

Einfluss der protektiven doppelläufigen Ileostomie auf die
postoperative Darmparalyse bei onkologischen
Rektumresektionen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Weber, Christian
aus Olpe

Gießen (2018)

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-,
Transplantations- und Kinderchirurgie,
unter der Leitung von Prof. Dr. Winfried Padberg,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: PD Dr. Andreas Hecker

2. Gutachter: Prof. Dr. Elke Roeb

Tag der Disputation: 17.05.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das kolorektale Karzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.1.3	Pathologie	3
1.1.3.1	Makroskopische Einteilung	3
1.1.3.2	Mikroskopische Einteilung	3
1.1.3.3	Tumor-Grading	4
1.1.3.4	Lokalisation	4
1.1.3.5	Tumorausbreitung und Metastasierung	5
1.1.3.6	TNM-Klassifikation kolorektaler Karzinome und Stadien- gruppierung	6
1.1.4	Klinik des kolorektalen Karzinoms	8
1.1.5	Diagnostik des kolorektalen Karzinoms	9
1.1.6	Therapie kolorektaler Karzinome	10
1.1.7	Stomaanlage	12
1.1.8	Adjuvante und neoadjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms	13
1.2	Rationale und Zielsetzung dieser Studie	14
1.2.1	Medizinischer Hintergrund	14
1.2.2	Fragestellung und Zielsetzung	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Kriterien zur Auswahl der Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien)	19
2.2	Verfahren zur Rekrutierung der Patienten	22
2.3	Studiendesign	22
2.4	Beobachtete Merkmale (Variablen)	23
2.4.1	Neostigmin	23
2.4.2	Periduralanästhesie/-analgesie	23
2.4.3	Neoadjuvante Radiochemotherapie	24
2.4.4	Adipositas	25
2.4.5	Diabetes mellitus	25
2.4.6	Alter und Geschlecht	26
2.5	Hauptzielparameter	26
2.6	Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs	26
2.7	Mögliche Störgrößen und Maßnahmen zur Kontrolle der Störgrößen in der Durchführung und Auswertung	27
2.8	Statistische Auswertung der Daten	27
2.9	Stichprobenumfang	29
2.10	Datenmanagement	29
2.11	Datenschutz	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	31
3.2	Deskriptive Auswertung der Variablen getrennt nach Ileostomaanlage und Überprüfung der Strukturgleichheit	32
3.2.1	Geschlecht	32
3.2.2	Periduralanästhesie	32
3.2.3	Chirurgische Reintervention	33
3.2.4	Neoadjuvante Radiochemotherapie	33

3.2.5 Diabetes mellitus	34
3.2.6 Adipositas	34
3.2.7 Alter	35
3.2.8 Body-Mass-Index	35
3.3 Überprüfung des univariaten Zusammenhangs der möglichen Einflussgrößen mit der Zielgröße „Postoperativer paralytischer Ileus“ (= Neostigmingabe) ..	35
3.3.1 Ileostomaanlage	35
3.3.2 Geschlecht	36
3.3.3 Periduralanästhesie	36
3.3.4 Neoadjuvante Radiochemotherapie	37
3.3.5 Diabetes mellitus	37
3.3.6 Adipositas	38
3.3.7 Alter	38
3.3.8 Body-Mass-Index	39
3.4 Überprüfung des univariaten Zusammenhangs der möglichen Einflussgrößen untereinander	39
3.4.1 Geschlecht und Periduralanästhesie	39
3.4.2 Geschlecht und Neoadjuvante Radiochemotherapie	40
3.4.3 Geschlecht und Diabetes mellitus	40
3.4.4 Geschlecht und Adipositas	41
3.4.5 Periduralanästhesie und Neoadjuvante Radiochemotherapie	41
3.4.6 Periduralanästhesie und Diabetes mellitus	42
3.4.7 Periduralanästhesie und Adipositas	42
3.4.8 Neoadjuvante Radiochemotherapie und Diabetes mellitus	43
3.4.9 Neoadjuvante Radiochemotherapie und Adipositas	43
3.4.10 Diabetes mellitus und Adipositas	44
3.4.11 Alter und mögliche Einflussgrößen	44
3.4.12 Body-Mass-Index und mögliche Einflussgrößen	45
3.4.13 Alter und Body-Mass-Index	45
3.5 Logistische Regression	45
4 Diskussion	47
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4.2 Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit der Literatur	50
4.2.1 Ileostomaanlage	50
4.2.2 Geschlecht	52
4.2.3 Periduralanästhesie	54
4.2.4 Neoadjuvante Radiochemotherapie	57
4.2.5 Diabetes mellitus	58
4.2.6 Adipositas und Body-Mass-Index	59
4.2.7 Alter	60
4.3 Limitationen	61
4.4 Ausblick	62
4.5 Fazit	64
5 Zusammenfassung	66
6 Summary	67
7 Abkürzungsverzeichnis	68
8 Abbildungsverzeichnis	70
9 Tabellenverzeichnis	71
10 Literaturverzeichnis	73

11 Publikationsverzeichnis	84
12 Ehrenwörtliche Erklärung.....	85
13 Danksagung	86

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom ist derzeit bei Männern hinter dem Lungen- und Prostatakarzinom die dritthäufigste und bei Frauen nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste Tumorerkrankung in Deutschland [41, 45]. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter [41]. 90 % der kolorektalen Karzinome finden sich nach dem 50. Lebensjahr [41]. Das mittlere Erkrankungsrisiko für ein kolorektales Karzinom liegt in der Normalbevölkerung bei 5 % [41]. Vergleiche mit Statistiken der siebziger Jahre zeigen, dass die Inzidenz kolorektaler Karzinome bei Männern um ein Drittel, bei Frauen um mehr als die Hälfte gestiegen ist [41]. In Deutschland erkrankten 2014 ca. 28.000 Frauen und 33.100 Männer an einem kolorektalen Karzinom [45]. Im Jahr 2018 werden laut Schätzung der deutschen epidemiologischen Krebsregister und des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut ca. 33.000 Männer und 26.000 Frauen an einem kolorektalen Karzinom erkranken [45]. Bis 2008 gab es eine kontinuierliche Zunahme an Neuerkrankungen [45]. Seitdem ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein leichter Rückgang festzustellen [45]. Vermutlich ist diese Entwicklung auf die verbesserte Darmkrebsfrüherkennung zurückzuführen [45]. Insgesamt zeigt sich eine erhebliche geographische Varianz. So ist die Inzidenz in den westlichen Industrienationen (Nordwesteuropa, Nordamerika, Australien) deutlich höher als in Asien, Afrika oder Südamerika [41].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Kolorektale Karzinome entstehen aus Epitheldysplasien [34]. 90 % aller Dysplasien treten in Form von Adenomen auf [34]. Die Entwicklung eines Karzinoms aus einem Adenom erfolgt über eine typische Abfolge molekulargenetischer Veränderungen (Adenom-Karzinom-Sequenz) [23]. Dabei handelt es sich um Aktivierungen von Onkogenen wie dem *K-ras-Gen* und/oder der Inaktivierung von Tumorsuppressor-

