21 (IBM Corporation, Armonk, USA) erstellt. Die numerischen Daten wurden jeweils als Mittelwerte mit zugehörigem Konfidenzintervall in eckigen Klammern und entsprechender Standardabweichung in runden Klammern aufgeführt. Graphisch wurden die Ergebnisse im deskriptiven Teil als Balken- oder Kuchendiagramme dargestellt. Im vergleichenden Teil der Auswertung befinden sich hauptsächlich Boxplot-Diagramme.

2.3.2 Überlebenszeit-Analyse

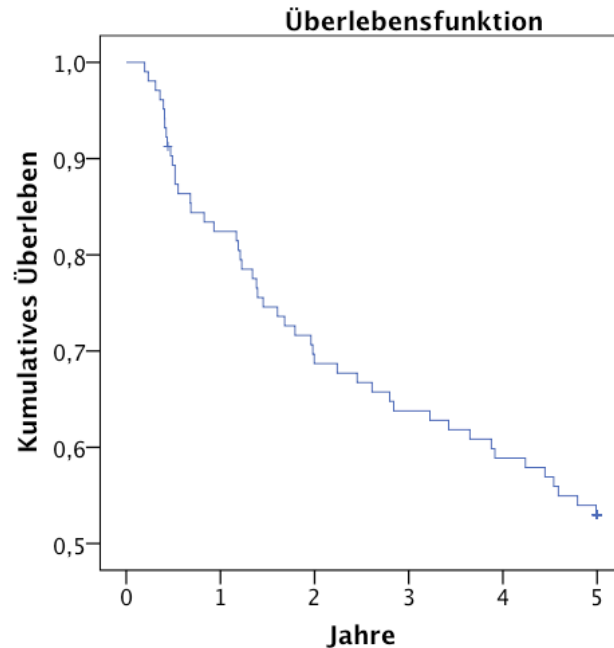


Abbildung 1: Beispiel für eine Kaplan-Meier-Kurve

Im Anschluss folgt die Überlebenszeit-Analyse durch Kaplan-Meier-Kurven. Das Kaplan-Meier-Verfahren berechnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Das Ereignis wurde als Entstehung eines Rezidivs des Tumors, der Diagnose einer Metastase oder dem Tod des Patienten definiert. Die Zeit bis zum Eintritt eines der Ereignisse wird auch als tumorfreies Überleben bezeichnet. In der Kaplan-Meier-Kurve werden Wahrscheinlichkeiten des tumorfreien Überlebens (y-Achse) in Abhängigkeit der Zeit (x-Achse) dargestellt. Die Kurve macht bei jedem „Ereigniszeitpunkt“ eine Bewegung nach unten. Patienten werden dann zensiert, wenn sie weniger als 5 Jahre beobachtet wurden und in diesem Zeitraum kein Ereignis eintrat. Sie werden in der Kurve durch einen senkrechten Strich gekennzeichnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde zunächst in Abhängigkeit von der Applikation einer Regionalanästhesie ermittelt. Zur Detektion von allen anderen erfassten möglichen

Einflüssen, die sich signifikant auf die Tumorprognose auswirkten, wurden sämtliche Variablen mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens untersucht und grafisch als Kurve dargestellt. Teilweise wurden kardinalskalierte Variablen zuvor in Gruppen zusammengefasst um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Der Log-Rank-Test wurde verwendet, um unterschiedliche Ausprägungen einer Variablen untereinander auf signifikante Unterschiede in Bezug auf das tumorfreie Überleben zu testen.

2.3.3 Cox-Regression

Die Cox-Regressions-Analyse ist, wie der Kaplan-Meier-Schätzer, eine Methode zur Untersuchung von Überlebensdaten. Im Gegensatz zur univariaten Analyse der Kaplan-Meier-Schätzung erlaubt die Cox-Regressions-Analyse eine multivariate Betrachtung der Daten. Die Variablen, die im Log-Rank-Test einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Tumorerkrankung zeigten, wurden in dieser Analyse als Einflussgrößen der Zielgröße „tumorfremie 5-Jahresüberlebenszeit“ miteinander verglichen und in Beziehung gesetzt. Es handelte sich um die Variablen BMI, die unterschiedlichen ASA-Klassen, Hb-Werte der Patienten und die T-Stadien der jeweiligen Tumore. Durch die in jeder Cox-Regression ermittelten Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervallen ist eine Beurteilung des Risikos von den unterschiedlichen Stufen der einzelnen Einflussgrößen möglich.

2.3.4 Signifikanz der Ergebnisse

Um die Nullhypothese verwerfen zu können, wurde in sämtlichen Analysen ein Ergebnis mit einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Grundcharakteristika

Die Studie umfasste insgesamt 116 Patienten, die sich von Januar 1994 bis Dezember 2005 einer Zystektomie unterzogen.

3.1.1.1 Alter

Der Altersdurchschnitt lag bei 64 Jahren CI [62 ; 66] (SD 10). Die Spannweite des Alters befand sich zwischen 43 und 86 Jahren.

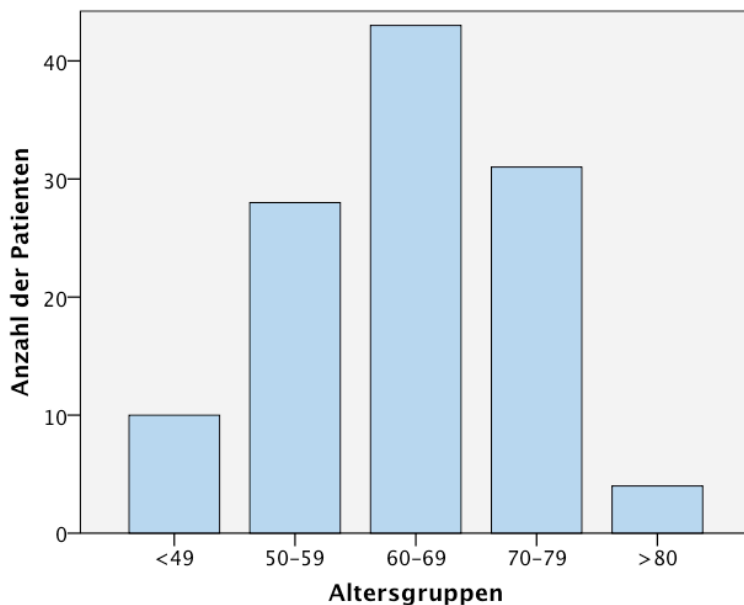


Abbildung 2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv, Intervalle in 10 Jahres-Abständen

3.1.1.2 Geschlecht

Unter den Patienten befanden sich 102 (88 %) Männer und 14 (12 %) Frauen.

3.1.2 Präoperative Parameter

3.1.2.1 Die ASA-Klassifikation

Die ASA-Einteilung im Gesamtkollektiv ergab folgende Verteilung:

ASA	Anzahl	Gruppe	Gruppen-Anzahl
I	4 (3,4 %)	1	74 (63,8 %)
II	70 (60,4 %)		
III	36 (31,0 %)	2	42 (36,2 %)
IV	6 (5,2 %)		

Tabelle 6: ASA-Verteilung im Gesamtkollektiv und Einteilung in zwei Gruppen, in Klammern angegeben ist der prozentuale Anteil

Aufgrund der niedrigen Anzahl von n=7 Patienten mit ASA-Klasse I und n=6 Patienten mit ASA-Klasse II wurden die Patienten zur weiteren Analyse in zwei Kollektive zusammengefasst. Diese Gruppen beinhalten erstens die ASA-Klassen I und II und zweitens die ASA-Klassen III und IV.

3.1.2.2 Der Body-Mass-Index

Es ergab sich folgende Verteilung der Gewichtsklassen nach dem Body-Mass-Index:

Gewichtsklasse (BMI)	Anzahl der Patienten	Mittlerer BMI (kg/m²)
Untergewicht (<20)	4 (3,4 %)	17,3 [11,1 ; 23,5] (SD 3,9)
Normalgewicht (20-25)	36 (31,0 %)	22,9 [22,5 ; 23,4] (SD 1,4)
Übergewicht (25-30)	58 (50,0 %)	26,9 [26,6 ; 27,2] (SD 1,1)
Adipositas(>30)	18 (15,5 %)	32,5 [31,1 ; 34,0] (SD 2,7)

Tabelle 7: Verteilung der Gewichtsklassen im Gesamtkollektiv

Im Durchschnitt betrug der BMI des Gesamtkollektivs 26,2 CI [25,5 ; 27,0] (SD 3,9).

3.1.2.3 Serumkreatinin-Wert

Der präoperativ bestimmte Serumkreatinin-Wert betrug durchschnittlich im Gesamtkollektiv 1,25 mg/dl CI [1,07 ; 1,43] (SD 0,96). Minimal wurde ein Wert von 0,5 mg/dl gemessen und maximal 10,6 mg/dl. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach Werten, die innerhalb der Norm von 0,9 bis 1,1 mg/dl lagen in Gruppe 1, und allen Patienten mit niedrigeren oder höheren Kreatinin-Werten in Gruppe 2.

Gruppe	Kreatinin-Wert in mg/dl	Anzahl der Patienten
1	0,9-1,1	49 (42,2 %)
2	<0,9, >1,1	67 (57,8 %)

Tabelle 8: Einteilung in Gruppen nach Serumkreatinin-Wert und Patienten-Anzahl

3.1.2.4 Hämoglobin-Wert

Der Mittelwert des vor der Operation gemessenen Hb-Wertes betrug 13,5 mg/dl CI [13,1 ; 13,8] (SD 1,78). Der minimal gemessene Hb-Wert lag bei 7,9 mg/dl und maximal 17 mg/dl. Patienten mit einem zu niedrigen Hb wurden in Gruppe 1 zusammengefasst, Gruppe 2 beinhaltet die Patienten mit normwertigem Hb.

Gruppe	Hb-Wert in g/dl	Anzahl der Patienten
1	7,9-12,9	42 (36,2 %)
2	13,0-17,0	74 (63,8 %)

Tabelle 9: Einteilung in Gruppen nach Hb-Wert und Patienten-Anzahl

3.1.3 TNM-Stadium

3.1.3.1 T-Stadium

Die resezierten Tumore ergaben aufgrund ihrer Tumorausdehnung die folgende Verteilung:

Gruppe	T-Stadium	Anzahl	Gruppen-Anzahl
cis-Tumor	Tis	4 (3,4 %)	4 (3,4 %)
1	T1	25 (21,6 %)	25 (21,6 %)
2	T2	14 (12,1 %)	30 (25,9 %)
	T2a	7 (6,0 %)	
	T2b	9 (7,8 %)	
3	T3	6 (5,2 %)	44 (37,9 %)
	T3a	17 (14,7 %)	
	T3b	21 (18,1 %)	
4	T4	3 (2,6 %)	13 (11,2 %)
	T4a	10 (8,6 %)	
	T4b	0 (0 %)	

Tabelle 10: Häufigkeiten der T-Stadium und Einteilung in Gruppen nach T-Stadien

Parallel ist in der Tabelle ersichtlich wie die Tumorstadien aus Gründen der Übersichtlichkeit und zur Vereinfachung der weiteren Analyse in Gruppen zusammengefasst wurden.

3.1.3.2 N-Stadium

Die Häufigkeiten der N-Stadien verteilen sich wie folgt auf die resezierten Tumore.

Lymphknotenstatus	Anzahl der Patienten
N0	91 (78,4 %)
N1	12 (10,3 %)
N2	13 (11,2 %)

Tabelle 11: Häufigkeiten der N-Stadien

3.1.3.3 M-Stadium

Da bei keinem Patienten präoperativ eine Metastase bekannt war, wurde das M-Stadium in der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt.

3.1.3.3 R-Stadium

Resektionsausmaß	Anzahl der Patienten
R0	107 (92,2 %)
R1	9 (7,8 %)

Tabelle 12: Verteilung des R-Stadiums

3.1.4 Anästhesiedauer

Die Anästhesiedauer lag im Mittel bei 434,2 Minuten CI [414,7 ; 453,6] (SD 105,7). Die Spannweite war zwischen einem Minimum von 230 Minuten und einem Maximum von 760 Minuten.

Entsprechend der unterschiedlichen Anästhesiedauer wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Als Trennmarke galt der Median, der bei 435 Minuten lag. Gruppe 1 umfasste alle Patienten mit einer kürzeren Anästhesiezeit, Gruppe 2 alle Patienten mit einer längeren Anästhesiezeit.

Gruppe	Anästhesiedauer in min	Anzahl der Patienten
1	230-435	58 (50,0 %)
2	435-760	58 (50,0 %)

Tabelle 13: Gruppen-Einteilung nach Anästhesiedauer und Häufigkeit

3.1.5 Perioperative Opiatmenge

Zur Erfassung der Gesamtmenge der Opiate wurden die gegebenen Mengen der einzelnen Opiode umgerechnet in die jeweilige Morphin-Äquivalenzdosis. Im Gesamtkollektiv wurde im Mittelwert eine perioperative Gesamtmenge von 599410,7 µg Morphinäquivalent CI [480518,7 ; 718302,8] (SD 646456,9) verabreicht. Die Spannbreite umfasste Werte von 15750 µg bis 6134400 µg. Entsprechend des Medians von 480925,0 µg wurden zwei Gruppen gebildet. Gruppe 1 enthält Patienten mit höchstens dieser Menge an Opiaten, Gruppe 2 umfasst alle Patienten, die mehr Opiate erhielten.

Gruppe	Perioperative Opiatmenge in µg	Anzahl der Patienten
1	15750-480925	58 (50,0 %)
3	480925-6134400	58 (50,0 %)

Tabelle 14: Einteilung in Gruppen nach perioperativ gegebener Opiatmenge und Häufigkeit

3.1.6 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Im Mittel erhielt das Gesamtkollektiv eine Menge von 3,8 Erythrozyten-Konzentraten CI [3,25 ; 4,35] (SD 3,0). Minimal bekamen Patienten 0 EKs und maximal wurden 16 EKs verabreicht. Für die weiteren Auswertungen wurden auch Patienten, die unterschiedliche Mengen an EKs erhielten, in folgende Gruppen zusammengefasst:

Gruppe	Menge der EKs	Anzahl der Patienten
1	0-2	52 (44,8 %)
2	3-5	37 (31,9 %)
3	6-16	27 (23,3 %)

Tabelle 15: Einteilung in Gruppen nach perioperativ gegebenen EKs und Häufigkeit

3.1.7 Transfusion von Fresh frozen plasma-Einheiten

Durchschnittlich erhielt ein Patient während seiner Operation 1,6 Präparate Fresh frozen plasma CI [1,1 ; 2,2] (SD 2,8). Die Spannweite reichte von 0 bis 16 FFPs. Zur weiteren Auswertung erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen:

Gruppe	Anzahl an FFPs	Anzahl der Patienten
1	0-1	76 (65,5 %)
2	2-16	40 (34,5 %)

Tabelle 16: Einteilung in Gruppen nach perioperativ gegebenen FFPs und Häufigkeit

3.1.8 Chemotherapie

Postoperativ wurden 37 (31,9 %) Patienten mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt. Die restlichen 78 (67,2 %) Patienten erhielten keine Chemotherapie.

3.1.9.1 Metastasen

Im Gesamtkollektiv entwickelten 25 (21,6 %) Patienten im Follow-Up-Zeitraum Metastasen des Harnblasenkarzinoms. 91 (78,4 %) der Patienten blieben metastasenfrei.

3.1.9.2 Rezidive

Eine Anzahl von 26 (22,4 %) Patienten erlitten ein Rezidiv des Harnblasenkarzinoms, 90 (77,6 %) Patienten blieben rezidivfrei.

3.1.9.3 Tod

63 Patienten (54,3 %) verstarben bis zum Ende des Follow-Ups. Die restlichen 53 (45,7 %) Patienten lebten zu diesem Zeitpunkt.

3.1.9.4 Tumorfrees Überleben

Das tumorfreie Überleben betrug im Mittel 2197,5 Tage CI [1874,1 ; 2520,8] (SD 1758,1). Dies entspricht einer Dauer von 6,0 Jahren CI [5,1 ; 6,9] (SD 4,8).

3.1.9.5 Tumorfreies 5- Jahresüberleben

Bei Beschränkung des maximalen Beobachtungszeitraumes auf eine Dauer von 5 Jahren kam es im Gesamtkollektiv mit 116 Patienten in 67 (57,8 %) Fällen zu einem Ereignis der Rezidiv-, oder Metastasenentstehung oder dem Tod des Patienten. In diesem Zeitraum lag das mittlere tumorfreie Überleben bei einer Dauer von 3,4 Jahren CI [3,0 ; 3,8] (SD 0,19)

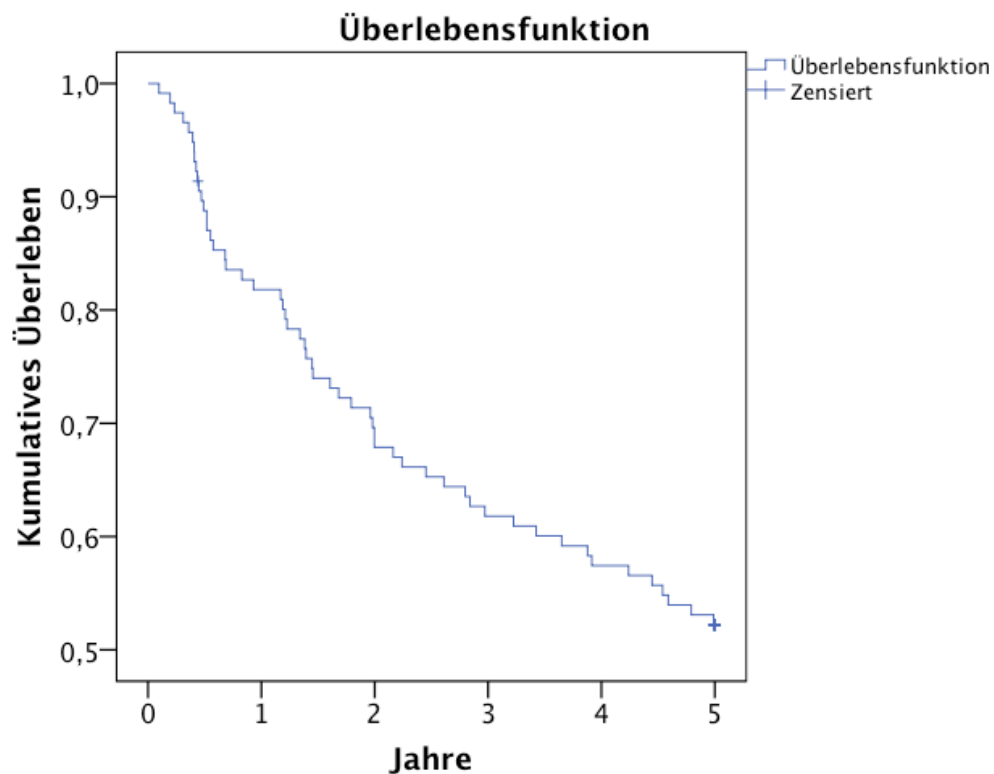


Abbildung 3: Tumorfreies Überleben des gesamten Kollektivs über einen Zeitraum von 5 Jahren, dargestellt in einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve

3.2 Vergleich des Patientenkollektivs mit PDK und ohne PDK

Im Folgenden wird der Vergleich zwischen den Patientenkollektiven mit (n=79, (68 %)) und ohne (n=37, (32 %)) Regionalanästhesie in Form eines Periduralkatheters vorgenommen.

3.2.1 Grundcharakteristika

3.2.1.1 Alter

Der Mittelwert des Alters der Patienten mit Regionalanästhesie lag bei 63 Jahren CI [60 ; 66] (SD 9,6). Die Patienten ohne PDK waren im Mittel 64 Jahre alt CI [61 ; 66] (SD 10,0). Bei einem p-Wert von 0,641 ergab sich hieraus kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen.

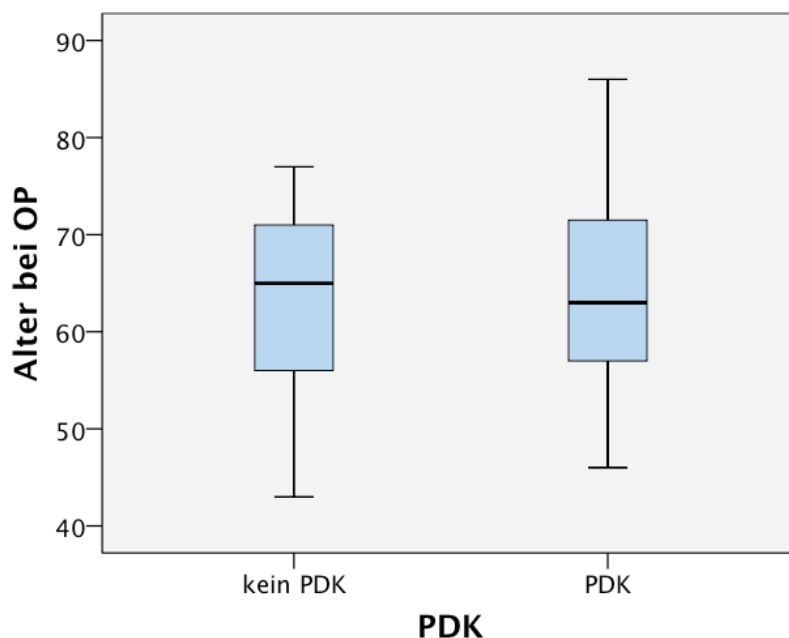


Abbildung 4: Patientenalter aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK, dargestellt als Boxplot

3.2.1.2 Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten verteilte sich in den Gruppen wie folgt:

	Geschlecht	
	männlich	weiblich
Regionalanästhesie		
PDK	70 (88,6 %)	9 (11,3 %)
kein PDK	32 (86,5 %)	5 (13,5 %)

Tabelle 17: Verteilung des Geschlechts innerhalb der Patientenkollektive

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der Verteilung der Geschlechter zwischen den beiden Gruppen ($p= 0,480$).

3.2.2 Präoperative Parameter

3.2.2.1 ASA-Klassifikation

Die Patientenkollektive gruppierten sich wie folgt in den unterschiedlichen Klassen nach ASA. Gruppe 1 beinhaltet die ASA- Klassen 1 und 2, Gruppe 2 die ASA- Klassen 3 und 4.

	ASA-Klassifikation in Gruppen	
	1	2
Regionalanästhesie		
PDK	52 (65,8 %)	27 (34,2 %)
kein PDK	22 (59,5 %)	15 (40,5 %)

Tabelle 18: Verteilung der Patienten innerhalb der Gruppen nach der ASA-Klassifikation

Mit einem p-Wert von 0,510 im t-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.2.2.2 BMI

Die Patienten mit PDK hatten im Mittel einen BMI von 26,2 CI [25,3 ; 27,1] (SD 4,0). Der Mittelwert des BMI der Patienten ohne PDK ergab 26,4 CI [25,1 ; 27,7] (SD 3,9). Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p=0,784$).

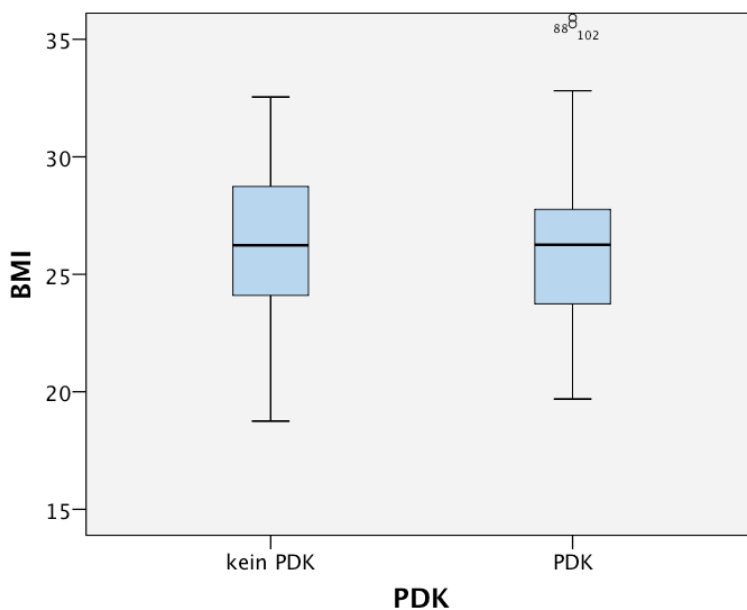


Abbildung 5: BMI aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK, dargestellt als Boxplot

3.2.2.3 Serummkreatinin-Wert

Der Mittelwert des präoperativ gemessenen Serummkreatinins lag bei den Patienten mit PDK bei 1,2 mg/dl CI [1,1 ; 1,3] (SD 0,40). Die Patienten ohne PDK zeigten einen Mittelwert von 1,4 mg/dl CI [0,9 ; 1,9] (SD 1,6). Es ergab sich keine Signifikanz der beiden Patientenkollektive im Vergleich ($p=0,193$).

3.2.2.4 Hb-Wert

Die Patienten mit PDK hatten im Mittel einen Hb von 13,6 g/dl CI [13,2 ; 13,9] (SD 1,7). Die Patienten ohne PDK wiederum hatten einen Mittelwert des Hb von 13,2 g/dl CI [12,6 ; 13,9] (SD 2,0). Mit $p=0,361$ zeigte sich keine Signifikanz in der Verteilung zwischen den beiden Gruppen.

3.2.3 TNM-Stadium

3.2.3.1 T-Stadium

Das T-Stadium verteilte sich auf die Patientenkollektive mit und ohne PDK wie folgt:

Regionalanästhesie	T-Stadium in Gruppen				
	1	2	3	4	cis-Tumor
PDK	19 (24,0 %)	16 (20,2 %)	34 (43,0 %)	9 (11,3 %)	1 (1,3 %)
kein PDK	6 (16,2 %)	14 (37,8 %)	10 (27,0 %)	4 (10,8 %)	3 (8,1 %)

Tabelle 19: Häufigkeit der T-Stadien im Patientenkollektiv mit und ohne PDK

Im Fisher-Test ergab sich für die Verteilung ein p-Wert von 0,067. Es zeigte sich somit kein signifikantes Ergebnis der Verteilung auf die T-Stadien.

Eine Berücksichtigung der Patienten, die lediglich ein Carcinoma in situ (CIS) aufwiesen, war jedoch fraglich, da es sich um Tumorfrühstufen ohne invasives Wachstum handelt und diese deshalb nicht mit invasiven Tumoren ab dem T1-Stadium vergleichbar sind. Um eine Verzerrung der Auswertung zu verhindern, wurden die Patienten die ein CIS aufwiesen aus diesem Grunde für die weiteren Analysen ausgeschlossen.

Nach Ausschluss jener Patienten ergab der Chi-Quadrat-Test bezüglich der T-Stadien ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,145$).

3.2.3.2 N-Stadium

Das N-Stadium verteilte sich auf die Patientenkollektive mit und ohne PDK wie folgt:

	N-Stadium		
	0	1	2
Regionalanästhesie			
PDK	63 (79,7 %)	8 (10,1 %)	8 (10,1 %)
kein PDK	28 (75,7 %)	4 (10,8 %)	5 (13,5 %)

Tabelle 20: Häufigkeit der N-Stadien im Patientenkollektiv mit und ohne PDK

Ein p-Wert von $p=0,851$ zeigte keine Signifikanz.

3.2.3.3 R-Stadium

	R-Stadium	
	R0	R1
Regionalanästhesie		
PDK	70 (88,6 %)	9 (11,4 %)
Kein PDK	37 (100 %)	0 (0 %)

Tabelle 21: Häufigkeit der R-Stadien im Patientenkollektiv mit und ohne PDK

Die Verteilung ergab in der Analyse im exakten Test nach Fisher kein signifikantes Ergebnis mit einem $p=0,056$. Da jedoch nur in der Patientengruppe mit PDK ein R1-

Stadium nachzuweisen war, wurden um eine Verzerrung der weiteren Auswertung zu verhindern, im Folgenden die Patienten mit R1-Resektion ausgeschlossen.

3.2.4 Anästhesiedauer

Der Mittelwert der Anästhesiedauer lag bei den Patienten mit Regionalanästhesie bei 436,3 min CI [411,6 ; 461,1] (SD 110,5). Die Patientengruppe, die ohne Regionalanästhesie operiert wurde, hatte im Mittel eine Anästhesiedauer von 429,5 min CI [397,6 ; 461,4] (SD 95,7). Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p=0,747$).

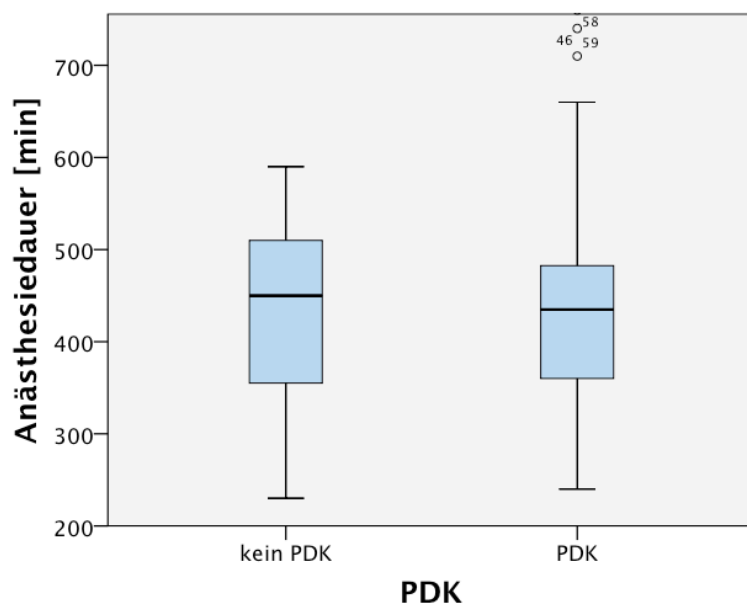


Abbildung 6: Anästhesiedauer in min, aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK, dargestellt als Boxplot

3.2.5 Perioperative Opiatmenge

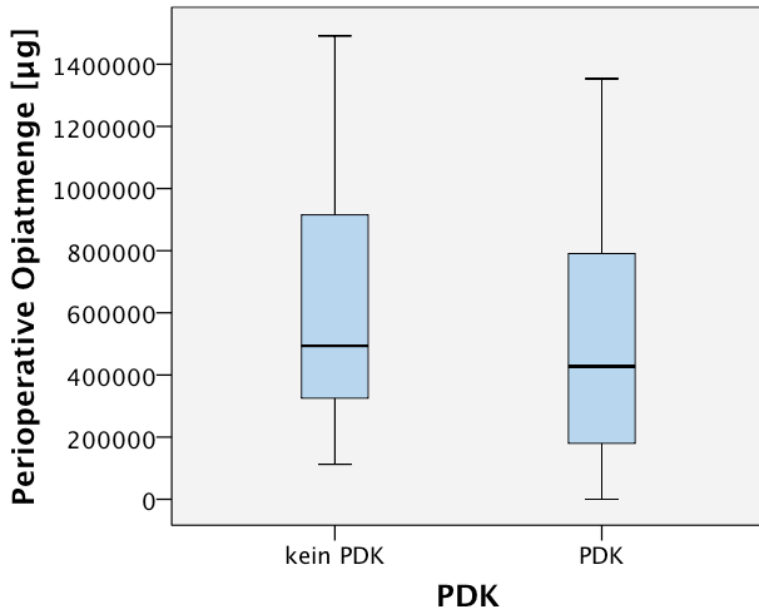


Abbildung 7: Perioperative Opiatmenge umgerechnet als Morphinäquivalenz-Dosis in µg aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK, dargestellt als Boxplot

Perioperativ erhielten die Patienten mit PDK im Mittel eine Menge von 578214,7 µg CI [412562,3 ; 743867,1] (SD 739559,9). Die Gruppe der Patienten ohne PDK erhielt im Mittel eine Opiatmenge von 628605,3 µg CI [496057,7 ; 761153,0] (SD 397543,7). Mit einem $p=0,741$ war kein signifikanter Unterschied vorhanden.

3.2.6 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Die Patienten mit Regionalanästhesie erhielten im Mittel 3,5 Erythrozytenkonzentrate CI [2,9; 4,1] (SD 2,5) während ihrer Operation. Die Patienten ohne Regionalanästhesie hatten einen Mittelwert von 4,5 bei der EK-Gabe CI [3,2 ; 5,7] (SD 3,8). Ein p -Wert von 0,106 zeigte keine Signifikanz.

3.2.7 Transfusion von Fresh frozen plasma-Einheiten

Der Mittelwert der FFP-Gabe der Patienten ohne PDK lag bei 1,4 CI [0,9 ; 1,8] (SD 2,2). Die Patienten ohne PDK erhielten im Mittel 2,3 FFPs CI [0,9 ; 3,5] (SD 3,9). Mit $p=0,117$ zeigte sich keine Signifikanz.

3.2.8 Chemotherapie

Regionalanästhesie	Chemotherapie	
	ja	nein
PDK	29 (36,7 %)	50 (63,3 %)
kein PDK	9 (24,3 %)	28 (75,7 %)

Tabelle 22: Häufigkeit einer Chemotherapie im Patientenkollektiv mit und ohne PDK

Ein p -Wert von 0,215 zeigte keine Signifikanz im Unterschied der Chemotherapie-Verabreichung zwischen den Gruppen.

Außer der nahezu signifikanten Ungleichverteilung der R- Stadien waren beide Patientenkollektive insgesamt in sämtlichen Kategorien Alter, Geschlecht, ASA-Klassifikation, BMI-Verteilung, Kreatinin-Wert, Hb-Wert, T- und N-Stadium, Anästhesiedauer, Perioperativer Opiatmenge, EK- und FFP-Transfusionen vergleichbar und unterschieden sich nicht signifikant.

3.2.9 Follow-Up

Wie oben erwähnt wurden in der Follow-Up-Untersuchung die Patienten mit einem CIS, wegen der fehlenden Vergleichbarkeit, und die Patienten, die eine R1-Resektion erhielten, wegen ihrer ungleichen Verteilung auf die Kollektive, ausgeschlossen. Somit fielen n=4 Patienten mit einem CIS und n=9 Patienten mit einer R1-Resektion weg. Zur weiteren Auswertung wurde mit einer Anzahl von n=103 Patienten gerechnet. Davon wurden jeweils n= 34 (33 %) Patienten ohne PDK und n=69 (67 %) Patienten mit PDK operiert.

3.2.9.1 Metastasen

Im gesamten Zeitraum des Follow-Ups kam es zur folgenden Anzahl einer Metastasen-Entstehung in den Patientenkollektiven:

	Metastase	
	ja	nein
Regionalanästhesie		
PDK	15 (21,7 %)	54 (78,3 %)
Kein PDK	7 (20,5 %)	27 (79,4 %)

Tabelle 23: Häufigkeit von Metastasen im Patientenkollektiv mit und ohne PDK

p=1,000 ergab keine Signifikanz in der Verteilung der Metastasenentstehung.

3.2.9.2 Rezidive

Während des Follow-Ups kam es zur folgenden Anzahl einer Rezidiv-Entstehung bei den untersuchten Patienten:

	Rezidiv	
	ja	nein
Regionalanästhesie		
PDK	15 (21,7 %)	54 (78,3 %)
kein PDK	7 (20,6 %)	27 (79,4 %)

Tabelle 24: Häufigkeit von Rezidiven im Patientenkollektiv mit und ohne PDK

$p=1,000$ zeigte keine Signifikanz in der Verteilung in der Entstehung eines Rezidivs.

3.2.9.3 Tod

Im gesamten Zeitraum des Follow-Ups wurden Todesfälle der Patienten wie folgt dokumentiert:

	Tod	
	ja	nein
Regionalanästhesie		
PDK	38 (55,1 %)	31 (44,9 %)
kein PDK	18 (52,9 %)	16 (47,1 %)

Tabelle 25: Häufigkeit eines Todes im Patientenkollektiv mit und ohne PDK

Ein $p=1,000$ zeigte keine Signifikanz in der Verteilung vom Auftreten Todesfällen zwischen den Gruppen.

3.2.9.4 5-Jahres-Überleben

Im Zeitraum von 5 Jahren kam es zur folgenden Anzahl von Ereignissen (Diagnose eines Rezidivs, einer Metastase oder Tod des Patienten) in den Patientenkollektiven mit und ohne PDK:

Regionalanästhesie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
PDK	69	40 (58,0 %)
kein PDK	34	20 (58,8 %)

Tabelle 26: Häufigkeit eines Ereignisses im Patientenkollektiv mit und ohne PDK

Der Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Patienten mit und die Patienten ohne PDK ergab einen p-Wert von $p=0,815$. Es bestand somit keine signifikante Ungleichverteilung bezüglich des Überlebens zwischen den Gruppen.

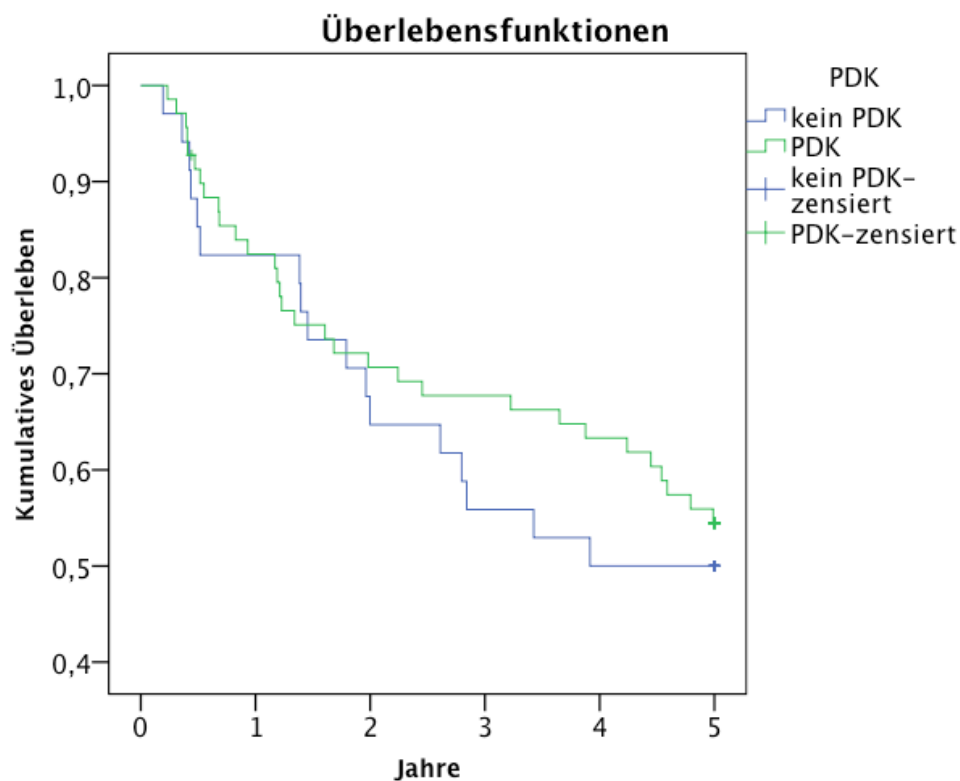


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK in einem Zeitraum von 5 Jahren

3.3 Überlebenszeitanalysen

Im folgenden Teil der Auswertung wurde das gesamte Patientenkollektiv im Hinblick auf seine tumorfreie Überlebenszeit im Zeitraum von 5 Jahren jeweils in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen dargestellt.

Die tumorfreie 5-Jahres-Überlebensrate im gesamten Kollektiv betrug 41,7 %. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im tumorfreien Langzeitüberleben zwischen den Patienten mit unterschiedlichem BMI, verschiedener ASA-Klassen, sowie bei Patienten, die präoperativ einen niedrigen Hb-Wert aufwiesen. Außerdem kamen signifikante Unterschiede in der Prognose bei Patienten mit unterschiedlichen T-Stadien und mit einer Chemotherapie zur Darstellung. Keine statistisch signifikanten Unterschiede waren im tumorfreien Langzeitüberleben zwischen den Altersgruppen, dem Geschlecht der Patienten, einem unterschiedlichen Serumkreatininwert, dem N-Stadium, der Anästhesiedauer, der unterschiedlichen Opiatmenge, der unterschiedlichen EK-Menge und der FFP-Menge zu finden.