Genen wie dem *p53-Gen*, dem *Deleted in colorectal cancer (DCC)-Gen* und dem *Adenomatous polyposis coli (APC)-Gen* [34]. Ist eine kritische Gesamtzahl an genetischen Veränderungen eingetreten, kann das anfangs noch kontrollierte Wachstumsverhalten in ein unkontrolliertes malignes Wachstum übergehen (maligne Transformation) [34]. Die Tumorprogression vom Normalgewebe über das Adenom zum Karzinom dauert dabei ca. 10 Jahre [34]. Die karzinogene Potenz der Adenome ist abhängig von der Adenomgröße, dem histologischen Typ und dem Dysplasiegrad [23]. Tubuläre Adenome haben eine geringere karzinogene Potenz als villöse Adenome, die tubulovillösen Adenome nehmen eine Zwischenstellung ein [23].

Neben der Adenom-Karzinom-Sequenz gibt es eine Vielzahl anderer Faktoren, die die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms begünstigen [41]. Die Ernährung in den westlichen Industrieländern, welche durch eine vermehrte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und Proteinen in Kombination mit einer verminderten Aufnahme von Ballaststoffen und Vitaminen charakterisiert ist, begünstigt die Karzinomentstehung [41].

Weitere Risikofaktoren sind der Alkohol- und Zigarettenkonsum, Adipositas, Asbestexposition, körperliche Inaktivität, sowie entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts [41, 52].

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa besteht ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko. Patienten mit Morbus Crohn weisen hingegen ein nur geringfügig erhöhtes Entartungsrisiko auf [41].

Heutzutage ist davon auszugehen, dass 10 % aller kolorektalen Karzinome aufgrund einer genetischen Prädisposition familiär gehäuft auftreten [34]. Zu den Erkrankungen mit hereditärer Genese zählen die familiäre adenomatöse Polyposis coli, das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom und die hamartomatösen Polyposis-Syndrome [52].

Bei der autosomal-dominant vererbten familiären adenomatösen Polyposis coli, die durch das Auftreten von 100 und mehr Polypen im gesamten Kolon und Rektum charakterisiert ist, beträgt das Karzinomrisiko im Laufe des Lebens fast 100 % [52]. Verantwortlich für diese obligate Präkanzerose sind Mutationen des APC-Tumorsuppressorgens auf Chromosom 5q21 [34]. Eine prophylaktische, kontinenserhaltende Proktokolektomie mit ileumpouchanaler Anastomose ist nach der Pubertät, jedoch vor dem 20. Lebensjahr dringend erforderlich [34].

Das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC, sog. Lynch-Syndrom) umfasst bis zu 5 % aller kolorektalen Karzinome und ist hauptsächlich im rechten Hemikolon lokalisiert [34]. Diese autosomal-dominant vererbte Krankheit entsteht durch Mutationen verschiedener DNA-Reparatur-Gene [34]. HNPCC-Risikopersonen entwickeln bei einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 80 % im Laufe ihres Lebens ein kolorektales Karzinom [95].

Eine weitere Kategorie von Syndromen mit gesichertem Erbgang, die mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome verbunden sind, sind die hamartomatösen Polyposis-Syndrome. Hierzu zählen das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis und das Cowden-Syndrom [52].

Auch Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom sind einem erhöhten Karzinomrisiko ausgesetzt [52].

1.1.3 Pathologie

1.1.3.1 Makroskopische Einteilung

Das schüsselförmig ulzerierte Karzinom stellt mit zwei Drittel aller Fälle den häufigsten Typ dar und kommt hauptsächlich im Colon transversum und Colon descendens vor [41].

Das polypoid wachsende Karzinom zeigt sich häufig im Zökum und Colon ascendens; Übergänge zum schüsselförmig ulzerierten Karzinom sind häufig [41].

Das diffus infiltrierend wachsende Karzinom ist als primärer Dickdarmtumor sehr selten [41].

Im Rektum kommen alle makroskopischen Wachstumsformen vor [41].

1.1.3.2 Mikroskopische Einteilung

Über 90 % der kolorektalen Tumoren sind benigne epitheliale Tumoren oder Adenome [37]. Bei den malignen Dickdarmtumoren dominieren maligne epitheliale Tumoren oder Karzinome, hierunter mit 95 % das Adenokarzinom [37].

Seltenere Formen sind das muzinöse Adenokarzinom, Siegelringzellkarzinom, adenosquamöses Karzinom, medulläres- und undifferenziertes Karzinom [37]. Sehr seltene Varianten sind Spindelzell- oder sarkomatoides Karzinom, Karzinosarkom, pleomorphes Karzinom, Riesenzell- und Choriokarzinom, endokrine Tumoren (gut differenzierte endokrine Tumoren, kleinzelliges neuroendokrines Karzinom, großzelliges neuroendokrines Karzinom) und nicht-epitheliale Tumoren (maligne Lymphome, Sarkome) [37].

1.1.3.3 Tumor-Grading

Tumordifferenzierungsgrade geben Hinweise auf die biologische Qualität von Karzinomen [41]. Adenokarzinome können in gut (G1), mäßig (G2), schlecht differenzierte (G3) oder undifferenzierte (G4) Karzinome eingeteilt werden [41]. Alternativ kann zwischen niedrig malignen (G1-G2) und hoch malignen (G3-G4) Adenokarzinomen unterschieden werden. Bei G_x kann der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden [41]. G1-Adenokarzinome weisen ein ausschließlich drüsiges Wachstumsmuster auf. G2-Karzinome enthalten zumindest 25 % solide Tumorzellformationen, während G3-Karzinome zu weniger als 25 % drüsige Strukturen erkennen lassen [41]. Im Falle von G4 ist eine mikroskopische Unterscheidung der Tumortypen nicht mehr möglich [41].