3.3.1 Tumorfrees Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Alter

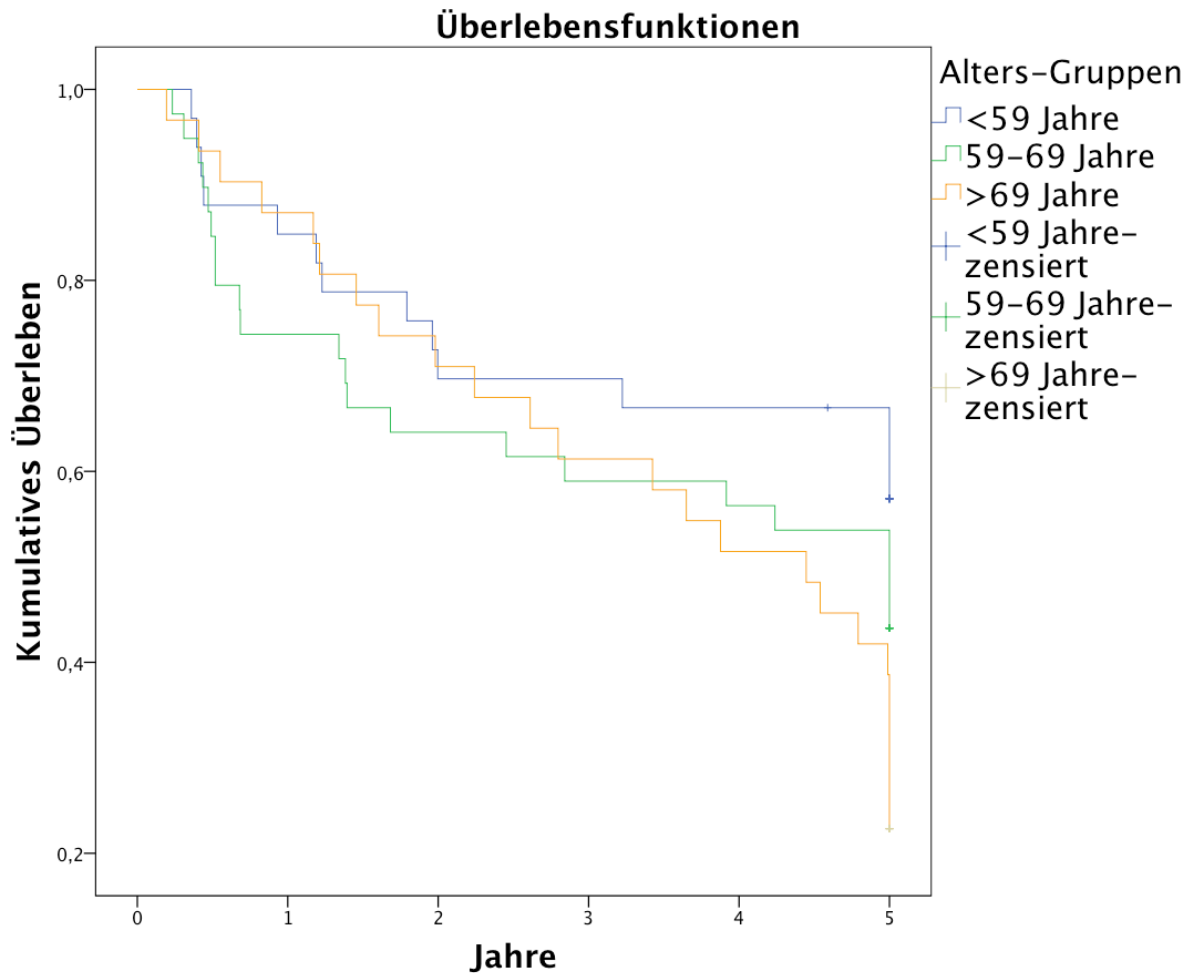


Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Patienten-Alter

Das tumorfreie Gesamtüberleben für die Altersgruppe von <59 Jahren betrug 57 %, für die Gruppe von 59-69 Jahren 44 % und für die Gruppe von >69 Jahren 23 %. Beim Vergleich der Gruppen zeigte der Log-Rank-Test jeweils zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede im tumorfreien Überleben ($p = 0,075$).

3.3.2 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

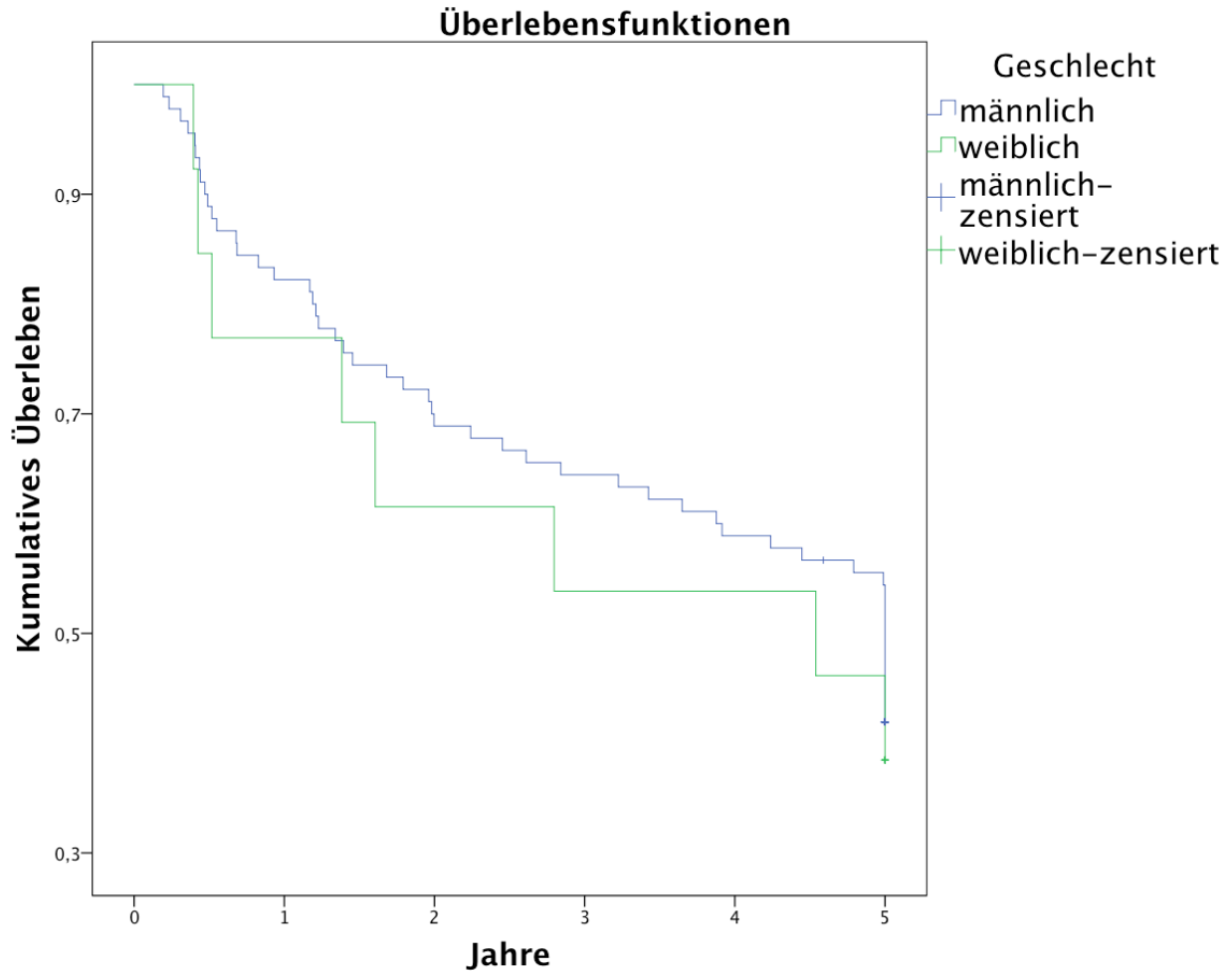


Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das tumorfreie Gesamtüberleben lag bei den männlichen Patienten bei 42 % und bei den weiblichen Patientinnen bei 39 %. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht ($p=0,672$).

3.3.3 Tumorfrees Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation

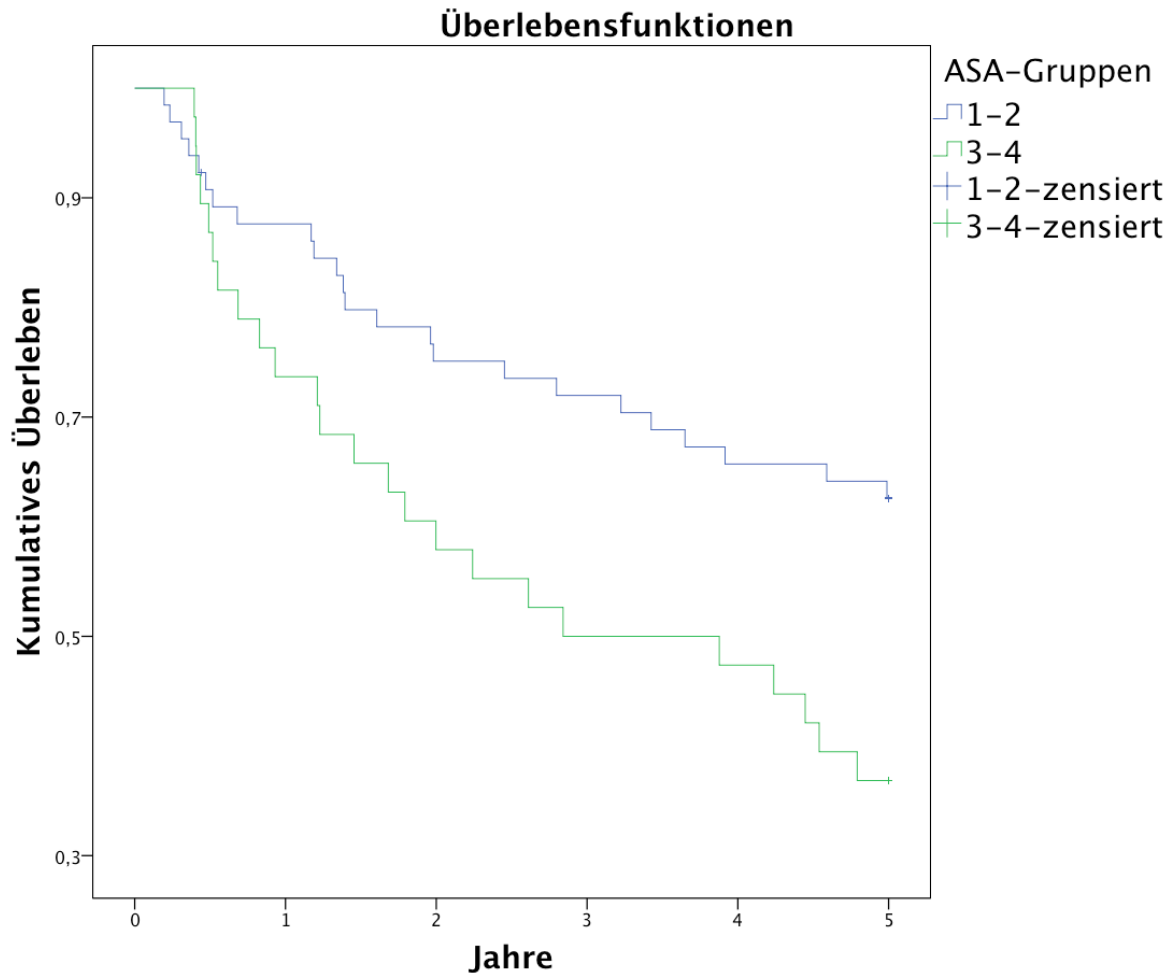


Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von den Gruppen der ASA-Klassifikation

Insgesamt konnte ein signifikanter Unterschied des tumorfreien Überlebens zwischen den zwei gebildeten Gruppen der ASA-Klassifikation ausgemacht werden ($p= 0,012$). Patienten in der Gruppe mit ASA 1 und 2 überlebten zu 63 % tumorfrei, Patienten mit der ASA-Klasse 3 und 4 überlebten zu 37 % tumorfrei nach 5 Jahren.

3.3.4 Tumorfrees Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom BMI

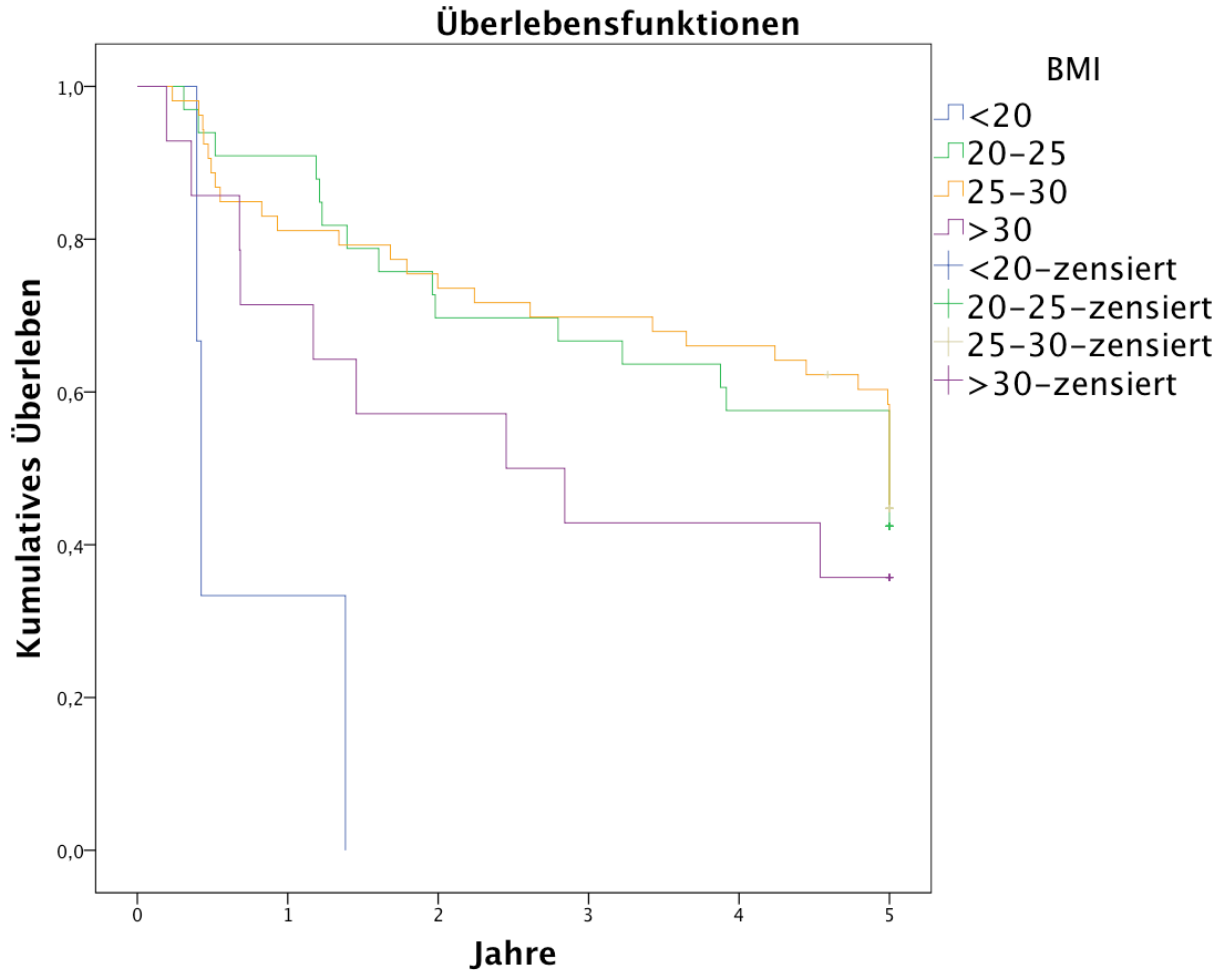


Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom BMI

Bei untergewichtigen Patienten (BMI <20, n=4) kam es zu einem tumorfreien 5-Jahres-Überleben von 0 %. Die normalgewichtigen Patienten (BMI 20-25) überlebten tumorfrei zu 42 %, die übergewichtigen Patienten zu 45 % und die adipösen Patienten mit einem BMI >30 zu 36 %. Der BMI ergab im Log-Rank-Test einen signifikanten tumorfreien Überlebens-Unterschied ($p < 0,01$).

3.3.5 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Serumkreatinin-Wert

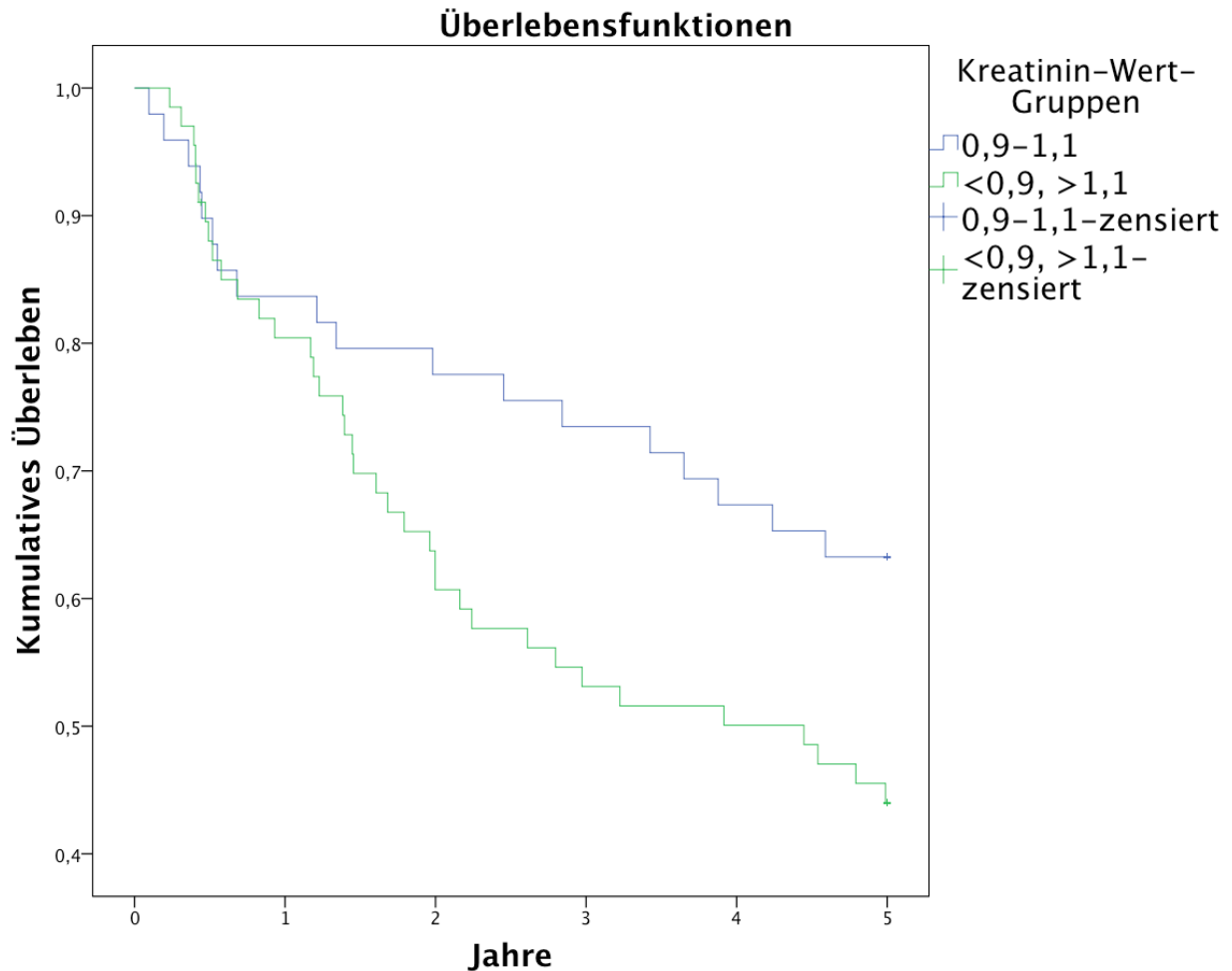


Abbildung 13: Kaplan- Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Serumkreatinin-Wert

Es kam zu keinem signifikant unterschiedlichen tumorfreien 5-Jahresüberleben zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertigem präoperativ gemessenen Serumkreatininwert und pathologischem Kreatinin-Wert ($p= 0,124$). Die Patienten mit normwertigem Serumkreatinin überlebten zu 62 % in 5 Jahren ohne Wiederauftreten des Tumors. Die Patienten mit pathologischem Serumkreatininwert überlebten nur zu 48 % in 5 Jahren tumorfrei.

3.3.6 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert

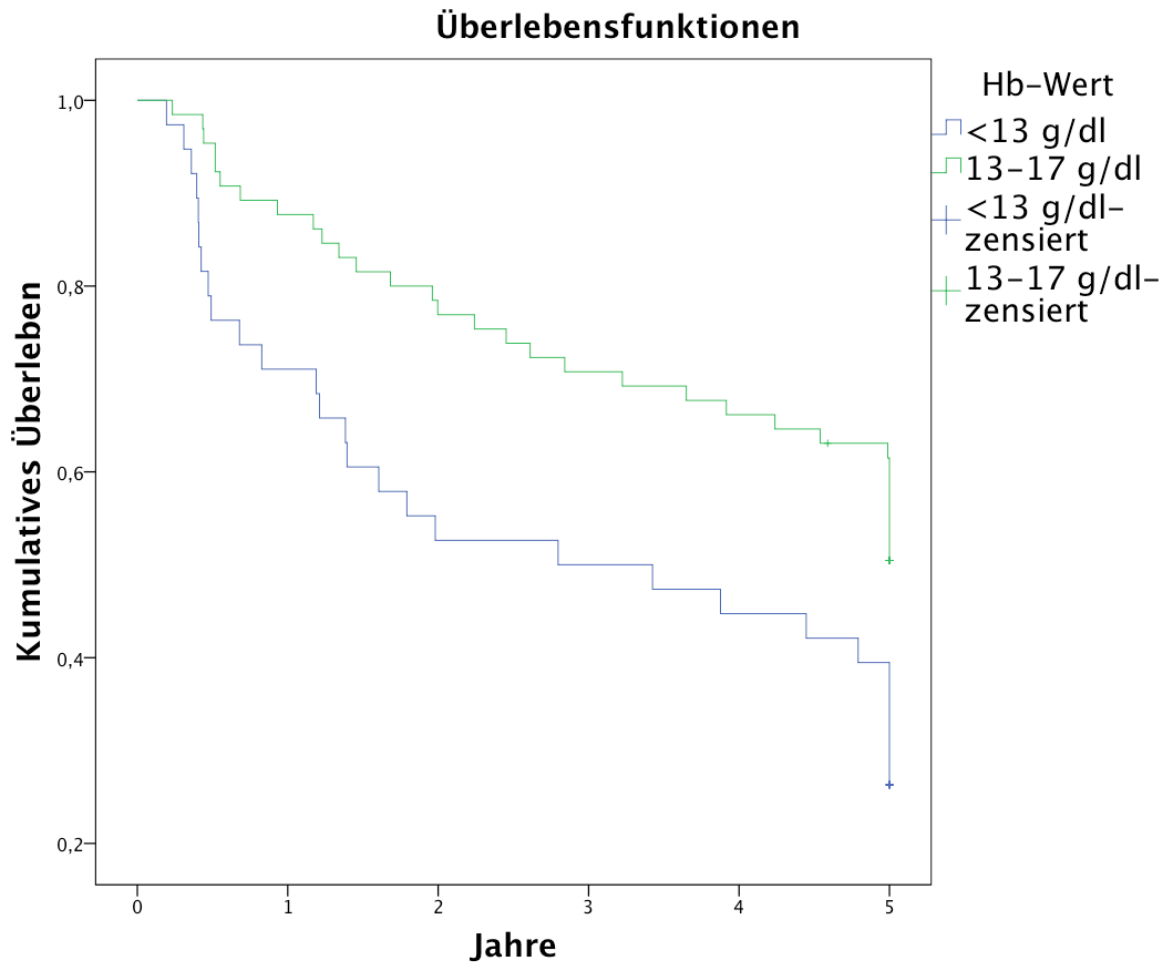


Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Hb-Wert

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im tumorfreien 5-Jahresüberleben mit 26 % bei Patienten, die einen erniedrigten Hb-Wert (<13 g/dl) aufwiesen und 51 % bei Patienten, bei denen ein normwertiger Hb-Wert festgestellt wurde (13-17 g/dl) ($p=0,005$).

3.3.7 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium

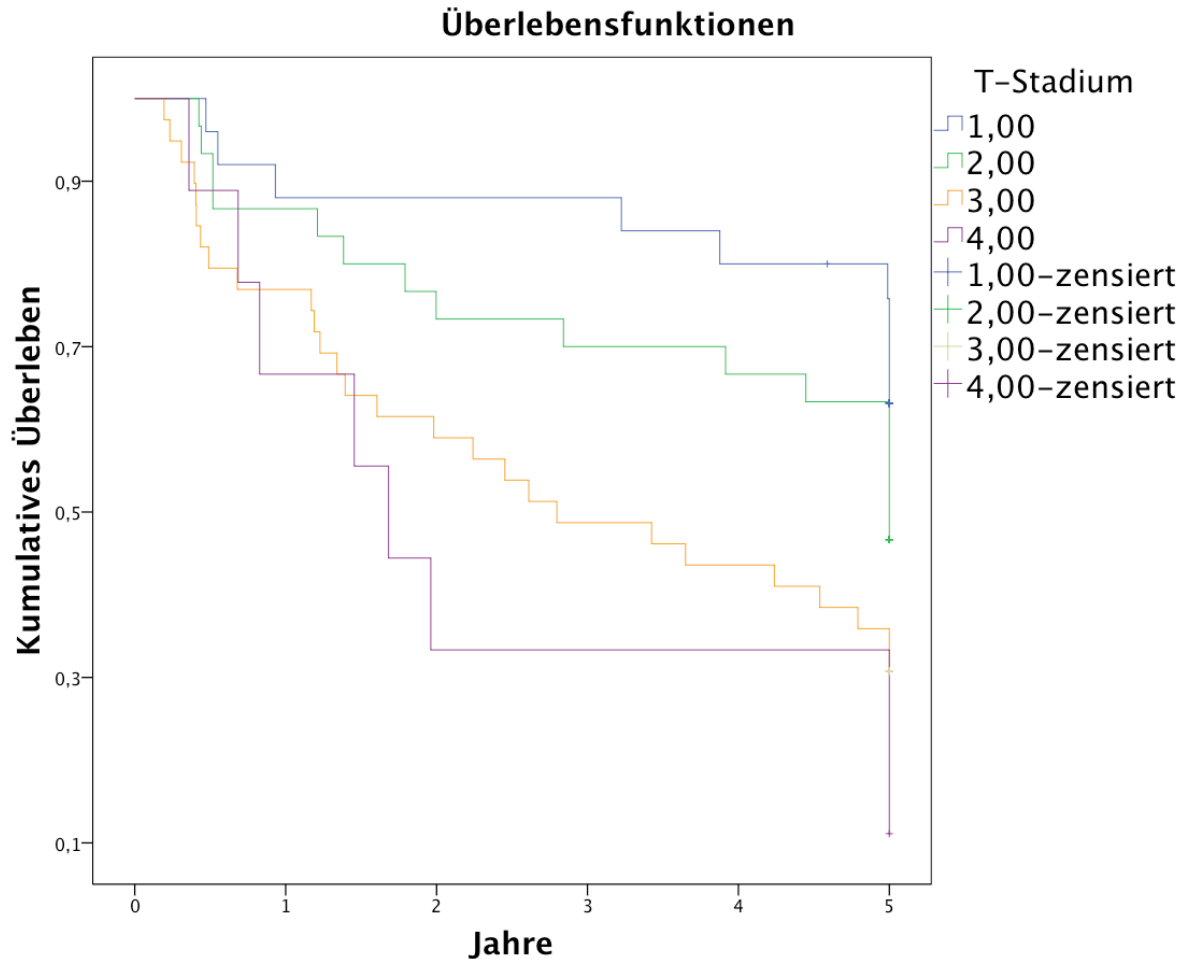


Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom T-Stadium

Das tumorfreie Überleben der Patienten mit unterschiedlichen T-Stadien unterschied sich signifikant voneinander ($p=0,004$). Patienten mit T1-Tumoren lebten zu 64 % tumorfrei nach 5 Jahren, Patienten mit T2-Tumoren zu 47 %, T3-Tumor-Patienten zu 31 % und Patienten mit T4-Tumoren nur noch zu 11 %.

3.3.8 Tumorfrees Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom N-Stadium

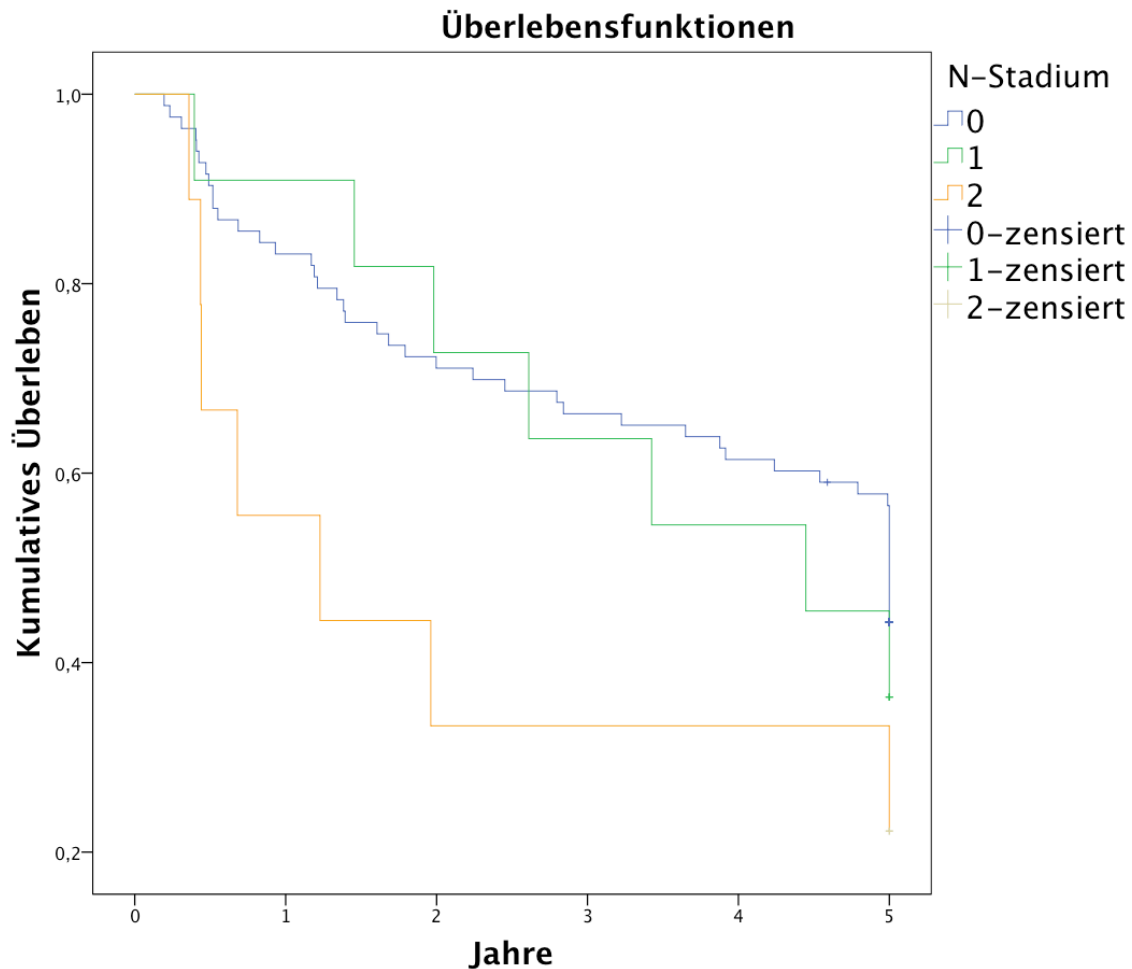


Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom N-Stadium

Der Unterschied des tumorfreien Überlebens zwischen den N-Stadien unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p=0,142$). Patienten ohne Lymphknotenbefall lebten zu 45 % tumorfrei nach 5 Jahren, N1-Patienten zu 36 % und Patienten mit N2-Stadium zu 22 %.

3.3.9 Tumorfreies Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der Anästhesiedauer

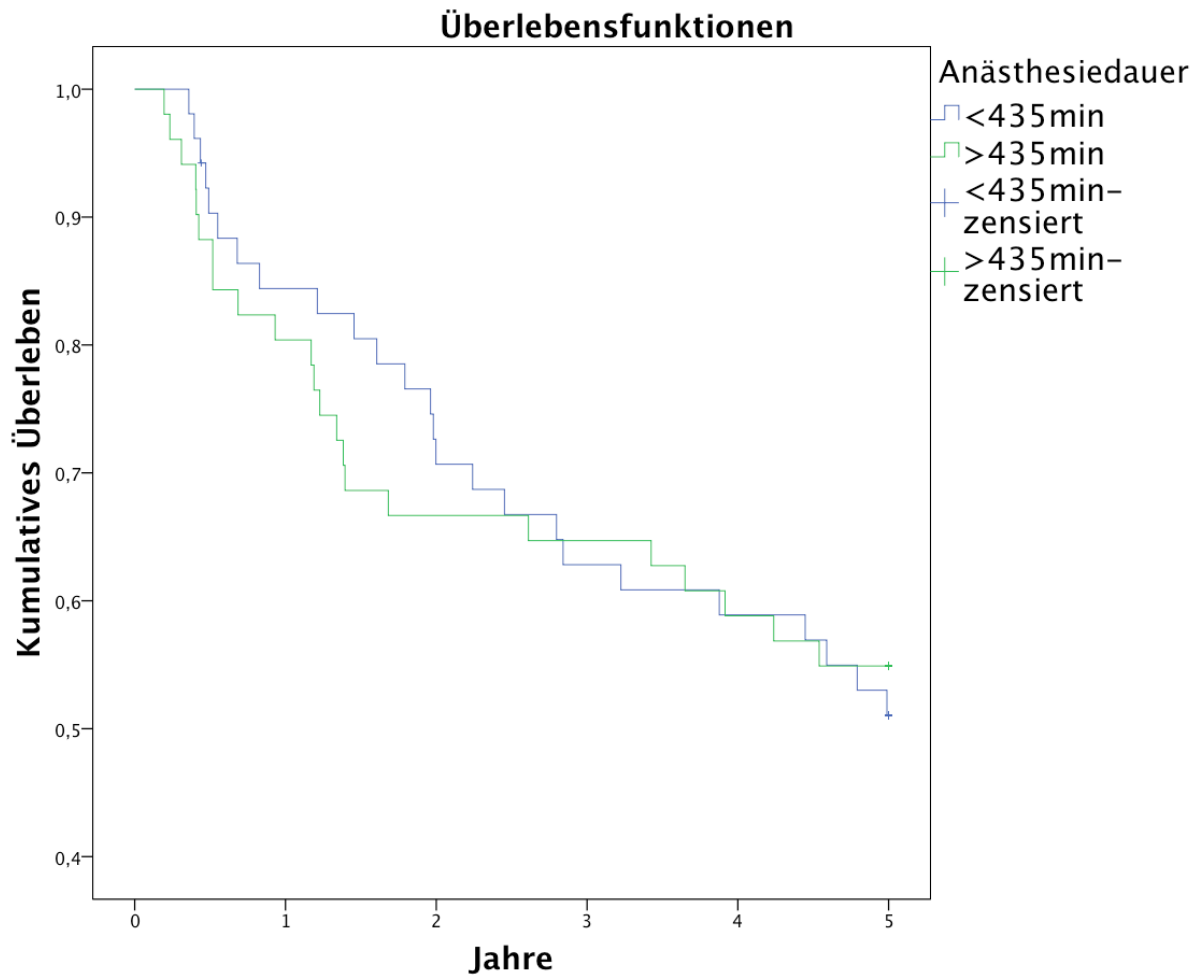


Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der Anästhesiedauer

Es bestand kein signifikanter Unterschied im tumorfreien Überleben zwischen den unterschiedlichen Gruppen der Patienten mit verschiedenen Anästhesiedauern ($p=0,916$). Die Patienten mit der kürzeren Anästhesiezeit lebten nach 5 Jahren zu 52 % tumorfrei. Die Patienten mit längerer Anästhesiezeit zu 55 %.

3.3.10 Tumorfrees Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten Opiatmenge

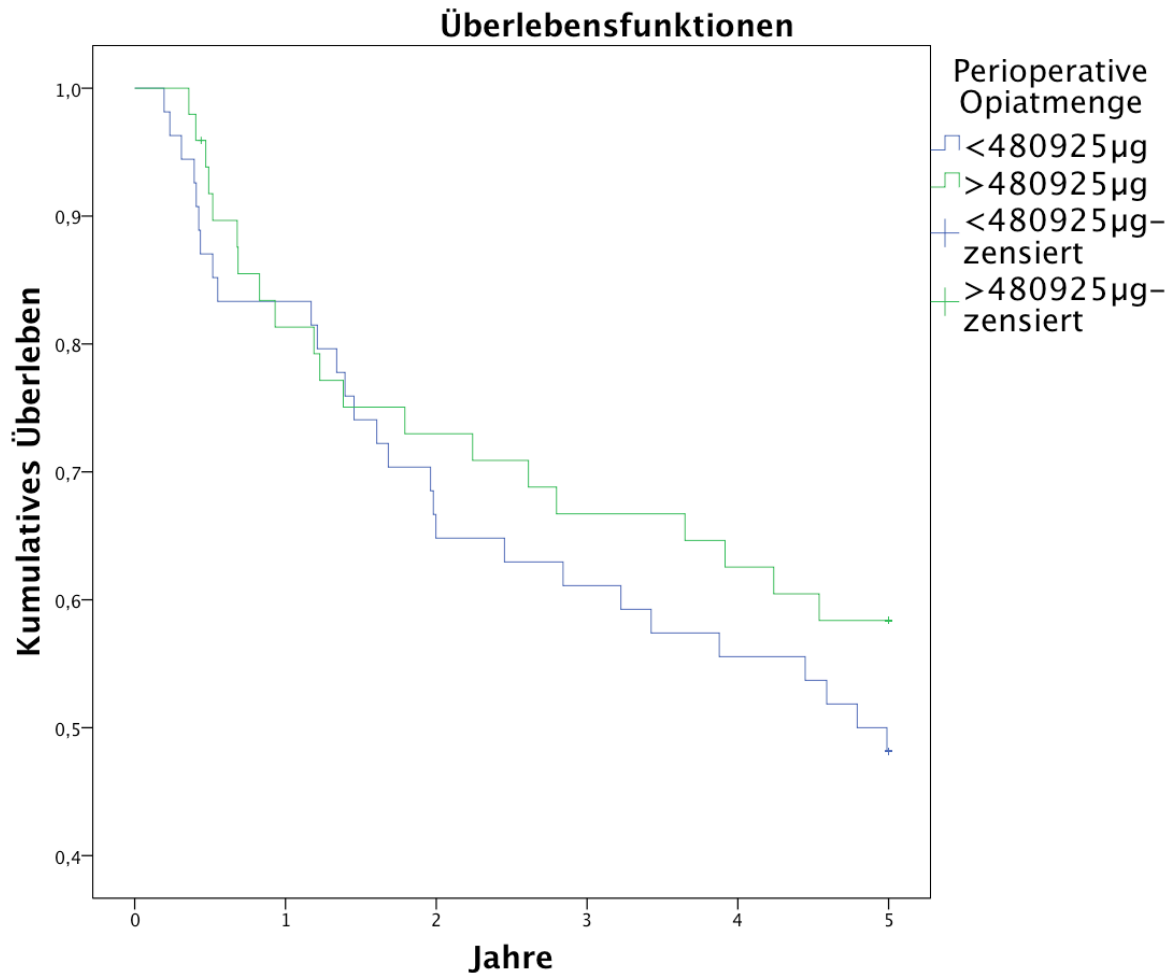


Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten Opiatmenge

Die Patienten, die weniger Opiate erhielten, lebten zu 48 % nach 5 Jahren tumorfrei. Die Patienten mit mehr Opiaten hingegen zu 59 %. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,337$).