1.1.3.4 Lokalisation

Zu den Kolonkarzinomen zählen die in Zökum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens und Colon sigmoideum gelegenen Tumoren (nicht aber die Tumoren im rektosigmoidalen Übergang) [37].

Zu den Rektumkarzinomen werden Tumoren des Rektums und des rektosigmoidalen Übergangs gerechnet [37]. Zu den Rektumkarzinomen zählen auch Sigmakarzinome, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist [37, 52]. Die starre Rektoskopie mit Höhenangabe des Tumorunterrandes sollte obligater Bestandteil der präoperativen Diagnostik sein [52]. Dabei werden nach der *Union internationale contre le cancer (UICC)* 2003 die

Rektumkarzinome entsprechend ihrem Abstand von der Anokutanlinie in Karzinome des unteren Rektumdrittels (< 6 cm), mittleren Rektumdrittels (6-12 cm) und oberen Rektumdrittels (12-16 cm) unterteilt [52]. Die Einteilung in Rektumdritteln ist klinisch bedeutsam, da die Therapie der Karzinome in den jeweiligen Dritteln sowohl prä- als auch postoperativ unterschiedlich ist.

In einer Studie von Ponz de Leon et al. [74], in der zwischen 1984 und 1998 2462 Patienten mit 2517 kolorektalen Karzinomen registriert wurden, befanden sich in den Jahren 1996 bis 1998 30,7 % aller kolorektalen Karzinome im Sigma, 26,1 % im Rektum, 13,6 % im Colon ascendens, 13,4 % im Colon transversum, 8,1 % im Zökum und 8,1 % aller kolorektalen Karzinome im Colon descendens.

1.1.3.5 Tumorausbreitung und Metastasierung

Die Ausbreitung kolorektaler Karzinome kann per continuitatem, lymphogen und hämatogen erfolgen [100].

Die Ausbreitung per continuitatem bezieht sich zum einen auf die Ausbreitung in der Darmwand und zum anderen auf die direkte Infiltration in benachbarte Strukturen [100]. Nach Penetration des viszeralen Peritoneums kann es zu einer intraperitonealen Ausbreitung der Tumorzellen kommen [100].

Die Lymphknotenmetastasierung erfolgt nach Einbruch von Tumorzellen in die Lymphgefäße im Wesentlichen sequenziell entlang der arteriellen Versorgung des Darms, d.h. über epikolische bzw. perirektale Lymphknoten und parakolische Lymphknoten, die entlang der Marginalgefäße der Darmwand zu finden sind, zu den intermediären Lymphknoten an arteriellen Gefäßstämmen und dann zu den zentralen Lymphknoten am Ursprung dieser Gefäße [51, 100]. Bei sehr tief gelegenen Rektumkarzinomen ist auch eine Metastasierung in inguinale Lymphknoten möglich [100].

Die hämatogene Ausbreitung erfolgt nach Tumoreinbruch in Blut- oder Lymphgefäße entsprechend dem venösen Abstrom über die Vena (V.) mesenterica inferior bzw. superior und die V. portae [100]. Somit finden sich bei Kolon- und hoch sitzenden Rektumkarzinomen am häufigsten Lebermetastasen [100]. Bei tief sitzendem Rektumkarzinom ist über die Venae rectales mediae und inferiores eine hämatogene Metastasierung via V. cava inferior in die Lunge möglich [100].

Prozentual gesehen ist generell bei 75 % der Patienten mit Metastasen die Leber befallen, bei 15 % die Lunge und bei 5 % Knochen und Gehirn. Selten sind Milz-, Nieren-, Nebennieren-, Pankreas-, Mamma- und kutane Metastasen [17].

1.1.3.6 TNM-Klassifikation kolorektaler Karzinome und Stadiengruppierung

Die stadiengerechte Einteilung des kolorektalen Karzinoms erfolgt heute über die Tumour-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation der UICC [103], welche insbesondere für die Beurteilung von Therapiemaßnahmen relevant ist. Die Klassifikation nach Dukes findet dagegen kaum noch Anwendung [32]. Für eine sichere pathologische Stadieneinteilung sollten mindestens zwölf Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht worden sein [103]. Der histopathologisch verifizierte, postoperative Befund wird durch das Suffix „p“, derjenige nach neoadjuvanter (präoperativer) Therapie mit „y“ und derjenige im Rezidivfall mit „r“ angegeben [103].

TNM-Klassifikation UICC 2017 (8. Auflage) [103]:

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorinfiltration in Submukosa
T2	Tumorinfiltration in Muscularis propria
T3	Tumorinfiltration durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perirektales/perikolisches Gewebe
T4	Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen und/oder Perforation des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumorperforation in das viszerale Peritoneum
T4b	Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen

- N1a 1 regionäre Lymphknotenmetastase
- N1b 2-3 regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1c Satelliten (tumor deposits) im subserösen Fettgewebe oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe
- N2 Mindestens 4 regionäre Lymphknotenmetastasen
- N2a 4-6 regionäre Lymphknotenmetastasen
- N2b Mindestens 7 regionäre Lymphknotenmetastasen

M Fernmetastasen

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen
- M1a Metastasen in nur einem Organ (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
- M1b Metastasen in mehr als einem Organ
- M1c Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen

Stadiengruppierung (UICC 2017, 8. Auflage) [103]:

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1, N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1, N1c	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1c

1.1.4 Klinik des kolorektalen Karzinoms

Die Adenokarzinome von Kolon und Rektum wachsen langsam [32]. Bis zum Auftreten erster Symptome können annähernd 5 Jahre vergehen [32]. Es können Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, konstant üble Windgerüche, Wechsel von Obstipation und Diarrhoe oder Blutbeimischungen zum Stuhl auftreten [32, 34]. Ferner kann es zu Leistungsminderung, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber, Ileuserscheinungen, chronischen Blutungsanämien und Schmerzempfindungen kommen [34]. Ein Teil der Symptome wird vom Sitz des Primärtumors bestimmt [32].

Karzinome im proximalen Kolon werden größer als Karzinome im linksseitigen Kolon, bevor sie symptomatisch werden [32]. Während des Tumorwachstums entstehen nur unspezifische Beschwerden oder aber der Tumor wird ohne Beschwerden als palpable Masse bemerkbar [32]. Zur Obstruktion kommt es aufgrund des größeren Durchmessers des rechtsseitigen Kolons selten [32].

Das linksseitige Kolon (Colon descendens und sigmoideum) hat einen kleineren Durchmesser, sodass der Tumor häufig das gesamte Lumen einnimmt und zum Ileus führt [32]. Klinisch präsentiert sich das fortgeschrittene Tumorstadium mit postprandialen Schmerzen, Abdominalkrämpfen und gegebenenfalls Durchfällen, die der passageren Obstipation folgen (sog. paradoxe Diarrhoen) [32]. Frischblutauflagerungen auf dem Stuhl finden sich ebenfalls gehäuft [32].

Das Rektumkarzinom kann mit Obstruktion und veränderten Stuhlgewohnheiten wie Durchfällen und Tenesmen einhergehen [32]. Es können Bleistiftstühle und Windabgänge mit Schleimentleerung auftreten [32]. Durch Invasion der Harnblase, Vaginalwand oder des Os sacrum können zusätzlich perineale oder sakrale Schmerzen, Kontinenzverlust, Pneumaturie und/oder stuhlige Sekretion auftreten [32].

Die Symptomatik des kolorektalen Karzinoms wird häufig verkannt und gutartigen Erkrankungen zugeordnet (z.B. der Divertikulose, dem irritablen Kolon oder Hämorrhoiden) [32]. Bei allen perianalen Blutabgängen und Änderungen des Stuhlverhaltens über 2-3 Wochen muss so lange eine maligne Grunderkrankung angenommen werden, bis das Gegenteil bewiesen ist [32].

1.1.5 Diagnostik des kolorektalen Karzinoms

Neben der ausführlichen Anamneseerhebung ist die digital-rektale Untersuchung, bei der bis zu 30 % der Rektumkarzinome ertastet werden können [41], ein unerlässlicher Bestandteil der klinischen Diagnostik [32]. Sie erlaubt eine orientierende Beurteilung der Sphinkterfunktion sowie der Tiefeninfiltration bei tief sitzenden Rektumkarzinomen und lässt damit eine gewisse Abschätzung des Sphinktererhalts zu [52].

Bei der apparativen Diagnostik nimmt die Koloskopie den obersten Stellenwert ein, da sie es gestattet, Schleimhautveränderungen von < 0,5 cm Größe darzustellen [32]. Da bei bis zu 5 % der Patienten gleichzeitig zwei oder mehr maligne Primärtumoren vorkommen, die der intraoperativen Beurteilung entgehen könnten, ist eine Koloskopie des gesamten Kolons über die Ileozökalklappe vorzunehmen [52].

Alternativ kann eine Rekto-Sigmoidoskopie durchgeführt werden [32]. Die Rekto-Sigmoidoskopie gestattet die Beurteilung der distalen 15-20 cm des Rektosigmoids [41]. Sie sollte zur genauen Höhenlokalisation des Tumors präoperativ vom Operateur selbst durchgeführt werden [41].

Falls eine Koloskopie aufgrund nicht passierbarer Tumoren nicht (vollständig) möglich ist, kann präoperativ zum Aufsuchen von Zweitkarzinomen zusätzlich eine Computertomographie (CT)-Kolonografie erfolgen [52]. Dabei ist es nach computergesteuerter Bearbeitung möglich, eine 3-D-Simulation des Kolons zu erhalten [41].

Die hoch auflösende Dünnschicht-Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt mit hoher Genauigkeit die Darstellung der mesorektalen Faszie, den Abstand des Tumors vom Rand des Mesorektums sowie dessen Eindringtiefe in das mesorektale Fettgewebe [63, 64].

Nach erfolgter Endoskopie ist beim Rektumkarzinom die endorektale Sonographie wichtig [32]. Im Rahmen des präoperativen Stagings können so die Eindringtiefe des Tumors in die Rektumwand und verdächtige lokoregionäre Lymphknoten erfasst werden [32].

Diese Untersuchungen führen zur klinischen Diagnose und zum klinischen Tumorstadium und sind somit relevant für die Entscheidung zwischen primärer Operation oder neoadjuvanter Behandlung eines Rektumkarzinoms.

Zur Beurteilung von Fernmetastasen in Leber und Lunge dienen Röntgen-Thorax-Aufnahmen in 2 Ebenen, die abdominelle Sonographie bzw. MRT-/CT-Untersuchungen von Thorax und Abdomen [52].

Zusätzliche Untersuchungen sind die Zystoskopie bei Verdacht auf Blaseninfiltration, die gynäkologische Untersuchung bei Verdacht auf Infiltration gynäkologischer Organe und die Sphinktermanometrie vor intersphinktärer oder koloanaler Anastomose bei klinischem Verdacht auf nichtausreichende Analsphinkterleistung [34, 41].

Tumormarker wie das *Carbohydrate-Antigen (CA) 19-9* und das *Carcinoembryonale Antigen (CEA)* sind primär-diagnostisch von untergeordneter Bedeutung [32]. Ihr Wert liegt vor allem in der Beurteilung des postoperativen Verlaufs [41]. Wenn sich ihr Serumspiegel postoperativ nicht normalisiert oder sogar ansteigt, zeigt dies mit großer Genauigkeit einen Residualtumor oder die Entwicklung von Metastasen an [41].

1.1.6 Therapie kolorektaler Karzinome

Die operative Behandlung ist für die meisten kolorektalen Karzinome das Verfahren der Wahl [32]. Die chirurgische Therapie mit kurativer Zielsetzung besteht in der Resektion des tumortragenden Darmabschnitts mit dem regionären Lymphabflussgebiet und der Mitentfernung eventuell infiltrierter Nachbarorgane [32]. Das Ausmaß der Resektion wird nicht durch die Größe des Tumors, sondern durch dessen Lokalisation mit dem jeweiligen Lymphabflussgebiet und dem Verlauf der dazugehörigen Arterien bestimmt [52]. Liegt der Tumor an der Grenze zweier Lymphabflussgebiete (z.B. nahe der Flexura colica dextra oder –sinistra), erfolgt eine erweiterte Resektion mit Entfernung beider in Frage kommenden Lymphstromgebiete [52].

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert in der Regel neben der Resektion des Primärtumors im Gesunden die partielle oder totale Entfernung des Mesorektums und damit des regionären Lymphabflussgebietes [52]. Nur in streng selektionierten Fällen ist eine kurative Resektion durch lokale Maßnahmen möglich [52].