3.3.11 Tumorfrees Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten Menge an Erythrozytenkonzentraten

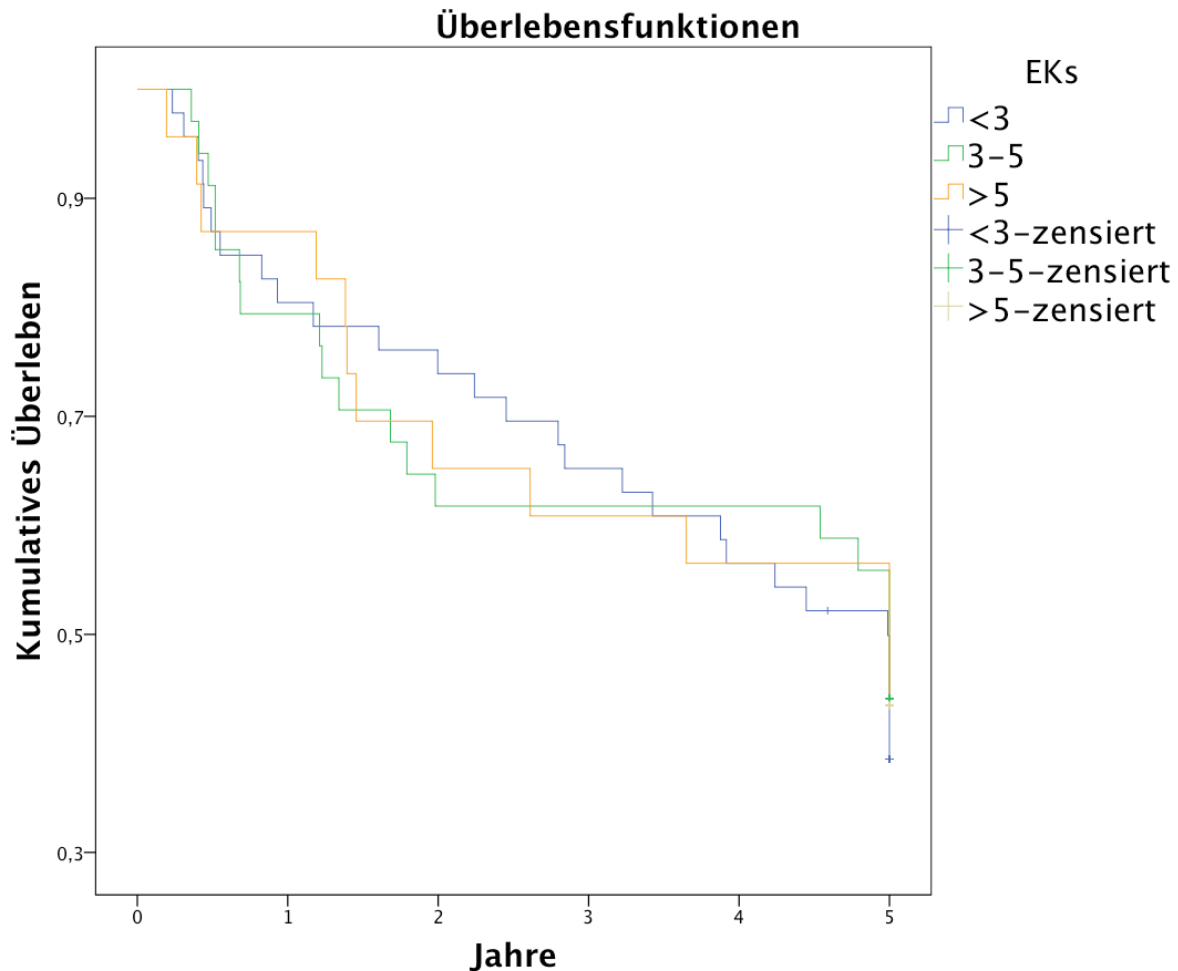


Abbildung 19: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten EK-Menge

Patienten, die unterschiedliche Mengen an EKs erhielten zeigten keinen signifikanten Unterschied im tumorfreien Langzeitüberleben ($p=0,929$). Sie hatten tumorfreie Überlebensraten von 39 % (Patienten mit weniger als 3 EKs), 44 % (Patienten mit 3-5 EKs), und ebenfalls 44 % (Patienten mit mehr als 5 EKs).

3.3.12 Tumorfrees Langzeitüberleben in Abhängigkeit von perioperativ verabreichten Fresh frozen plasma-Einheiten

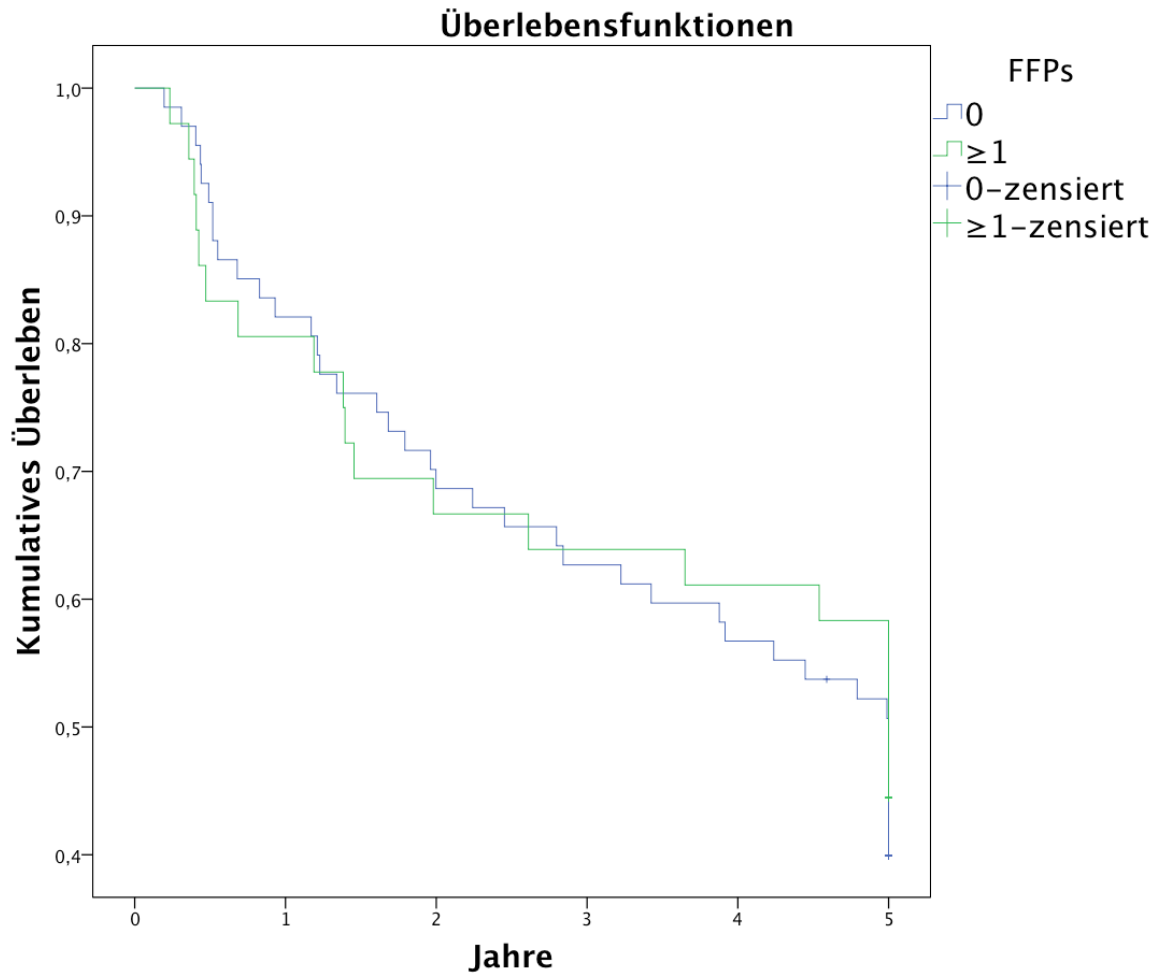


Abbildung 20: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von perioperativ verabreichten Fresh frozen plasma-Einheiten

Auch beim tumorfreien Langzeitüberleben der Patienten mit unterschiedlicher Menge an verabreichten FFPs ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen 40 % (Patienten ohne FFPs) und 44 % (Patienten mit mindestens einem FFP) feststellen ($p=0,720$).

3.3.13 Tumorfrees Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie

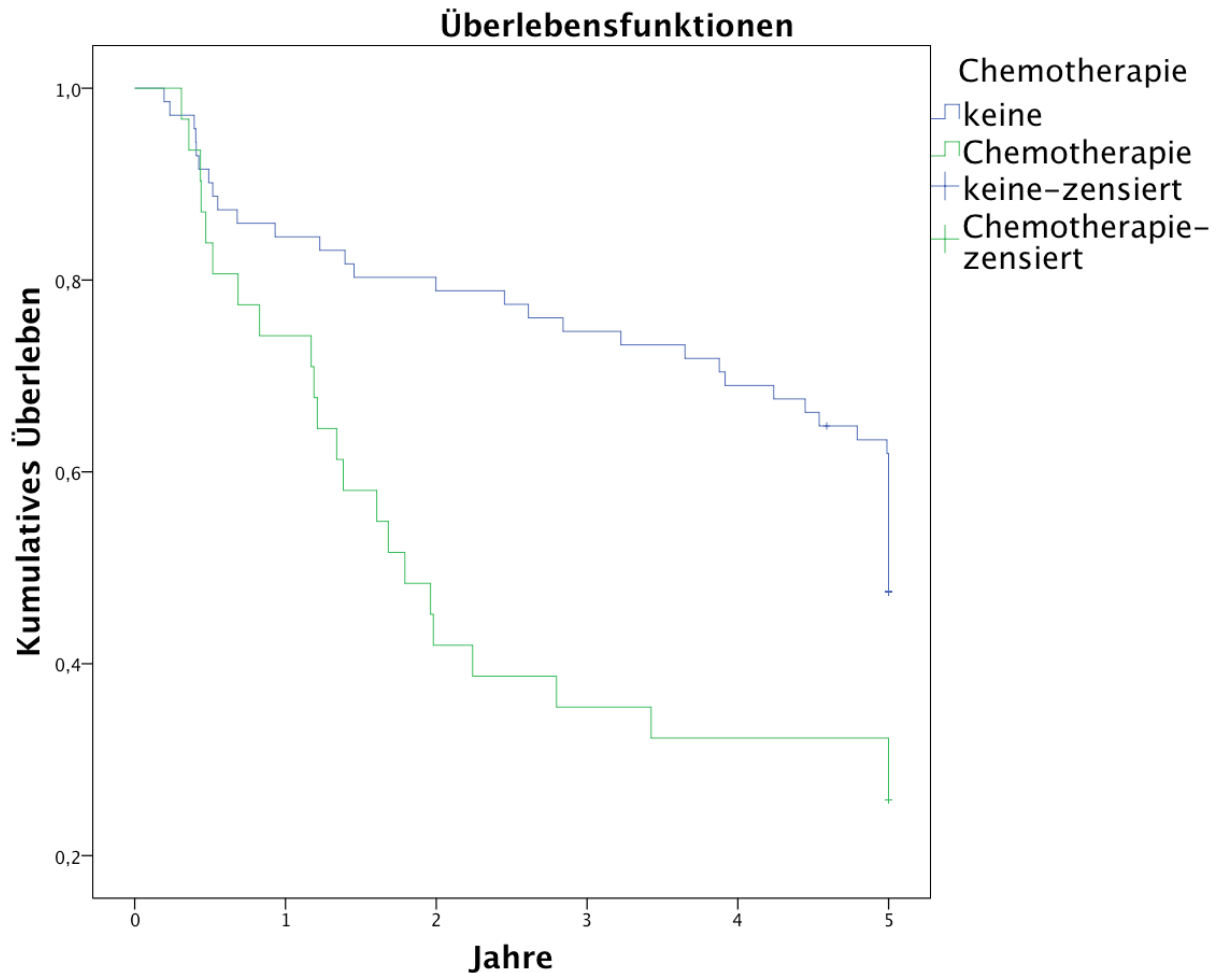


Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie

Patienten ohne Chemotherapie waren nach 5 Jahren noch zu 48 % rezidivfrei und nicht verstorben, während die Patienten, die eine Chemotherapie erhielten nur noch eine Wahrscheinlichkeit von 26 % aufwiesen, nach 5 Jahren kein Rezidiv oder Metastasen entwickelt zu haben oder verstorben zu sein. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,004$).

3.4 Cox-Regression

Die oben erwähnten Gruppen folgender Variablen, welche im Kaplan-Meier-Test einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten, wurden mit Hilfe des Cox-Modells auf einen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, Rezidivfreiheit und Metastasenfreiheit geprüft: BMI-Klasse (in 4 Gruppen), ASA-Klasse (in 2 Gruppen, die nur miteinander korreliert werden), der präoperativ gemessene Hb-Wert (ebenfalls nur in 2 Gruppen), sowie das T-Stadium (in 4 Ausprägungen).

Covariate	Regressions- koeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Hazard Ratio [95 %- Konfidenzintervall]
BMI (20-25)			p= 0,004	
BMI (<20)	2,318	0,723	p= 0,001	10,2 [2,5 ; 41,9]
BMI (25-30)	-0,133	0,352	p= 0,705	0,88 [0,44 ; 1,7]
BMI (>30)	0,542	0,431	p= 0,209	1,72 [0,74 ; 4,0]
Hb-Wert	0,595	0,305	p= 0,051	1,81 [1,0 ; 3,3]
T-Stadium 1			p= 0,005	
T-Stadium 2	0,019	0,517	p= 0,971	1,0 [0,37 ; 2,8]
T-Stadium 3	1,062	0,434	p= 0,014	2,89 [1,2 ; 6,8]
T-Stadium 4	1,362	0,566	p= 0,016	3,90 [1,3 ; 11,8]

Tabelle 27: Cox-Regression des tumorfreien Langzeitüberlebens von 5 Jahren mit den Covariaten BMI-Gruppen, Hb-Wert und T-Stadien

Im ersten Schritt der multivariaten Analyse wurde der Prädiktor der ASA- Klassifizierung aufgrund des geringen Einflusses auf die Prognose der Tumorerkrankung entfernt.

Die Größe des BMI hatte insgesamt einen signifikanten Einfluss auf das tumorfreie Langzeitüberleben (p= 0,004). Insbesondere erhöht der BMI eines kachektischen Patienten (BMI <20) das Sterbe-, oder Rezidivrisiko um das 10fache im Vergleich zur Prognose normalgewichtiger Patienten (p= 0,001). Patienten mit einem BMI von 25-30

wiesen sogar ein geringeres Risiko auf (Hazard Ratio von 0,88), jedoch nicht zu signifikanten Maßstäben ($p=0,705$).

Ein präoperativ gemessener erniedrigter Hb- Wert zeigte annähernd einen signifikanten Einfluss ($p=0,051$). Das Risiko eines verkürzten tumorfreien Überlebens erhöhte sich bei niedrigem Hb-Wert auf das 1,8fache im Zeitraum von 5 Jahren.

Die Stadieneinteilung nach dem Tumorausmaß T war ebenfalls ein negativer Prädiktor ($p= 0,005$). Zwar ließ sich praktisch keine Risikoänderung von T1 nach T2 nachweisen (Hazard Ratio von 1,0). Signifikant war jedoch die Risikoerhöhung bei einem Tumor des Ausmaßes T3 oder T4 ($p=0,014$, bzw. $p=0,016$) um das 2,9-fache, bzw. das 3,9-fache.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer Regionalanästhesie additiv zur perioperativen Analgesie und der Einfluss der perioperativen Opiatgabe auf das 5-Jahresüberleben bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom untersucht. Zur differenzierten Analyse wurden zusätzlich verschiedene andere Parameter in ihrem Einfluss auf das Langzeitüberleben und als unabhängige Prädiktoren betrachtet. Im Folgenden wird nach einem Überblick der aktuellen Kontroverse diskutiert, welche Schlüsse aus den Ergebnissen gezogen werden dürfen.

4.1 Derzeitige Kontroverse

Innerhalb der letzten Jahre sind mehrere retrospektive Studien zur Untersuchung der Hypothese eines onkologischen Vorteils einer additiven Applikation einer Regionalanästhesie bei Tumoroperationen erschienen. In sehr ähnlichen Studiendesigns kam es in drei der Publikationen zu befürwortenden Ergebnissen, während seit 2009 auch mehrere widersprüchliche Studien publiziert wurden.

In einer 2008 erschienenen Publikation wurde der Zusammenhang der angewandten Anästhesietechnik mit dem Auftreten von Rezidiven gezeigt. Die retrospektive Datenanalyse von 225 Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie bei Prostatakarzinom durchgeführt wurde, kam zu dem Ergebnis, dass bei Patienten, die zusätzlich zur Allgemeinanästhesie perioperativ einen Periduralkatheter (PDK) erhalten hatten ein 57 % niedrigeres Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs im Vergleich zur Kontrollgruppe vorlag. Die Schmerztherapie wurde entweder systemisch durch Opiatgabe durchgeführt oder erfolgte maßgeblich über den PDK. Des Weiteren erfolgte bei Patienten mit einem PDK die postoperative analgetische Therapie über den liegenden PDK während die Patienten in der Allgemeinanästhesie-Gruppe Morphin zur postoperativen Schmerztherapie mittels einer patientenkontrollierten Schmerzpumpe

(PCA) erhielten. Beide Gruppen waren hinsichtlich der Tumorgröße, der Malignität des Tumors (Gleason-Scores), des Transfusionsbedarfs, der präoperativen PSA-Werte, sowie der Resektionsgrenzen und des OP-Zeitpunktes vergleichbar. Der relevante Unterschied der beiden Gruppen bestand in der intra- und postoperativen Schmerztherapie, insbesondere in der wesentlich höheren Opiatapplikation bei den Patienten ohne Periduralkatheter (Biki et al., 2008).

Der Einfluss der Analgesie auf die Tumorrezidivierung beim Prostatakarzinom wurde ebenfalls durch Forget et al. 2011 untersucht. Es konnte zwar ein negativer Einfluss des perioperativ verabreichten Sufentanils auf das tumorfreie Überleben nachgewiesen werden, die Patienten mit Epiduralanästhesie schienen jedoch keinen Vorteil in Bezug auf das Überleben zu haben (Forget et al., 2011). Ein Vorteil der Studie ist das große Patientenkollektiv von 1111 Patienten. Die Aussage des Nachteils der Sufentanil-Analgesie ist jedoch fragwürdig, als das nur 3 % aller untersuchten Patienten kein Sufentanil erhalten hatten. Ein möglicher positiver Effekt der Regionalanästhesie könnte eventuell durch eine additiv erfolgte Applikation von Opiaten in den Epiduralraum verschleiert worden sein. In dieser Studie wurde auch keine Opiat-Ersparnisse für eine Operation mit Regionalanästhesie dargestellt (Forget et al., 2011).

Auch in einer von Tsui et al. 2010 erschienenen Studie konnte bei Operationen aufgrund eines Prostatakarzinoms kein Vorteil für Patienten ermittelt werden, bei denen eine zusätzliche Epiduralanästhesie appliziert wurde (Tsui et al., 2010).

Eine andere retrospektive Publikation konnte zeigen, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom ein reduziertes Rezidiv- und Metastasenrisiko aufwiesen, wenn sie zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eine Regionalanästhesie in Form eines paravertebralen Blocks zur Analgesie erhalten hatten. Es konnte dargestellt werden, dass in der Patientengruppe, in der zur Mastektomie eine Allgemeinanästhesie ohne zusätzliche Regionalanästhesie durchgeführt wurde, von 79 untersuchten Patientinnen 19 ein Rezidiv oder Metastasen entwickelten (24,1 %), dagegen hatten nur 3 von 50 Patientinnen ein Rezidiv oder eine Metastase (6 %), wenn sie zusätzlich einen paravertebralen Block zur Operation erhielten. Die zwei Gruppen waren bezüglich der

Größe, des Stadiums und des Gradings der Tumore vergleichbar. Als mögliche Mechanismen für diesen Unterschied wurden eine bessere postoperative Schmerztherapie, ein niedrigerer Opiat-Verbrauch, sowie die Reduktion der perioperativen Stressreaktion diskutiert (Exadaktylos et al., 2006).

In einer Studie von Gottschalk et al. wurden widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht. Ebenfalls in einer retrospektiven Analyse wurden 669 Patienten, von denen 256 in der Studiengruppe eine zusätzliche Epiduralanästhesie erhielten, nach einer Operation aufgrund eines Kolonkarzinoms 20 Monate beobachtet. Es konnte zwischen den unterschiedlich analgesierte Patienten kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Tumorrezidiven gezeigt werden. Im Vergleich kam es bei 16 % der konservativ operierten Patienten (40 von 253 Patienten) und 13 % der unter Regionalanästhesie operierten Patienten (34 von 256 Patienten) zu einem Wiederauftreten der Neoplasie, was keinen signifikanten Unterschied darstellte. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Vorteil bei der Applikation der Epiduralanästhesie für ältere Patienten. Es ist auch zu bedenken, dass ein längerer Beobachtungszeitraum als 20 Monate eventuell einen größeren Unterschied in der Rezidivrate der beiden Gruppen deutlich gemacht hätte. Zusätzlich stellt sich die Frage, ob der Benefit der Regionalanästhesie je nach Tumorart variieren könnte (Gottschalk et al., 2010).

Ismail et al. untersuchten den Einfluss der Applikation einer Regionalanästhesie auf das Wiederauftreten des Tumors bei Operation am Zervixkarzinom und konnten keine reduzierte Rate an Tumorrezidiven feststellen (Ismail et al., 2010).

Lin et al. beobachteten 143 Patientinnen, die sich aufgrund eines Ovarialkarzinoms einer Operation mit Epiduralanästhesie oder alleiniger balancierter Anästhesie unterzogen ließen. Patientinnen mit Regionalanästhesie hatten eine Wahrscheinlichkeit eines tumorfreien 5-Jahresüberlebens von 61 %, was sich signifikant unterschied von einer Wahrscheinlichkeit von 49 % bei Patientinnen ohne Regionalanästhesie (Lin et al., 2011).

Trotz widersprüchlicher Ergebnisse ist allen erwähnten Studien gemein, dass sowohl intra-, als auch postoperativ, nie eine Dokumentation der verabreichten Opiatmengen stattfand.

Zur Testung der oben aufgeführten Hypothese ist die wichtigste Voraussetzung eine tatsächliche Opiatersparnis bei Anwendung einer Regionalanästhesie. Da der Opiatbedarf in Abhängigkeit von individuellem Schmerzempfinden und Metabolismus der Medikamente ohnehin schon sehr variiert, wäre ein weiterer Schritt zur Hypothesentestung die genaue Dokumentation und Analyse des Zusammenhangs von verabreichten Opiatmengen und der Rezidivierung und Metastasierung eines Tumors.

4.2 Einfluss der Regionalanästhesie

In den Studien von Biki et al., Lin et al. und Exadaktylos et al. konnte gezeigt werden, dass ein Unterschied im tumorfreien Überleben in Abhängigkeit von der Anlage eines PDKs beim Prostata- und Mammakarzinom besteht.

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Patientenkollektiv mit n=116 Harnblasenkarzinom-Patienten, die in einem Zeitraum von 12 Jahren operiert wurden, in einem Follow- Up- Zeitraum von durchschnittlich 10 Jahren beobachtet. Die Patientenkollektive mit (n= 69) und ohne (n= 34) Regionalanästhesie unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihres Alters, ihres Geschlechts, der BMI- Verteilung, der präoperativ gemessenen Kreatinin-, Hb- Werte, dem T- und N-Stadium des Tumors, der Anästhesiedauer und der perioperativ verabreichten Menge an EKs und FFPs voneinander. Es konnte jedoch im Gegensatz zu den Studien von Biki et al. und Exadaktylos et. al. kein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit von einer PDK- Anlage gezeigt werden (p= 0,815) (Biki et al., 2008; Exadaktylos et al., 2006). Bei 20 von 34 Patienten (59 %) ohne PDK kam es in 5 Jahren entweder zur Rezidivierung oder Metastasierung des Tumors oder zum Tod des Patienten, während bei 40 von 69 Patienten (58 %) mit PDK eines dieser Ereignisse eintrat.

Der Periduralkatheter wurde nach den Standards des Klinikums den Patienten zwar präoperativ gelegt, jedoch nicht zur operativen Analgesie durch Applikation von

Lokalanästhetika verwendet. Es wurde lediglich ein Opiat (in der Regel 10-60 µg Sufentanil) zum OP-Beginn über den Periduralkatheter appliziert. Ansonsten wurde der Periduralkatheter erst zur postoperativen Analgesie genutzt. Die Begründung für die lediglich postoperative Nutzung des Periduralkatheters am Universitätsklinikum Bonn ist die Sympathikolyse als Folge der Anästhesie der vegetativen abdominalen Fasern, die wiederum über eine Vasodilatation das operative Blutungsrisiko zu erhöhen vermag (Lundin et al., 1989; Nygard et al., 2002).

Dieser Umstand lässt insofern leider keine eindeutige Aussage über den perioperativen Einfluss der Regionalanästhesie bei der Operation des Blasenkarzinoms zu. Als Folge einer annähernd gleichen Prognose beider Patientenkollektive in der vorliegenden Studie scheint der alleinige postoperative Effekt der Periduralanästhesie nicht die onkologische Erkrankung zu beeinflussen.

Ungeklärt bleibt auch die Frage, ob generell ein Einfluss der Regionalanästhesie bei der Tumorentität des Blasenkarzinoms vorhanden ist.

4.3 Perioperative Opiatmenge

Die Tatsache der nur postoperativen Verwendung des Periduralkatheters wird auch in der Menge der perioperativ verabreichten Opiate deutlich. Laut der eingangs formulierten Hypothese ist eine Folge der Regionalanästhesie ein verminderter perioperativer Einsatz von Opiaten. In dieser Studie ist entsprechend der Verwendung des PDKs auch die Opiatmenge beider Patientenkollektive ähnlich. Nach Umrechnung in ihre Äquivalenzdosis erhielten die Patienten ohne einen PDK durchschnittlich 628.605µg Opiate und Patienten mit einem PDK durchschnittlich 578.214µg. Diese Mengen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,741$).

4.3.1 Einfluss der Opiatmenge

Neben dem Einfluss der Regionalanästhesie galt es zu überprüfen, wie stark sich die Opiatgabe durch ihren potenziell immunsupprimierenden Effekt zur Begünstigung des Tumorwachstums führt und sich auf das Langzeitüberleben auswirkt. Neben der Untersuchung des Einflusses einer Regionalanästhesie wurde das Langzeitüberleben lediglich in Abhängigkeit der Opiatmenge untersucht. Zur Detektion eines Unterschiedes fand der Vergleich zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Opiatmengen statt.

Entgegen der Hypothese von Sessler bestand kein signifikanter Unterschied im 5-Jahresüberleben zwischen den Gruppen (hier $p=0,337$) (Sessler, 2008). Im Gegenteil schnitten sogar die Patienten mit mehr Opiaten mit 59 % tumorfreiem Langzeitüberleben besser ab als die Patienten mit weniger Opiaten, die nur zu 48 % 5 Jahre tumorfrei blieben. Es handelt sich hierbei nicht um eine signifikante Ungleichverteilung. Trotzdem zeichnet sich im unterschiedlichen Überleben der Patientengruppen ein Trend ab für den es mehrere Erklärungsmöglichkeiten gibt.

Zum einen stellt die Idee der Umrechnung in Äquivalenzdosen eine mögliche Annäherung zur Quantifizierung des immunsupprimierenden Effektes der Opiate dar. Die Äquivalenzdosis eines Opiats beschreibt dessen analgetische Potenz (in Relation zum Äquivalent Morphin, der Ursprungssubstanz der Opiate), die vor allem über eine Wirkung auf μ -Opioid-Rezeptoren des zentralen Nervensystems entsteht. Die in dieser Studie berechnete kumulative analgetische Potenz kann aber möglicherweise nicht auf den Opiateinfluss auf das Immunsystem und damit auf die Prognose der Erkrankung vereinfacht und übertragen werden. Nun ist bisher die genaue Wechselwirkung der Opiate mit dem Immunsystem noch ungeklärt, aber zeichnet sich doch zum jetzigen Zeitpunkt sowohl eine zentrale Komponente als auch eine direkte Interaktion der Opiate mit Immunzellen ab (Al-Hashimi et al., 2013). So ist es denkbar, dass etwa eine bessere ZNS-Gängigkeit einiger Opiate eine stärkere analgetische Potenz bedingt. Der immunmodulierende Effekt jedoch potenziell durch eine andere Eigenschaft, wie die Affinität zu Rezeptoren der NK- Zellen, bedingt ist.

Die analgetischen Effekte der Opiate sind komplex und hängen von Faktoren wie Schmerz, Alter und der Opiat-Dosis ab (Forget et al., 2011). Es gibt viele Hinweise

darauf, dass für die Wirkung von Opiaten auf das Immunsystem und die Tumormetastasierung einige weitere Faktoren eine Rolle spielen. Im Folgenden wird auf einige Aspekte eingegangen.

4.3.2 Einfluss der Opiatauswahl

Verschiedene Opiate scheinen sich unterschiedlich auf das Immunsystem auszuwirken. Entgegen der vorherigen Annahmen verhält sich Tramadol sogar immunstimulierend: In einer Studie wurden zur postoperativen Analgesie entweder 100 mg Tramadol oder 10 mg Morphin gereicht. Trotz gleicher schmerzstillender Wirkung verhielten sich die beiden Opiate konträr auf das Immunsystem: nach Morphin-Gabe blieb die NK-Zell-Aktivität postoperativ supprimiert, während Tramadol die Aktivität der NK-Zellen verbesserte (Sacerdote et al., 2000). Im Tiermodell war durch Tramadol die Immunsuppression und die assoziierte Metastasenbegünstigung vermindert, was die Morphin-Gabe nicht zu bewirken vermochte (Gaspani et al., 2002; Snyder et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde Tramadol in unterschiedlichen Verhältnissen zusätzlich zu den oben genannten Opiaten Sufentanil, Remifentanil, Fentanyl, Alfentanil, Piritramid und Pethidin verabreicht. Die zufällige Zusammensetzung der Analgesie aus diesen Opiaten könnte eine Ursache für das nicht signifikante Ergebnis der Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Opiatmenge darstellen.

4.3.3 Einfluss der Opiat-Applikation und Dosis

Zur Komplexität der Opiat-Wirkung scheinen auch unterschiedliche Effekt abhängig von der Dosis und dem Applikationsweg beizutragen (Gach et al., 2011). Kleine Dosen von Morphin scheinen sogar protektiv hinsichtlich des Tumorwachstum zu wirken, größere Dosen von synthetischen Opiaten, wie Fentanyl und Sufentanil, hingegen wirken vermutlich immunsuppressiv (Forget et al., 2009; Forget et al., 2011). Beim Vergleich der immunsupprimierenden Wirkung einer kleinen und großen Dosis von Fentanyl

konnte bei Patienten, die mehr Fentanyl erhalten hatten, eine längere Supprimierung der NK-Zell-Aktivität festgestellt werden (Beilin et al., 1996). In einer anderen Studie konnten auch intermittierende subkutane Injektionen von Morphin das Tumorwachstum im Rattenmodell des metastasierten Kolonkarzinom vermindern (Yeager et al., 1991). Permanente Applikation von niedrigdosiertem Morphin könnten also das Tumorwachstum und die Metastasierung begünstigen, während einzelne oder hochdosierte intravenöse Gaben eine konträre Wirkung haben (Forget et al., 2009; Gach et al., 2011). Im Rahmen der gegenwärtigen Studie wurden perioperativ vor allem die synthetischen Opiate Alfentanil, Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanil appliziert. Entsprechend der oben zitierten Studien würde dies am ehesten eine Immunsuppression induzieren. Möglicherweise wird dieser negative Effekt aber durch den Umstand aufgewogen, dass die synthetischen Opiate in Kombination mit dem wahrscheinlich protektiv wirkenden Tramadol verabreicht wurden. Ebenso ist denkbar, dass kein Vergleich mit einer einzelnen Applikation bei akutem Schmerz möglich ist, da die Opiate im gesamten Operationszeitraum, mindestens 230 Minuten bis maximal 760 Minuten, also kontinuierlich und darüber hinaus im postoperativen Verlauf verabreicht wurden.

4.3.4. Individuelle Opiat- Wirkung

Genetische Effekte beeinflussen ebenfalls die unterschiedlichen Funktionen der Opioid-Rezeptoren und somit die klinischen Effekte der Opiate. Es ist inzwischen bekannt, dass Patienten mit bestimmten Allelen, die den μ -Opioid-Rezeptor kodieren, eine reduzierte Antwort auf Opiate aufbringen (Hayashida et al., 2008; Kasai et al., 2008). Es gibt Hinweise, dass verschiedene single-nucleotid Polymorphismen der Allele dieses Gens eine unterschiedliche Sensitivität der Rezeptoren für Opiate bedingen. In einer Studie mit über 2000 Mammakarzinom-Patientinnen konnte ein besseres 10- Jahresüberleben für sämtliche Frauen nachgewiesen werden, die wenigstens 1 Allel, besser noch 2 Allele des Gens für die weniger sensitiven Rezeptoren hatten (Bortsov et al., 2012). Die Aktivierung von μ -Opioid- Rezeptoren scheint auch für die Induzierung von Defekten in der endothelialen Barriere-Funktion zur leichteren Passage von Tumorzellen

verantwortlich zu sein. Methylnaltrexon, ein peripherer μ -Rezeptor-Antagonist, konnte die Verminderung der endothelialen Barriere durch Morphingabe verhindern (Singleton et al., 2007). Lennon et. al. schlagen den μ -Opioid-Rezeptor als diagnostisches und eventuell therapeutisches Ziel vor, um den Zusammenhang zwischen dem Rezeptor und dem Tumorwachstum zu untersuchen und zu nutzen (Lennon et al., 2012). Die Erfassung des MOR-Gens hätte in dieser Studie nicht nur Hinweise auf die unterschiedliche Opiat-Sensitivität der Patienten geben können, sondern könnte eventuell auch die bessere Prognose von Patienten erklären, die vergleichsweise viele Opiate erhalten hatten.

4.3.5 Opiat-Einfluss bei epiduraler Applikation

Auch in der vorliegenden Studie wurde neben den postoperativ gegebenen Lokalanästhetika auch ein Opiat, zumeist Sufentanil, über den Periduralkatheter infundiert. Da der exakte Mechanismus der Immunsuppression durch Opiate noch ungeklärt bleibt, ist neben der systemischen Opiatapplikation potenziell auch die epidurale Gabe von immunsupprimierender Wirkung. Der aus der Opiatersparnis bei Verwendung eines PDKs resultierende positive Effekt ist potenziell durch diese epidurale Opiatapplikation reduziert. Eine Möglichkeit zur Testung dieser Hypothese wäre ein Studiendesign das einzelne Opiat-Applikations-Arten miteinander auf eine immunologische Auswirkung hin vergleicht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Wirkungen von Morphin und von Opiaten auf das Tumorwachstum sehr komplex sind, sie teilweise sogar gegensätzlich agieren und noch nicht bis ins letzte Detail verstanden wurden. Mit der Erfassung einiger weiterer Parameter, wie dem für den μ -Opioid-Rezeptor-kodierenden Gen, der Betrachtung der alleinigen Wirkung der Opiate und Unterschieden bei der Applikationsart könnten diese Effekte genauer verstanden und differenzierter analysiert werden.

4.4 Einfluss der Analgesie

In einer multizentrischen, randomisierten Studie zeigte die intrathekale Analgesie bei Malignompatienten auch mit Opiaten ein verlängertes Überleben (Macfarlane et al., 2001). Es stellt sich die Frage, ob dieser Benefit nur einen Effekt der guten Analgesie darstellt und Patienten ohne chronische Schmerzen eine verminderte Mortalität aufweisen. Möglicherweise werden die teils immunsupprimierenden Eigenschaften der Opiate durch Vorteile bei suffizienter Analgesie aufgewogen. Dieser Aspekt könnte auch die bessere Prognose in Abhängigkeit von der Operation mit einer Regionalanästhesie in den Studien von Biki et al. und Exadaktylos et al. erklären. Schließlich ist inzwischen anerkannt, dass eine Regionalanästhesie zu einer Optimierung der Analgesie führt und eine weniger optimale Therapie des perioperativen Schmerzes scheint sich negativ auf die Tumorprognose auszuwirken (Wu et al., 2000, Page et al., 2001). Im Tiermodell wurde nachgewiesen, dass akuter Schmerz die NK-Zell-Aktivität vermindert (Sacerdote et al., 1994; Shavit et al., 1987). Ratten, die permanentem Stress und Schmerz ausgesetzt waren, wiesen ein vergleichsweise verstärktes Tumorwachstum auf und lebten kürzer als die Ratten in der Vergleichsgruppe (Lewis et al., 1983).

Der potenziell schädliche Effekt des nicht analgesierte akuten Schmerzes ist schwer von den Effekten der Opiate zu trennen. Es ist möglich, dass Opiate bei akutem Schmerz die Immunabwehr gegen Tumoren durch Analgesie verbessern, wohingegen Opiate, die nicht bei akutem Schmerz verabreicht werden immunsuppressiv und prometastatisch wirken (Page, 2005; Snyder et al., 2010).

4.5 Einfluss des operativen Eingriffs

Möglicherweise verursacht auch der operative Eingriff einen großen Teil der Immunsuppression, die vielleicht fälschlicherweise den Opiaten angelastet wird. Mäuse wurden parallel zur Injektion von Kolonkarzinomzellen unterschiedlichen Graden an operativem Stress ausgesetzt. Zwei Wochen nach dem Eingriff wurde die Anzahl der Lungenmetastasen untersucht und es stellte sich heraus, dass diese proportional zum

chirurgischen Stress war (Tsuchiya et al., 2003). Es gibt Hinweise, dass selbst das synthetische Opiat Fentanyl unabhängig von einer Operation verabreicht sogar die NK-Zell-Aktivität stimuliert (Yeager et al., 2002). Procopio et. al. wiesen in zwei Gruppen, die nicht operiert wurden, sondern nur eine Allgemeinanästhesie oder Periduralanästhesie erhielten sogar eine Erhöhung der NK-Zell-Zytotoxizität nach. Sie folgerten, dass eine Anästhesie ohne chirurgisches Trauma nur vernachlässigbare Einflüsse auf das Immunsystem bedinge und auch die Bedeutung der Art der Anästhesie zu vernachlässigen sei (Procopio et al., 2001). Dieser bedeutende Einfluss des operativen Eingriffs wäre eine weitere Erklärungsmöglichkeit für den hier festgestellten fehlenden Einfluss der Opiatgabe auf das Langzeitüberleben.

4.6 Einfluss auf das Überleben unterschiedlicher Parameter beim Harnblasenkarzinom

4.6.1 Patientenalter

In der vorliegenden Studie wurde der Aspekt des Patientenalters, abgestuft in drei Alterskategorien (<59 Jahre, 59-69 Jahre, >69 Jahre) betrachtet. Die drei Altersgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied im tumorfreien Überleben ($p=0,075$). Dennoch lies sich ein Trend nachweisen, der auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Überlebenszeit mit umso jüngerem Alter hindeutete (57 % für die Patienten <59 Jahren; 23 % für die Patienten >69 Jahren). Dieser Trend ist vereinbar mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen ein hohes Lebensalter sich als Prädiktor für eine besonders vulnerable perioperative Phase und damit eine schlechtere Prognose nach einer Tumoroperation herausstellte (Yeager et al., 2010). Gottschalk et. al. untersuchten beim Kolonkarzinom die Prognose einer Operation mit oder ohne Periduralanästhesie und konnten ein signifikant besseres tumorfreies Überleben gerade bei älteren Patienten (in dieser Studie >64 Jahre) feststellen. Es ist möglich, dass die Immunkompetenz des Organismus grundsätzlich mit dem Alter abnimmt und gerade deshalb bei älteren

Patienten ein größerer Benefit der Regionalanästhesie zu erwarten ist (Lesourd et al., 1994).

4.6.2 Geschlecht

Das Geschlecht wirkte sich in dieser Studie nicht signifikant auf die Prognose der Patienten aus ($p= 0,672$). Gschwend et al. konnten in einer Studie mit 686 Harnblasenkarzinom- Patienten, von denen 18 % (125 Patienten) weiblich waren, eine positive prognostische Relevanz für das weibliche Geschlecht feststellen (Gschwend et al., 2002). Es ist zu bedenken, dass nur 12 % (14) aller Patienten dieser Studie weiblich waren. Der kleine Anteil der Stichprobengröße erschwert in diesem Fall Aussagen über die tatsächliche Prognose von weiblichen Blasenkarzinom-Patientinnen im Vergleich zu männlichen Patienten.

4.6.3 ASA –Klassifikation

In der Auswertung des tumorfreien Überlebens mit der Kaplan-Meier-Methode konnte zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne PDK, jeweils mit ASA-Scores 1 und 2 sowie mit 3 und 4 ein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden ($p= 0,012$). Die Wahrscheinlichkeit fiel von ASA 1-2 mit 63 % ab auf 37 % mit ASA 3-4. In der nächsten Stufe der Überlebenszeit-Analyse, der Cox-Regression, wurden sämtliche Parameter, die jenen signifikanten Unterschied aufwiesen, auch auf ihre Bedeutung als unabhängige Prädiktoren hin untersucht. Im Verhältnis zu den anderen Einflussgrößen wies die Klassifikation nach ASA, obwohl sie vereinfacht in nur zwei Kategorien zusammengefasst wurde, keine relevante Vorhersagekraft für das Langzeitüberleben bei Harnblasenkarzinom auf.