Je nach Tumorlokalisierung, Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion werden folgende Operationsverfahren durchgeführt [52]:

- die (tiefe) anteriore Rektumresektion
- die abdomino-perineale Rektumexstirpation
- die intersphinktäre Rektumresektion (auch als abdominoperanale Rektumresektion bezeichnet)

Das kontinenzerhaltende Verfahren, die (tiefe) anteriore Rektumresektion, wird unter Abwägung der zu erwartenden späteren Lebensqualität nach Möglichkeit bevorzugt [52]. Wenn ein ausreichender Sicherheitsabstand nach distal bzw. eine sphinktererhaltende Resektion bei tiefliegenden Tumoren oder bei Infiltration des Sphinkters nicht möglich ist, ist die abdomino-perineale Rektumexstirpation indiziert [52]. Hierbei wird ein permanentes, endständiges Kolostoma angelegt [52].

Die Operation in kurativer Absicht beinhaltet [52]:

- die Absetzung der Arteria (A.) mesenterica inferior zumindest unmittelbar distal des Abgangs der A. colica sinistra
- die komplette Entfernung des Mesorektums bei Karzinomen der unteren zwei Rektumdritteln und die partielle Mesorektumexzision bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels
- die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstandes
- in der Regel die En-Bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen (multi-viszerale Resektion)
- möglichst die Erhaltung der autonomen Nervenstränge (Nervi (Nn.) hypogastrici u. Plexus hypogastricus)

Vorgehen bei Tumoren des oberen Rektumdrittels:

Bei Rektumkarzinomen des proximalen Drittels ist die sphinktererhaltende anteriore Rektumresektion mit partieller Mesorektumexzision (PME) und intrapelviner kolorektaler Anastomose das Verfahren der Wahl [11, 52]. Die Durchtrennung des Rektums erfolgt dabei 5 cm distal des makroskopischen Tumorrands, gemessen in vivo [11, 52].

Vorgehen bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels:

Bei Rektumkarzinomen im mittleren und distalen Drittel ist eine tiefe anteriore oder eine ultratiefe (intersphinktäre) Rektumresektion mit totaler Mesorektumexzision (TME) bis zum Beckenboden unter Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nn. hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores durchzuführen [11, 52]. Die Rekonstruktion erfolgt durch eine kolorektale, koloanale, kolopouchanale oder intersphinktäre Anastomose [11]. Ein Sicherheitsabstand von 1-2 cm in situ ist bei Low-grade-Tumoren (G1/2) guter oder mäßiger Differenzierung des unteren Rektumdrittels

ausreichend [52]. Bei High-grade-Tumoren (G3/4) ist ein größerer Sicherheitsabstand anzustreben [52].

Lokale Operationsverfahren des Rektumkarzinoms:

Bei Low-risk-pT1-Rektumkarzinomen mit einem Durchmesser bis zu 3 cm, guter oder mäßiger Differenzierung (G1/2) und fehlender Lymphgefäßinvasion (L0), ist eine lokale chirurgische Tumorexzision im Sinne einer Vollwandexzision als alleinige therapeutische Maßnahme unter kurativer Zielsetzung onkologisch ausreichend, sofern die Entfernung komplett erfolgt ist (R0) [52].

1.1.7 Stomaanlage

Zum Schutz tiefer Anastomosen bzw. zur Prävention septischer Komplikationen im Falle einer Anastomoseninsuffizienz wird eine protektive doppelläufige Ileostomaanlage als temporäres Deviationsstoma (doppelläufiges Loop-Ileostoma) empfohlen [42, 52, 62, 78]. Dabei wird eine möglichst distale (am besten die terminale) Ileumschlinge gewählt, um einen hohen Elektrolyt- und Wasserverlust zu vermeiden [41]. Der zuführende Schenkel sollte kaudal ausgeleitet werden, um ein Überlaufen des Stuhls in den abführenden Schenkel zu verhindern [35]. Er wird evertiert und prominent eingenäht [35]. Der distale Schenkel wird in der Regel plan im Hautniveau eingenäht [35].

Wenn 6-8 Wochen postoperativ durch Rektoskopie und ggf. Röntgenkontrastdarstellung des abführenden Schenkels eine einwandfreie Passage und suffiziente Anastomosenverhältnisse erkennbar sind, kann die Rückverlagerung der Ileostomie erfolgen [39]. Grundsätzlich sind bei der Anlage kolorektaler Anastomosen eine ausreichende Durchblutung der Darmenden und Spannungsfreiheit der Naht unerlässlich [41]. Dies kann jedoch nach neoadjuvanter Therapie durchaus schwierig intraoperativ abzuschätzen sein [41]. Die Vermeidung von Quetschzonen durch Pinzetten oder länger angelegte Klemmen sollte beachtet werden [41]. Im Allgemeinen sollte bei primär nicht suffizienten Anastomosen, schwierigen Durchblutungsverhältnissen oder inadäquater präoperativer Darmvorbereitung die Indikation zum temporären Ileostoma großzügig gestellt werden [5, 55].

Die Anzahl der Ileostomaanlagen schwankt zwischen den einzelnen in der kolorektalen Chirurgie spezialisierten Zentren jedoch teilweise erheblich [5]. Dabei ist die Anlage eines Ileostomas insbesondere von der zentrumseigenen Morbidität (Anastomoseninsuffizienzrate), dem Anteil suprasphinktärer Reservoirrekonstruktionen, der Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und von der patientenorientierten Einzelfallentscheidung des Operateurs abhängig [5].

1.1.8 Adjuvante und neoadjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms

Das Ziel adjuvanter Therapiemaßnahmen ist, nach chirurgisch radikaler Tumoroperation, die Reduktion der Rezidivrate und die Verbesserung der Heilungsaussichten [59]. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die pathohistologische Stadienbestimmung, insbesondere die Bestimmung des pN-Status [52]. Zur Festlegung von pN0 sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten untersucht werden [103].

Bei einem R0-resezierten Kolonkarzinom im UICC-Stadium III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden [52]. Im UICC-Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie bei fehlenden Risikofaktoren (z.B. T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) zumindest in Betracht gezogen und sollte bei Patienten mit diesen Risikofaktoren erwogen werden [52]. Für Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im UICC-Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert [52].

Beim Rektumkarzinom sollte bei primärer Operation (ohne präoperative Therapie) als adjuvante Therapie eine Radiochemotherapie bei histopathologisch bestätigten Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv (u.a. R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, pT4, pN2, pT3 im unteren Rektumdrittel) durchgeführt werden [52]. Im UICC-Stadium I (pT1/2N0) ist nach R0-Resektion keine adjuvante Therapie indiziert [52]. Eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie des Rektumkarzinoms nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie kann auf Grundlage der vorhandenen Datenlage nicht gegeben werden [52].

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels in den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) indiziert [52]. Bei cT1/2-Karzinomen im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichem

Lymphknotenbefall kann auch die primäre Operation erfolgen [52]. Im UICC-Stadium I (cT1/2N0) muss keine präoperative Therapie durchgeführt werden [52]. Rektumkarzinome im oberen Drittel ohne Risikokonstellation für ein Lokalrezidiv (z.B. T4, bildgebend eindeutiger und ausgedehnter Lymphknotenbefall) sollen primär operiert und adjuvant analog zu Kolonkarzinomen therapiert werden [52]. Bei einer Risikokonstellation im oberen Rektumdrittel kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgen [52]. In das Strahlenfeld werden der präsakrale Raum, das Os sacrum, die dorsalen Anteile von Blase und Prostata bzw. Vagina sowie die präsakralen und iliakal internen Lymphknoten eingeschlossen [44]. Nach Rektumexstirpation wird das Feld bis zum Perineum erweitert [44]. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass bei präoperativer im Vergleich zu postoperativer Radiotherapie des Rektumkarzinoms eine Senkung der Häufigkeit von alleinigen lokoregionären Rezidiven nach 5 Jahren um 22,2 % versus 12,5 % und nach 10 Jahren um 25,8 % versus 16,7 % zu erwarten ist [18]. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie empfiehlt sich ein Zeitraum von 6-8 Wochen bis zur Operation [52].

Durch die neoadjuvante Radiochemotherapie kann es postoperativ insbesondere zu einer signifikanten Erhöhung der Stuhlinkontinenzrate kommen [77]. Dies geht aus einer Metaanalyse, in die 25 Studien mit insgesamt 6548 Patienten eingegangen sind, hervor [58].

Bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen erhöht sich nach neoadjuvanter Radiochemotherapie allerdings die Rate an sphinktererhaltenden Operationen (39 % versus 19 %; $p = 0,004$) [81].

1.2 Rationale und Zielsetzung dieser Studie

1.2.1 Medizinischer Hintergrund

Ein Großteil der viszeralchirurgischen Eingriffe lässt sich heutzutage mit einer extrem geringen Gefährdung der Patienten durchführen [43]. Durch kontinuierliche Verbesserung chirurgischer und anästhesiologischer Techniken treten narkosetechnische Zwischenfälle oder originär chirurgisch-technische Probleme, von Einzelfällen abgesehen, zunehmend in den Hintergrund [43]. An möglichen postoperativen

Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen am unteren Gastrointestinaltrakt sind neben der Wundinfektion, dem intraabdominellen Abszess, der Fasziendehiszenz und der postoperativen Nachblutung vor allem die Anastomoseninsuffizienz und der postoperative paralytische Ileus zu erwähnen [48].

Die Anastomoseninsuffizienz stellt die am meisten gefürchtete Komplikation nach tiefer anteriorer Rektumresektion dar und ist ursächlich für erhöhte Morbidität und Mortalität der Patienten [14, 82]. Sie kann zu einer lokalisierten Infektion, einer generalisierten Peritonitis, einem schweren septischen Krankheitsverlauf mit Multiorganversagen bis hin zum Tod des Patienten führen [60]. Einerseits geht die Anastomoseninsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität einher, andererseits entstehen den Krankenhaus- und Versicherungsträgern enorme Kosten durch zusätzlichen Behandlungsaufwand [71, 99]. Man ist deshalb schon immer bemüht gewesen, die Rate an Nahtinsuffizienzen so gering wie möglich zu halten. Der Nutzen der Anlage eines protektiven Ileostomas ist in Studien belegt worden, wobei dadurch nicht unbedingt die Rate an Anastomoseninsuffizienzen, sondern die daraus folgenden septischen Konsequenzen minimiert werden [21, 50, 62, 90, 106]. Die Anastomoseninsuffizienzrate liegt nach TME und damit erhöhter Radikalität bei 10-15 % [81].

Die in der Literatur angegebenen patientenbezogenen Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz sind in erster Linie männliches Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) > 30 kg/m², Alkoholabusus, Nikotinabusus, Leukozytose, kardiovaskuläre, renale und hepatogene Begleiterkrankungen, *American Society of Anesthesiologists (ASA)* Score III und IV, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroid-Behandlung und eine präoperative Radiatio [1, 47, 80, 84, 86].

Zu den chirurgisch-technischen Risikofaktoren zählen insbesondere aborale Anastomosenlokalisierung, intraoperative, transfusionspflichtige Blutung bzw. postoperative Transfusionsgabe, Eingriffsdauer, multiviszerele Resektion, Notfalleingriff, palliative Tumorresektion und einreihige Handanastomose [1, 8, 47, 86]. Wichtig bei jeder operativen Anastomosenanlage ist, dass sie dicht, spannungsfrei und gut durchblutet ist, da sonst eine unkomplizierte Heilung nicht gewährleistet werden kann [87].

Die Analyse der Literatur führt insgesamt aber zu einem uneinheitlichen Bild, was die Definition der Risikofaktoren wie z.B. Alkohol- oder Nikotinabusus in den unterschiedlichen Studien anbelangt [86]. Die Erstellung eines allgemeingültigen Risikoprofils mit daraus ableitbaren Therapieempfehlungen ist bislang nach wie vor

nicht gelungen [86]. Dabei wäre die Möglichkeit der präoperativen Abschätzung des Risikos für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz für die Verfahrenswahl (z.B. die Anlage eines protektiven Stomas) von außerordentlicher Bedeutung [86].