4.6.4 BMI

Der Body-Mass-Index hingegen zeigte nicht nur einen signifikanten Unterschied in der Kaplan-Meier-Methode ($p < 0,01$), sondern erwies sich auch in der Cox-Regression als unabhängiger Prädiktor für das tumorfreie Überleben. Insbesondere Patienten mit einem BMI von < 20 zeigten ein 10-fach erhöhtes Risiko im Zeitraum von 5 Jahren ein Rezidiv oder Metastasen zu bekommen beziehungsweise zu versterben. Es ist zu bedenken, dass die Gruppe der Patienten mit diesem niedrigen BMI lediglich eine Anzahl von 4 Patienten umfasste. Die schlechte Prognose lag womöglich an der Tatsache, dass diese Patienten sich bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Krankheit befanden. Tumorerkrankungen sind in der Regel konsumierende Erkrankungen, die unter anderem zu einer krankheitsbedingten ungewollten Gewichtsabnahme der Patienten führen.

Patienten in einem adipösen Ernährungszustand (BMI > 30) wiesen nur noch eine Wahrscheinlichkeit von 36 % für das tumorfreie Überleben auf und waren damit gegenüber normalgewichtigen Patienten (Wahrscheinlichkeit von 42 %) und übergewichtige Patienten (Wahrscheinlichkeit von 45 %) benachteiligt. Dieses Ergebnis fügt sich gut in bereits beschriebene Zusammenhänge zwischen BMI und der Prognose von Harnblasenkarzinom-Patienten ein. Ein adipöser Ernährungszustand der Patienten war in mehreren Studien nicht nur mit einer erhöhten perioperativen Komplikationsrate, sondern auch einer erhöhten Mortalität assoziiert und war sogar unabhängiger Prädiktor für eine Rezidiv des Harnblasenkarzinoms (Chromecki et al., 2013; Lee et al., 2004).

Es ist interessant, dass Patienten mit einem BMI von 25-30, also per definitionem übergewichtige Patienten, sogar ein geringeres Risiko der Tumorrezidivierung und des Versterbens aufwiesen, als normalgewichtige Patienten (Hazard Ratio von 0,88). Dabei ist zu bedenken, dass der Body-Mass-Index unserer Studie nur eine Aussage über den Zustand der Patienten zum Operationszeitpunkt darstellt. Deshalb ist nicht unmittelbar abzuleiten, dass übergewichtige Patienten auch eine bessere Prognose für das Überleben beim Harnblasenkarzinom haben. Um tatsächlich Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit der Normalbevölkerung für den Verlauf der Erkrankung in Abhängigkeit vom BMI ziehen zu können, müsste der prä-morbide BMI untersucht werden.

Es ist also möglich, dass manche Patienten, die zum Operationszeitpunkt Normalgewicht aufwiesen, erst durch den Einfluss der Krebserkrankung Gewicht verloren hatten. Patienten mit einem BMI von 25-30 waren vielleicht schon immer übergewichtig gewesen, befanden sich zum Zeitpunkt der Operation nicht im konsumierenden Stadium der Tumorerkrankung und hatten möglicherweise deshalb eine bessere Prognose.

4.6.5 Hämoglobin-Wert

Der präoperativ gemessene Hämoglobin-Wert war bei 36 % der Patienten erniedrigt (<13 g/dl). In der Analyse nach Kaplan-Meier wiesen diese Patienten eine signifikant erniedrigte Wahrscheinlichkeit eines tumorfreien Überlebens mit 26 % auf, während Patienten im Bereich des normwertigen Hämoglobins mit einer Wahrscheinlichkeit von 51 % 5 Jahre tumorfrei überlebten ($p=0,005$).

In der folgenden Cox-Regression konnte für den Hämoglobin-Wert jedoch nicht der Status eines unabhängigen Prädiktors nachgewiesen werden. Ein erniedrigter Hb brachte zwar ein 1,8-fach verkürztes tumorfreies Überleben mit sich, jedoch nicht zu signifikanten Maßstäben ($p=0.051$). Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den Studien von Ho et al. und Gschwend et al., die den Hämoglobin-Wert ebenfalls nicht als unabhängigen Prädiktor für das Überleben beim Harnblasenkarzinom ausmachen konnten (Gschwend et al., 2002; Ho et al., 2009).

4.6.6 T- Stadium

Mit der Kaplan-Meier-Methode zeigte sich ein signifikanter Einfluss des T-Stadiums auf das tumorfreie Überleben der Blasenkarzinom-Patienten ($p=0,004$). Eine Spannbreite von einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 64 % bei T1-Tumoren bis hin zu nur noch 11 % bei T4-Tumoren konnte ermittelt werden. In Übereinstimmung mit den Studien von Gschwend et al., Ho et al., und Bassi et al. erwies sich das T-Stadium auch als

unabhängiger Risikofaktor in der multivariaten Cox-Regression ($p=0,005$) (Bassi et al., 1999; Gschwend et al., 2002; Ho et al., 2009).

4.6.7 N- Stadium

In den Studien von Gschwend et al., Ho et al. und Bassi et al. wurde ebenfalls für den Nodalstatus des Tumors eine negative prognostische Relevanz deutlich (Bassi et al., 1999; Gschwend et al., 2002; Ho et al., 2009). In dieser Studie konnte die Relevanz des N- Stadiums jedoch nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich zwar ein deutlicher Trend zu verkürztem Überleben bei fortgeschrittenem N- Stadium. Trotzdem war dieser Unterschied in der Kaplan- Meier- Methode nicht signifikant ($p=0,142$). Dabei ist ähnlich wie bei dem Geschlechter-Verhältnis der Patienten zu bedenken, dass nur 21 % (25) aller Patienten überhaupt eine nodale Beteiligung des Tumors aufwiesen (10 % N1- Stadium, 11 % N2- Stadium). Möglicherweise war die Größe der Fallzahl dieser Studie für die Detektion der lymphogenen Beteiligung als prognostischen Faktor nicht ausreichend.

4.6.8 EK- und FFP- Gabe

In den letzten Jahrzehnten wurden mehr als 100 klinische Studien durchgeführt, die einen Einfluss der perioperativen Bluttransfusionsgabe auf das Wiederauftreten einer Krebserkrankung hin untersuchten (Fukui et al., 2012). In den meisten dieser Studien wurde die Gabe von Blutprodukten als unabhängiger Risikofaktor für eine Metastasierung, bzw. Rezidiventstehung der Tumorerkrankung identifiziert (Klein, 1999). Nach der Anzahl der EK-Gabe wurden die Patienten dieser Studie in drei Gruppen unterteilt, die entweder 0-2 EKs (45 % der Patienten), 3-5 EKs (32 %), oder 6-16 EKs (23 %) erhalten hatten. Im Gegensatz zu bereits publizierten Ergebnissen konnte mit der Kaplan-Meier-Methode kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,929$). Die Patienten hatten eine sehr ähnliche

Wahrscheinlichkeit des 5-Jahresüberlebens mit 39 % (0-2 EKs), 44 % (3-5 EKs) und ebenfalls 44 % (6-16 EKs).

Eine Anämie ist bei Tumorpatienten und insbesondere perioperativ bei Tumoroperationen weit verbreitet und wird entweder durch die Tumorerkrankung selber oder etwa durch eine Chemotherapie verursacht. Eine Anämie verschlechtert die Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten, was sich in dieser Studie durch die Prognose in Abhängigkeit vom präoperativ gemessenen Hb-Wert bestätigt (Caro et al., 2001). Derzeit stellt sich die Frage, ob Bluttransfusionen die Prognose anämischer Patienten vielleicht sogar noch kompromittieren könnten: Perioperative Transfusionen von allogenen Blut sind womöglich mit einem höheren Risiko einer Infektion, einer hämolytischen Reaktion, und besonders durch eine Immunmodulation mit einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven verbunden (Weber et al., 2008). Es wird diskutiert, ob durch eine parallele Transfusion von allogenen Leukozyten bei der EK-Transfusion möglicherweise eine Risikoerhöhung durch Reduktion von T-Helferzellen und der NK-Zellen-Aktivität verursacht wird (Blajchman et al., 1993; Kaplan et al., 1984). Genauso wie dieser Mechanismus noch nicht gänzlich verstanden ist, konnte eine Studie, genau wie im vorliegenden Fall diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse aufzeigen: der Krankheitsschweregrad, das Tumorstadium und Komorbiditäten waren einflussnehmende Faktoren, die den Bedarf an Transfusionen und somit schließlich die Gabe von Bluttransfusionen bedingten und dadurch kein eindeutiges Resultat zuließen (Vamvakas et al., 1998).

Es gibt wenige Untersuchungen, die den Einfluss der Gabe von FFPs auf das Überleben bei Tumorerkrankungen beleuchten. In Übereinstimmung mit einer Studie von Busch et al. konnte auch in der vorliegenden Auswertung kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Patienten mit und ohne Transfusion von Plasma-Präparaten festgestellt werden ($p=0,720$) (Busch et al., 1993). Der Unterschied im tumorfreien Überleben lag zwischen 40 % (kein FFP) und 44 % (mindestens 1 FFP).

4.6.9 Anästhesiedauer

Es ist zu erwarten, dass eine längere Anästhesiedauer mit einer aufwendigen Operation assoziiert ist. Möglicherweise ist die aufwendigere Operation wiederum mit einem fortgeschrittenen Tumor-Stadium vergesellschaftet, so dass ein verkürztes Langzeitüberleben die Folge sein könnte. Auch in Hinblick auf die Opiatgabe, ist eine längere Operation aller Wahrscheinlichkeit nach, auch mit einem erhöhten, weil perioperativ verlängerten Bedarf an Analgetika und somit Opiaten verbunden. Entsprechend der ursprünglich formulierten Hypothese würde sich auch die erhöhte Opiatgabe negativ auf das Langzeitüberleben auswirken.

Entgegen dieser Annahmen hatten die Patienten, die in zwei Gruppen nach kleinerer oder größerer als medianer Anästhesiezeit aufgeteilt wurden, kein signifikant unterschiedliches Langzeitüberleben ($p=0,916$). Patienten mit kürzerer Anästhesiezeit lebten zu 52 % tumorfrei, Patienten mit längerer Anästhesiezeit zu 55 % tumorfrei nach 5 Jahren. Offensichtlich lassen sich diese Vermutungen nicht in der Realität bestätigen. Für eine differenzierte Analyse müsste die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung überprüft werden. Hierfür würden sich Parameter wie der BMI, das T-Stadium und der Hb-Wert eignen, die sich als unabhängige Prädiktoren für den Krankheitsverlauf herausstellten. Wie bereits beschrieben, gab es auch zwischen den Patienten, die unterschiedliche Mengen an Opiaten erhielten, keinen signifikanten Überlebensunterschied. Dafür kann es mehrere Gründe geben und bis jetzt ist nicht geklärt, welche immunologischen Wirkungen die einzelnen Opiate aufweisen, welchen Einfluss die Applikationsart und -dauer von Opiaten und individuelle Unterschiede auf den Verlauf einer Tumorerkrankung zum Zeitpunkt einer Operation haben. Zusätzlich ist zu bedenken, dass unterschiedlich lange Operationszeiten auch abhängig vom jeweiligen Operateur sein können. Auch diese Komponente müsste bei einer detaillierten Analyse berücksichtigt werden.

4.6.10. Chemotherapie

Patienten ohne Chemotherapie zeigten ein signifikant besseres Langzeitüberleben mit 48 % im Vergleich zu 26 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Derzeit gibt es keinen internationalen Konsens für eine Empfehlung zur Durchführung einer Chemotherapie. Tendenziell wird eine adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem T-Stadium, und insbesondere bei extravesikaler und/oder Lymphknoten-positiver-Erkrankung durchgeführt (Scholz M, 2010). Somit ist eine schlechtere Prognose vermutlich ursächlich durch das fortgeschrittene Krankheitsstadium bedingt. In einer weiteren covariaten Analyse könnte dieser Zusammenhang bestätigt werden.

4.7 Grenzen der Aussagekraft und Ausblick

Im Rahmen dieser Studie kann lediglich die Aussage getroffen werden, dass ein postoperativ genutzter Periduralkatheter keinen Einfluss auf die rezidivfreie Überlebensrate der Patienten hat, da am Universitätsklinikum Bonn der Periduralkatheter nicht zur intraoperativen Analgesierung verwendet wurde. Eine Folgeuntersuchung mit einem Studiendesign, in dem der Periduralkatheter standardmäßig zur intraoperativen Analgesie genutzt wird, sollte sich dieser Studie anschließen. Insgesamt kann die Fragestellung, ob eine Periduralanästhesie zu einer Verbesserung des tumorfreien Überlebens beim Blasenkarzinom beiträgt jedoch nur mit einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie beantwortet werden. Nur so können mögliche Confounder ausgeschlossen werden.

4.7.1 Fallzahl

Des Weiteren war in dieser Studie die statistische Auswertung nur mit einer Anzahl von $n=103$ Patienten möglich. Diese Fallzahl liegt verglichen mit den vorherigen Publikationen eher im unteren Bereich. Forget et al. veröffentlichten eine Studie mit über 1000 Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren (Forget et al., 2011). Gottschalk et al. beobachteten 670 Patienten mit einem Kolonkarzinom und Biki et al. immerhin 225 Prostatakarzinom-Patienten (Biki et al., 2008; Gottschalk et al., 2010). Bei einer größeren Fallzahl wären möglicherweise noch präzisere und differenzierte Aussagen möglich gewesen. Es wäre zum Beispiel denkbar, dass bei einer größeren Fallzahl auch das N-Stadium als prognostischer Faktor beim Blasenkarzinom hätte identifiziert werden können. In dieser Studie konnte aber nur bei 21 % (25) aller Patienten eine lymphogene Beteiligung festgestellt werden, deren Unterschied im Überleben sich zwar mit 36 % (Stadium N1) und 21 % (Stadium N2) deutlich vom Überleben ohne lymphogene Beteiligung mit 45 % (Stadium N0) unterschied, jedoch nicht zu signifikanten Maßstäben ($p=0,142$). Auch ein möglicher prognostischer Vorteil des weiblichen Geschlechts wie er bei Gschwend et al. beobachtet wurde, hätte bei einer größeren Fallzahl eventuell nachgewiesen werden können (Gschwend et al., 2002).

4.7.2 Retrospektiver Charakter

Ein Nachteil der Studie ist ihr retrospektiver Charakter. Daher weist die Untersuchung Lücken in ihrer Strukturgleichheit der Daten auf, welche die statistische Aussagekraft der Studie schmälert. Im Gegensatz zu einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurden die Patienten nicht zufällig in Gruppen unterteilt, die entweder mit oder ohne Regionalanästhesie operiert wurden. Es ist aus retrospektiver Perspektive nicht zu beurteilen, welche unterschiedlichen Gegebenheiten die Wahl für die Applikation eines PDKs beeinflusst haben. Es ist nicht auszuschließen, dass in manchen Fällen die Wahl für eine Operation ohne Regionalanästhesie vielleicht nur aufgrund von Kontraindikationen für einen Periduralkatheter, etwa aufgrund eines fortgeschrittenen

Tumorleidens, getroffen wurde. Es können deshalb nur im Nachhinein möglichst viele Parameter auf eine nicht signifikante Ungleichverteilung zwischen den Gruppen geprüft werden und nach Untersuchung eines Einflusses auf das Langzeitüberleben in die multivariate Analyse mit einbezogen werden.

Um die Frage, ob die Periduralanästhesie eindeutig die Überlebensraten der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom verbessert zu beantworten, wäre eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie notwendig. Durch zufällige Verteilung würde ein Teil der Patienten eine Regionalanästhesie erhalten und das Anästhesieverfahren müsste standardisiert durchgeführt werden. Allerdings ist die Bereitschaft der Patienten in eine solche Studie einzuwilligen, bei der sie nicht wissen, ob sie einen Periduralkatheter erhalten oder nicht, fraglich.

4.7.3 Unterschiedliche Tumorarten

Der Vorteil der Operation mit einer Regionalanästhesie variiert womöglich bei unterschiedlichen Tumorarten. Dies könnte eine Erklärung für die verschiedenen Beobachtungen zahlreicher, zunächst widersprüchlich scheinender retrospektiver Studien zu diesem Zusammenhang sein. Es ist denkbar, dass zum Beispiel die Affinität eines Tumors eher hämatogen oder lymphogen zu metastasieren eine Rolle für einen möglichen Vorteil spielt. Da sich der Benefit einer Regionalanästhesie womöglich zum großen Teil durch eine verminderte Immunmodulation äußert, stellt sich die Frage welche Tumorarten grundsätzlich eher den zytotoxischen Mechanismen der zellulären Immunität zugänglich sind. Vielleicht könnte sich bei genauerer Betrachtung eine Tendenz der größeren Einflussnahme des Immunsystems etwa auf vorwiegend hämatogen metastasierende Tumoren feststellen lassen. Beim Harnblasenkarzinom, das vorwiegend hämatogen pulmonal, hepatogen und skelettal metastasiert, könnte dementsprechend ein größerer Einfluss der Regionalanästhesie vorliegen (Prout et al., 1979).

4.7.4 Ausblick

Bisher haben sich nur retrospektive Studien mit der Frage der Variation der anästhesiologischen Technik und dem potenziellen Einfluss auf das Überleben bei Tumorerkrankungen im Allgemeinen beschäftigt. Wie oben beschrieben, liefern diese Arbeiten wertvolle Hinweise auf diesen Zusammenhang. Trotzdem besteht der dringende Bedarf, diese Frage im Rahmen von prospektiven und kontrolliert randomisierten Studien zu untersuchen.

Sessler et. al. haben bereits eine multizentrische Studie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom angekündigt. An 1100 Frauen soll nach einer Mastektomie mit entweder paravertebraler Anästhesie und leichter Allgemeinanästhesie oder alleiniger balancierter Anästhesie primär das Wiederauftreten des Tumors in einem Zeitraum von 5 Jahren untersucht werden (Sessler et al., 2008).

Zusätzlich sind weitere detaillierte Untersuchungen zum bisher erst vage geklärten Zusammenhang der Opiate, der Applikationsart und -dauer, individueller Unterschiede, wie dem μ -Opioid-Rezeptor, und deren immunologischen und letztlich onkologischen Auswirkungen wünschenswert.

5. Zusammenfassung

In der aktuellen Forschung gibt es derzeit eine Kontroverse über den Zusammenhang der Art des Narkoseverfahrens bei Tumoroperationen auf die Überlebensrate und die Prognose von Malignompatienten. Durch verschiedene Ursachen, unter anderem einer Opiat-Ersparnis und folgender potenziell reduzierter immunsupprimierender Wirkung, könnte die zusätzliche intraoperative Analgesierung durch eine Regionalanästhesie möglicherweise die Prognose der Tumorerkrankung verbessern.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde diese Hypothese an 116 Patienten untersucht, die an einem Harnblasenkarzinom erkrankt waren und aufgrund dessen in dem Zeitraum von Januar 1994 bis Dezember 2005 am Universitätsklinikum Bonn durch eine Zystektomie therapiert wurden. Es fand ein Vergleich von Patienten, die mit und ohne Periduralkatheter operiert wurden, statt. Neben einer Dokumentation unterschiedlicher potenzieller Einflussfaktoren wurden insbesondere alle perioperativ verabreichten Opiate erfasst und zur Auswertung in ihre Morphin-Äquivalenzdosen umgerechnet.

Die Patientenkollektive, die mit (n=79) und ohne (n=37) Regionalanästhesie operiert wurden, unterschieden sich in Bezug auf ihr Alter, Geschlecht, ASA-Klassifikation, BMI-Verteilung, Serumkreatinin-Wert, Hb-Wert, T- und N-Stadium, Anästhesiedauer, die perioperativ verabreichte Opiatmenge, EK- und FFP- Transfusionen nicht signifikant voneinander. Aufgrund einer Ungleichverteilung der R-Stadien zwischen den Gruppen wurden zur Analyse 9 R1-resezierte Patienten ausgeschlossen.

Es bestand kein signifikanter Unterschied im 5-Jahresüberleben zwischen den beiden Patientenkollektiven mit und ohne Regionalanästhesie.

Außerdem unterschied sich das tumorfreie Langzeitüberleben auch nicht in Abhängigkeit von unterschiedlichen Mengen an perioperativ applizierter Opiatmenge in Äquivalenzdosis.

Ein signifikanter Unterschied im tumorfreien Überleben konnte zwischen den Patienten mit unterschiedlichem BMI, unterschiedlicher ASA-Klasse, bei Patienten mit präoperativ erniedrigtem Hb-Wert, unterschiedlichem T-Stadium und bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, festgestellt werden. In einer multivariaten Analyse konnten der BMI der Patienten, ein präoperativ erniedrigter Hb und das T-Stadium des Tumors als unabhängige Prädiktoren für das Langzeitüberleben beim Harnblasenkarzinom identifiziert werden.

Im Gegensatz zu ähnlichen Studien konnte kein Unterschied im Überleben in Abhängigkeit von einer Regionalanästhesie festgestellt werden. Womöglich lag dies daran, dass im Universitätsklinikum Bonn der verwendete Periduralkatheter erst postoperativ und nicht schon während der Operation zur Analgesie zur Anwendung kam. Somit bleibt nach dieser Studie ungeklärt, ob eine Regionalanästhesie generell einen positiven Einfluss auf die Tumorentität des Harnblasenkarzinoms ausübt.

Für die fehlende Signifikanz des Einflusses der perioperativen Opiatmenge auf das Langzeitüberleben der Tumorpatienten gibt es unterschiedliche denkbare Ursachen. Fraglich ist die Ableitung eines immunsupprimierenden Effektes von der definierten analgetischen Potenz der Opiate. Es liegen Hinweise vor, dass es innerhalb der Opiate unterschiedlich starke und auch gegensätzliche immunmodulierende Wirkungen gibt. Zusätzlich scheinen sich auch die Art der Applikation, die Dosis und individuelle Eigenschaften, wie die Exprimierung eines Opiat-Rezeptors, auf deren Wirkung und somit mögliche onkologische Folgen auszuwirken.

Die Vorhersagekraft des BMIs, des Hb-Wertes und des T-Stadiums auf das Überleben beim Harnblasenkarzinom fügen sich gut in die Datenlage vorheriger Studien ein.

Um die eingangs formulierte Hypothese zu testen, sollte sich eine Folgeuntersuchung an einer Klinik anschließen, in der der Periduralkatheter standardmäßig zur intraoperativen Analgesie genutzt wird.

Des Weiteren wäre eine prospektive, kontrollierte randomisierte Studie zur Testung des Zusammenhangs der Anästhesieart auf das Langzeitüberleben von Tumorpatienten zu einer differenzierten Analyse wünschenswert.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel für eine Kaplan-Meier-Kurve	25
Abbildung 2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv, Intervalle in 10 Jahres-Abständen	28
Abbildung 3: Tumorfrees Überleben des gesamten Kollektivs über einen Zeitraum von 5 Jahren, dargestellt in einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve	37
Abbildung 4: Patientenalter aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK, dargestellt als Boxplot	38
Abbildung 5: BMI aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK, dargestellt als Boxplot	40
Abbildung 6: Anästhesiedauer in min, aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK, dargestellt als Boxplot	43
Abbildung 7: Perioperative Opiatmenge umgerechnet als Morphinäquivalenz-Dosis in μg aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK, dargestellt als Boxplot	44
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve aufgetrennt nach Patienten mit und ohne PDK in einem Zeitraum von 5 Jahren.....	48
Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Patienten-Alter	50
Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Geschlecht	51
Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von den Gruppen der ASA-Klassifikation	52
Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom BMI	53
Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Kreatinin-Wert	54
Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom Hb-Wert	55
Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom T-Stadium	56
Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit vom N-Stadium	57
Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der Anästhesiedauer ...	58
Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten Morphin-Äquivalenzdosis	59

Abbildung 19: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten EK-Menge.....	60
Abbildung 20: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der perioperativ verabreichten FFP-Menge	61
Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit von der Applikation einer Chemotherapie	62

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	T-Stadien des Blasenkarzinoms	16
Tabelle 2:	N-Stadien des Blasenkarzinoms	17
Tabelle 3:	M-Stadien des Blasenkarzinoms	17
Tabelle 4:	R-Stadien	17
Tabelle 5:	Opiate und entsprechende therapeutische Potenz	23
Tabelle 6:	ASA-Verteilung im Gesamtkollektiv und Einteilung in zwei Gruppen, in Klammern angegeben ist der prozentuale Anteil	29
Tabelle 7:	Verteilung der Gewichtsklassen im Gesamtkollektiv	30
Tabelle 8:	Einteilung in Gruppen nach Kreatinin-Wert und Patienten-Anzahl	30
Tabelle 9:	Einteilung in Gruppen nach Hb-Wert und Patienten-Anzahl	31
Tabelle 10:	Häufigkeiten der T-Stadium und Einteilung in Gruppen nach T-Stadien	32
Tabelle 11:	Häufigkeiten der N-Stadien	33
Tabelle 12:	Verteilung des R-Stadiums	33
Tabelle 13:	Gruppen-Einteilung nach Anästhesiedauer und Häufigkeit	34
Tabelle 14:	Einteilung in Gruppen nach perioperativ gegebener Opiatmenge und Häufigkeit.....	34
Tabelle 15:	Einteilung in Gruppen nach perioperativ gegebenen EKs und Häufigkeit	35
Tabelle 16:	Einteilung in Gruppen nach perioperativ gegebenen FFPs und Häufigkeit	35
Tabelle 17:	Verteilung des Geschlechts innerhalb der Patientenkollektive	39
Tabelle 18:	Verteilung der Patienten innerhalb der Gruppen nach der ASA-Klassifikation ...	39
Tabelle 19:	Häufigkeit der T-Stadien im Patientenkollektiv mit und ohne PDK	41
Tabelle 20:	Häufigkeit der N-Stadien im Patientenkollektiv mit und ohne PDK	42
Tabelle 21:	Häufigkeit der R-Stadien im Patientenkollektiv mit und ohne PDK	42
Tabelle 22:	Häufigkeit einer Chemotherapie im Patientenkollektiv mit und ohne PDK	45
Tabelle 23:	Häufigkeit von Metastasen im Patientenkollektiv mit und ohne PDK	46
Tabelle 24:	Häufigkeit von Rezidiven im Patientenkollektiv mit und ohne PDK	47

Tabelle 25:	Häufigkeit eines Todes im Patientenkollektiv mit und ohne PDK	47
Tabelle 26:	Häufigkeit eines Ereignisses im Patientenkollektiv mit und ohne PDK	48
Tabelle 27:	Cox-Regression des tumorfreien Langzeitüberlebens von 5 Jahren mit den Covariaten BMI-Gruppen, Hb-Wert und T-Stadien	63

8. Literaturverzeichnis

1. Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth* 2013; 80-88
2. Aktories K FU, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Urban & Fischer, 2009: 236
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J, Rouprêt M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011; 59: 997-1008
4. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001; 94: 1066-1073
5. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999; 161: 1494-1497
6. Beilin B, Martin FC, Shavit Y, Gale RP, Liebeskind JC. Suppression of natural killer cell activity by high-dose narcotic anesthesia in rats. *Brain Behav Immun* 1989; 3: 129-137
7. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996; 82: 492-497

8. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003; 17 Suppl 1: S27-36
9. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999; 80: 880-888
10. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, Ben-Eliyahu S. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2042-2052
11. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008; 109: 180-187
12. Blajchman MA, Bardossy L, Carmen R, Sastry A, Singal DP. Allogeneic blood transfusion-induced enhancement of tumor growth: two animal models showing amelioration by leukodepletion and passive transfer using spleen cells. *Blood* 1993; 81: 1880-1882
13. Böcker W, Denk H, Heiz Ph U. *Pathologie*. München: Urban & Fischer, 2004: 328
14. Borner C, Stumm R, Hollt V, Kraus J. Comparative analysis of mu-opioid receptor expression in immune and neuronal cells. *J Neuroimmunol* 2007; 188: 56-63
15. Bortsov AV, Millikan RC, Belfer I, Boortz-Marx RL, Arora H, McLean SA. mu-Opioid receptor gene A118G polymorphism predicts survival in patients with breast cancer. *Anesthesiology* 2012; 116: 896-902

16. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83: 190-194
17. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Eremin O. Natural killer cells and cancer. *Cancer* 1996; 77: 1226-1243
18. Statistisches Bundesamt, 2011: Todesursachen.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html> (Zugriffsdatum: 01.02.2013)
19. Busch OR, Hop WC, Hoyneck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372-1376
20. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-2221
21. Chae BK, Lee HW, Sun K, Choi YH, Kim HM. The effect of combined epidural and light general anesthesia on stress hormones in open heart surgery patients. *Surg Today* 1998; 28: 727-731
22. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Rink M, Ehdaie B, Svatek RS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Tilki D, Bastian PJ, Daneshmand S, Kassouf W, Durand M, Novara G, Fritsche HM, Burger M, Izawa JI, Brisuda A, Babjuk M, Pummer K, Shariat SF. Obesity is associated with worse oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2013; 111: 249-255
23. Collins LM, Vaghadia H. Regional anesthesia for laparoscopy. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19: 43-55

24. Colvin LA, Fallon MT, Buggy DJ. Cancer biology, analgesics, and anaesthetics: is there a link? *Br J Anaesth* 2012; 109: 140-143
25. Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, Ruud E, Truchaud A, Lustenberger P. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 1997; 74: 540-544
26. Eisenstein TK, Hilburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *J Neuroimmunol* 1998; 83: 36-44
27. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 595-638
28. Eschwege P, Dumas F, Blanchet P, Le Maire V, Benoit G, Jardin A, Lacour B, Loric S. Haematogenous dissemination of prostatic epithelial cells during radical prostatectomy. *Lancet* 1995; 346: 1528-1530
29. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006; 105: 660-664
30. Felsby S, Juelsgaard P. Combined spinal and epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80: 821-826
31. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 453-458
32. Forget P, De Kock M. Could anaesthesia, analgesia and sympathetic modulation affect neoplastic recurrence after surgery? A systematic review centred over the modulation of natural killer cells activity. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28: 751-768

33. Forget P, Tombal B, Scholtes JL, Nzimbala J, Meulders C, Legrand C, Van Cangh P, Cosyns JP, De Kock M. Do intraoperative analgesics influence oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 830-835
34. Fukui K, Werner C, Pestel G. Influence of anesthesia procedure on malignant tumor outcome. *Anaesthesist* 2012; 61: 193-201
35. Gach K, Wyrebska A, Fichna J, Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011; 384: 221-230
36. Gan X, Zhang L, Solomon GF, Bonavida B. Mechanism of norepinephrine-mediated inhibition of human NK cytotoxic functions: inhibition of cytokine secretion, target binding, and programming for cytotoxicity. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 227-246
37. Gao JQ, Okada N, Mayumi T, Nakagawa S. Immune cell recruitment and cell-based system for cancer therapy. *Pharm Res* 2008; 25: 752-768
38. Gaspani L, Bianchi M, Limioli E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol* 2002; 129: 18-24
39. Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-Khoury SI. Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth* 2006; 18: 67-78
40. Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis* 2006; 26: 99-114
41. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, Durieux ME, Nemergut EC. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010; 113: 27-34

42. Griffiths TR. Current perspectives in bladder cancer management. *Int J Clin Pract* 2012;
43. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002; 41: 440-448
44. Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695
45. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 2002; 62: 4491-4498
46. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70
47. Hanna N. Inhibition of experimental tumor metastasis by selective activation of natural killer cells. *Cancer Res* 1982; 42: 1337-1342
48. Hanna N, Burton RC. Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastases in vivo. *J Immunol* 1981; 127: 1754-1758
49. Harrison LM, Kastin AJ, Zadina JE. Opiate tolerance and dependence: receptors, G-proteins, and antiopiates. *Peptides* 1998; 19: 1603-1630
50. Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y, Katoh R, Tagami M, Ide S, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Komatsu H, Sora I, Fukuda K, Koga H, Hanaoka K, Ikeda K. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1605-1616

51. Ho CH, Huang CY, Lin WC, Chueh SC, Pu YS, Lai MK, Yu HJ, Huang KH. Radical cystectomy in the treatment of bladder cancer: oncological outcome and survival predictors. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 872-878
52. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *Surgeon* 2011; 9: 38-43
53. Ismail H, Ho KM, Narayan K, Kondalsamy-Chennakesavan S. Effect of neuraxial anaesthesia on tumour progression in cervical cancer patients treated with brachytherapy: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth* 2010; 105: 145-149
54. Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J, Lusher J. Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. *Blood* 1984; 64: 308-310
55. Kasai S, Hayashida M, Sora I, Ikeda K. Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377: 269-281
56. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 2000; 24: 690-695
57. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk? *Anesthesiology* 1999; 91: 861-865
58. Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF, Seaton JF, Ilahi O, Rung G, Gifford RM, Kauffman GL Jr. Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg* 1996; 171: 68-72; discussion 72-63
59. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008; 22: 263-277

60. Lee CT, Dunn RL, Chen BT, Joshi DP, Sheffield J, Montie JE. Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol* 2004; 172: 1281-1285
61. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The mu-opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology* 2012; 116: 940-945
62. Lesourd BM, Meaume S. Cell mediated immunity changes in ageing, relative importance of cell subpopulation switches and of nutritional factors. *Immunol Lett* 1994; 40: 235-242
63. Lewis JW, Shavit Y, Terman GW, Nelson LR, Gale RP, Liebeskind JC. Apparent involvement of opioid peptides in stress-induced enhancement of tumor growth. *Peptides* 1983; 4: 635-638
64. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth* 2011; 106: 814-822
65. Lundin S, Wallin BG, Elam M. Intraneural recording of muscle sympathetic activity during epidural anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1989; 69: 788-793
66. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, Bradley S, Coffin J, Jabbari S, Rainwater K, Ritchie JM, Yang M, Sood AK. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4514-4521
67. Macfarlane GJ, McBeth J, Silman AJ. Widespread body pain and mortality: prospective population based study. *BMJ* 2001; 323: 662-665
68. Mantyh PW. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 797-809

69. McCartney CJ, Brull R, Chan VW, Katz J, Abbas S, Graham B, Nova H, Rawson R, Anastakis DJ, von Schroeder H. Early but no long-term benefit of regional compared with general anesthesia for ambulatory hand surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 461-467
70. McCoy JL, Rucker R, Petros JA. Cell-mediated immunity to tumor-associated antigens is a better predictor of survival in early stage breast cancer than stage, grade or lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60: 227-234
71. Negraes PD, Favaro FP, Camargo JL, Oliveira ML, Goldberg J, Rainho CA, Salvadori DM. DNA methylation patterns in bladder cancer and washing cell sediments: a perspective for tumor recurrence detection. *BMC Cancer* 2008; 8: 238
72. Nelson CJ, Lysle DT. Severity, time, and beta-adrenergic receptor involvement in surgery-induced immune alterations. *J Surg Res* 1998; 80: 115-122
73. Nygard E, Sejrsen P, Kofoed KF. Thoracic sympathectomy with epidural blockade assessed by quantitative measurement of cutaneous blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1037-1041
74. O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RW, Moriarty DC. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg* 2005; 100: 244-249
75. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, Naritake Y, Hosokawa T, Kajiwara T. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery* 2000; 127: 329-336
76. Page GG. Immunologic effects of opioids in the presence or absence of pain. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: S25-31

77. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001; 90: 191-199
78. Peach G, Kim C, Zacharakis E, Purkayastha S, Ziprin P. Prognostic significance of circulating tumour cells following surgical resection of colorectal cancers: a systematic review. *Br J Cancer* 2010; 102: 1327-1334
79. Platzer C, Docke W, Volk H, Prosch S. Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells. *J Neuroimmunol* 2000; 105: 31-38
80. Procopio MA, Rassias AJ, DeLeo JA, Pahl J, Hildebrandt L, Yeager MP. The in vivo effects of general and epidural anesthesia on human immune function. *Anesth Analg* 2001; 93: 460-465, 464th contents page
81. Prout GR, Jr., Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979; 43: 2532-2539
82. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci* 1993; 16: 506-510
83. Robert Koch-Institut, 2012: Krebs in Deutschland 2007/2008.
http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 01.02.2013)
84. Roy S, Loh HH. Effects of opioids on the immune system. *Neurochem Res* 1996; 21: 1375-1386
85. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Paneira AE. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 1411-1414

86. Sacerdote P, Manfredi B, Bianchi M, Panerai AE. Intermittent but not continuous inescapable footshock stress affects immune responses and immunocyte beta-endorphin concentrations in the rat. *Brain Behav Immun* 1994; 8: 251-260
87. Scholz M BA, De Santis M, Klimpfinger M. Leitlinie Blasenkarzinom. 2010;
88. Sessler DI. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 269-272
89. Sessler DI. Long-term consequences of anesthetic management. *Anesthesiology* 2009; 111: 1-4
90. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, Parat MO, Buggy DJ. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials* 2008; 29: 517-526
91. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 972-992
92. Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R, Ben-Eliyahu S, Terman GW, Weiner H, Gale RP, Liebeskind JC. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun* 1987; 1: 318-328
93. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JG, Moss J. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation. *Microvasc Res* 2006; 72: 3-11
94. Singleton PA, Moreno-Vinasco L, Sammani S, Wanderling SL, Moss J, Garcia JG. Attenuation of vascular permeability by methylnaltrexone: role of mOP-R and S1P3 transactivation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 222-231

95. Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat Immunol* 2001; 2: 293-299
96. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010; 105: 106-115
97. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-675
98. Taketomi A, Shimada M, Shirabe K, Kajiyama K, Gion T, Sugimachi K. Natural killer cell activity in patients with hepatocellular carcinoma: a new prognostic indicator after hepatectomy. *Cancer* 1998; 83: 58-63
99. Tannenbaum SI, Carson CC, 3rd, Tatum A, Paulson DF. Squamous carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1983; 22: 597-599
100. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 885-891
101. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, Ohashi Y, Matsuo M, Harimaya Y, Tsukada K, Saiki I. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery* 2003; 133: 547-555
102. Tsui BC, Rashiq S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, Finucane BT. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth* 2010; 57: 107-112

103. Vamvakas EC, Carven JH. Allogeneic blood transfusion, hospital charges, and length of hospitalization: a study of 487 consecutive patients undergoing colorectal cancer resection. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 145-151
104. Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, Higuchi H, Habu Y, Sugahara S, Kazama T. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007; 106: 499-506
105. Weber RS, Jabbour N, Martin RC, 2nd. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 34-45
106. Wittekind C. 2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors. *Pathologe* 2010; 31: 331-332
107. Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Eberhardt B, Platzer C, Schöning B, Glöckner F, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med* 1998; 4: 808-813
108. Wong IH, Lau WY, Leung T, Yeo W, Johnson PJ. Hematogenous dissemination of hepatocytes and tumor cells after surgical resection of hepatocellular carcinoma: a quantitative analysis. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4021-4027
109. Wu CL, Fleisher LA. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth Analg* 2000; 91: 1232-1242
110. Yeager MP, Colacchio TA. Effect of morphine on growth of metastatic colon cancer in vivo. *Arch Surg* 1991; 126: 454-456
111. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, Guyre PM. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 500-508

112. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, Arruda JL, Hildebrandt L, Howell AL. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002; 94: 94-99, table of contents
113. Yeager MP, Rosenkranz KM. Cancer recurrence after surgery: a role for regional anesthesia?. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 483-484
114. Yokoyama M, Nakatsuka H, Itano Y, Hirakawa M. Stellate ganglion block modifies the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity. *Anesthesiology* 2000; 92: 109-115

Danksagung

Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Georg Baumgarten, sowohl für Überlassung des interessanten Themas, als auch für wertvolle Ratschläge und Hilfestellung.

Ganz besonders möchte ich Frau Dr. Maria Wittmann, meiner hervorragenden Betreuerin, danken. Ich empfand es als großes Glück, von ihrer Begleitung und ihren Fähigkeiten zu profitieren. Ihre außergewöhnliche Ruhe und Geduld werde ich mir auch in Zukunft zum Vorbild nehmen.

Für die moralische Unterstützung und Hilfe zu allen Zeiten möchte ich meinen Freunden danken.

Außerdem meiner Familie, meinem Vater und im Besonderen meiner Mutter. Es war und ist ein wunderbares Gefühl, immer auf Rückhalt und Unterstützung auf allen Ebenen zählen zu können. Vielen Dank dafür.