Verschiedene Autoren in der aktuellen Literatur befassten sich damit, welche Art der Stomaanlage nach Rektumresektion den größten Nutzen hat – das Ileostoma oder das Kolostoma. Diese Frage konnte, trotz der Tendenz für das Ileostoma, bislang anhand der derzeitigen Datenlage nicht eindeutig geklärt werden [4, 12, 28, 78]. Während in einer Studie bei Patienten mit Ileostoma ein häufigeres Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus beschrieben wird [50], besteht bei Patienten mit Kolostoma zum einen ein höheres Risiko für einen Stoma-Prolaps [28, 78] und für das Auftreten von Hernien [21], zum anderen ist der Zeitraum zwischen der Anlage des Stomas und der Rückverlagerung bei Kolostomapatienten größer als bei Ileostomapatienten (172,3 Tage versus 125,6 Tage) und die Operationszeit bei der Rückverlagerung des Stomas aufgrund der Komplexität der Eingriffe länger als bei Ileostomapatienten (108,1 Minuten versus 88,3 Minuten) [4]. Die Komplikationsrate nach Stomaanlage und Stomarückverlagerung ist bei Kolostomaträgern insgesamt höher als bei Ileostomaträgern (35 % versus 19 % und 34 % versus 12 %) [79]. Zu den Stomakomplikationen allgemein zählen insbesondere Wundinfektionen, Stomaprolaps, Stomaretraktion, parastomale Hernien, parastomale Fisteln, Stenosen, Nekrosen, Hautirritationen, Ileus, Darmperforation und die Reoperation [28]. Das Risiko einer operativen Reintervention verbunden mit der Morbiditätsrate bzgl. Anlage und Rückverlagerung des Stomas ist bei Kolostomien mehr als doppelt so hoch wie bei Ileostomien (22 % versus 9 %) [79]. Da insgesamt die stomaassoziierte Morbiditätsrate, insbesondere das Risiko eines Stomaprolapses [28, 78], einer Wundinfektion [92] und einer Narbenherniation [92], bei der Anlage eines Kolostomas höher liegt, wird bevorzugt die Anlage eines Ileostomas nach Rektumresektion empfohlen, um die Anastomosenwunde vor Darminhalt zu schützen und im Falle einer Anastomoseninsuffizienz einen besseren (aseptischen) Verlauf der Komplikationen zu ermöglichen [42]. In der vorliegenden Arbeit wird geprüft, ob bei einer Ileostomaanlage häufiger ein postoperativer paralytischer Ileus auftritt und diskutiert, ob das Ileostoma trotzdem weiterhin bevorzugt eingesetzt werden sollte.

Beim postoperativen Ileus handelt es sich um eine Darmparalyse, ohne mechanisches Hindernis [101]. Diese ist von der physiologischen postoperativen Darmatonie nur schwer abzugrenzen [36]. Die damit einhergehende abdominelle Distension mit

Übelkeit, Erbrechen und krampfartigen Bauchschmerzen hat eine erhebliche Folgemorbidität, insbesondere besteht unter anderem ein erhöhtes Pneumonierisiko [30]. Der verzögerte enterale Kostaufbau schwächt zudem das Immunsystem und geht mit einer erhöhten Rate an lokalisierten und generalisierten Infekten einher [68]. Trotz der immensen klinischen und ökonomischen Bedeutung des postoperativen paralytischen Ileus ist die Ätiopathogenese noch weitgehend ungeklärt [43]. Insbesondere ist nicht klar, weshalb der individuelle Verlauf der Patienten trotz vergleichbarer intraoperativer Traumatisierung völlig unterschiedlich sein kann [43]. Bis zu einem gewissen Grad muss der postoperative paralytische Ileus wohl als adäquate Reaktion des Organismus auf ein entsprechendes Trauma angesehen werden [43]. Der entscheidende Ansatz muss also sein, die für den Patienten kritische Phase nach einer Operation weiter zu entschärfen [43].

Eine wichtige Rolle spielt dabei die Periduralanästhesie (synonym Epiduralanästhesie) [101]. Durch regionale Anästhesieverfahren, insbesondere durch die thorakale Periduralanästhesie, werden nervale Afferenzen und Efferenzen blockiert und damit die Durchblutung im Splanchnicusgebiet gesteigert [101]. Systemisch resultiert ein antiinflammatorischer Effekt und die Verkürzung der postoperativen Magen-Darm-Atonie [101]. Diesbezüglich bietet zum Beispiel epidural verabreichtes Bupivacain als Lokalanästhetikum deutliche Vorteile im Vergleich zu epidural oder systemisch verabreichten Opioiden [101]. Diese besitzen einen inhibierenden Effekt auf die gastrointestinale Motilität [19]. Eine Metaanalyse an insgesamt 261 Patienten konnte zeigen, dass die Dauer des postoperativen paralytischen Ileus (hierbei die Zeit bis zum 1. Stuhlgang) durch die Verwendung von Lokalanästhetika wie z.B. Bupivacain bei der Epiduralanästhesie im Vergleich zur Gabe von systemischen Opioiden um durchschnittlich 54 Stunden verkürzt werden konnte [43]. Problematisch ist dabei nur, dass bei alleiniger Gabe von Lokalanästhetika keine optimale analgetische Wirkung erreicht wird [43]. Aus diesem Grund wird die Kombination von Lokalanästhetika und kleiner Mengen an Opioiden über einen thorakalen Epiduralkatheter zur idealen schmerztherapeutischen Behandlung empfohlen [38, 43]. In mehreren Studien konnte dadurch ein höherer Grad an Schmerzfreiheit gezeigt werden [43].

1.2.2 Fragestellung und Zielsetzung

Hat die Anlage oder Nicht-Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas bei Rektumresektion aufgrund eines Rektum- oder tiefen Sigmakarzinoms einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht?

Der postoperative paralytische Ileus stellt nach wie vor neben der Anastomoseninsuffizienz ein gravierendes Problem in der postoperativen Phase nach Rektumresektion dar. Die derzeitigen Strategien zur Behandlung des postoperativen paralytischen Ileus sind nicht ausgereift, insbesondere gibt es keine Klarheit über den Stellenwert und die Wirksamkeit der meisten peristaltikstimulierenden Medikamente [43]. Insgesamt ist man aber der Überzeugung, dass nicht die medikamentöse Therapie, sondern überarbeitete chirurgische und anästhesiologische Verfahren den Schlüssel zur Lösung dieses komplexen Problems darstellen [43]. Große Bedeutung erlangen auch Faktoren wie die frühpostoperative Ernährung und Mobilisierung der Patienten im Sinne der „fast-track-surgery“ [43].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, herauszufinden, ob die Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas die Entstehung eines postoperativen paralytischen Ileus begünstigt oder verringern kann. Die mögliche Problematik des postoperativen paralytischen Ileus durch die Ileostomaanlage im Rahmen einer Rektumresektion ist bis heute wissenschaftlich nicht ausreichend untersucht worden.

Sollten sich zudem die Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht als Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus darstellen, könnten eventuell zukünftig bei diesen Patienten früher entsprechende Vermeidungs- und Behandlungsstrategien zur Reduktion des postoperativen paralytischen Ileus durchgeführt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Kriterien zur Auswahl der Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien)

Im Rahmen dieser Studie wurden 101 Patienten, die sich in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Gießen im Zeitraum vom 01.03.2003 bis 30.09.2006 einer elektiven Rektumresektion unterzogen haben, untersucht.

Eingeschlossen wurden dabei alle Rektumresektionen unter Sphinktererhaltung, die aufgrund eines Rektum- oder tiefen Sigmakarzinoms offen-chirurgisch mit primärer Anastomose (Descendorektostomie) durchgeführt wurden. Eine Stratifizierung der Patienten nach Höhe der Anastomose wurde nicht vorgenommen. Alle Arten der eingeschlossenen Rektumresektionen unter Sphinktererhaltung wurden somit gleichwertig behandelt.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die laparoskopisch rektumreseziert wurden, da hierbei das operative Trauma verglichen mit der offen-chirurgischen Operation geringer ist, sodass zu erwarten ist, dass sich seltener ein postoperativer paralytischer Ileus entwickelt. Ebenso wurden vom laparoskopischen zum offen-chirurgischen Verfahren konvertierte Patienten aufgrund anderer Verfahrensweise und somit unterschiedlichen Ausgangsbedingungen ausgeschlossen. Patienten, die nach Rektumresektion einen Blindverschluss im Sinne einer Diskontinuitätsresektion nach Hartmann erhielten, gehören ebenfalls nicht zum Patientenkollektiv, weil hierbei eine andere Stomaart (permanentes/endständiges Kolostoma) angelegt wird. Weiterhin wurden Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz oder Abszess im postoperativen Verlauf ausgeschlossen, weil sie zu einem paralytischen Ileus neigen [73]. Ein postoperativer mechanischer Ileus wurde als Ausschlusskriterium angesehen, da durch einen mechanischen Verschluss des Darmes die Darmmotilität kaum in Gang kommt und der mechanische Ileus letztlich in einen paralytischen Ileus übergehen kann [73]. Patienten mit Voroperationen am Darm und die dadurch möglicherweise entstandenen Verwachsungen (Adhäsionen) sind prädisponiert für die Entwicklung eines mechanischen Ileus und gehören daher auch nicht zum Patientenkollektiv [46]. Ebenso können Peritonealkarzinosen einen mechanischen Ileus verursachen [46]. Patienten mit

multiviszeralen Rektumresektionen oder simultanen Dünndarmsegmentresektionen wurden nicht ins Patientenkollektiv aufgenommen, da die Darmmotilität durch Manipulationen am Dünndarm nachhaltig beeinträchtigt werden kann [43]. Auch eine postoperative, diffuse intraabdominelle Blutung wirkt sich nachteilig auf die Darmmotilität aus und bildet ein Ausschlusskriterium [49]. Zudem wurden Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz (*New York Heart Association (NYHA)* Stadium III und IV) vom Patientenkollektiv dieser Studie ausgeschlossen. Es können bei einer fortgeschrittenen Rechtsherzinsuffizienz durch eine venöse Stauung Durchblutungsstörungen des Intestinums auftreten [85]. Dadurch kann es zu Motilitätsstörungen mit Meteorismus und nachfolgend zur Darmatonie bis hin zum paralytischen Ileus kommen [88]. Außerdem könnten Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz in dieser Studie keine Gruppengleichheit garantieren. Diese sich in deutlich schlechterem Allgemeinzustand befindenden Patienten erhalten eher ein protektives Ileostoma aufgrund einer möglicherweise schlechteren Durchblutungssituation des Darmes und der Gefahr einer schlechteren Anastomosenheilung bzw. Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz. In der Gruppe mit den Ileostomapatienten wären dann vermehrt Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand vertreten, sodass Ileostomapatienten und Nicht-Ileostomapatienten in Bezug auf die zu beantwortende Fragestellung aufgrund von Gruppenungleichheit nicht mehr miteinander verglichen werden könnten. Zu den Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 1.

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Onkologische Rektumresektion unter Sphinktererhaltung • Rektum- oder tiefes Sigmakarzinom • Laparotomie • Primäre Anastomose (Descendorektostomie)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Laparoskopisch durchgeführte Rektumresektion • Rektumresektion mit Konversion vom laparoskopischen zum offen-chirurgischen Verfahren • Rektumresektion nach Hartmann • Anastomoseninsuffizienz oder Abszess postoperativ • Postoperativer mechanischer Ileus • Ausgedehnte intraoperative Adhäsioolyse • Vorliegen einer Peritonealkarzinose • Multiviszerale Rektumresektion • Simultane Dünndarmsegmentresektion • Rektumresektion unter Sphinktererhaltung mit koloanaler Anastomose • Anteriore Rektumsegmentresektion • Postoperative intraabdominelle Blutung • Höhergradige Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III und IV)

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

2.2 Verfahren zur Rekrutierung der Patienten

Die Studie wurde retrospektiv am Universitätsklinikum Gießen in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie durchgeführt. Die 101 untersuchten Patienten wurden im Zeitraum vom 01.03.2003 bis zum 30.09.2006 operiert. Alle Patienten sind aufgrund eines Rektum- oder tiefen Sigmakarzinoms offen-chirurgisch unter Sphinktererhaltung rektumreseziert worden und erhielten eine primäre Anastomose (Descendorektostomie). Bei einem Teil der Patienten wurde ein protektives Ileostoma angelegt. Die Patienten wurden anhand einer in der chirurgischen Abteilung existierenden, prospektiv geführten Datenbank (siehe Tabelle 2 bezüglich der Operationscodes) und die Patientendaten anhand der elektronischen und analogen Patientenakte retrospektiv ermittelt.

ICPM	Art der Rektumresektion
5-484.31	Rektumresektion unter Sphinktererhaltung: Anteriore Resektion: Offen chirurgisch mit Anastomose
5-484.41	Rektumresektion unter Sphinktererhaltung: Hohe anteriore Resektion: Offen chirurgisch mit Anastomose
5-484.51	Rektumresektion unter Sphinktererhaltung: Tiefe anteriore Resektion: Offen chirurgisch mit Anastomose

Tabelle 2: Operationscodes

Es wurden in anonymisierter Form die Variablen „Geschlecht“, „Alter“, „BMI“, „Ileostomaanlage“, „Periduralanästhesie“, „Neostigmingabe“, „Reintervention“, „Neo-adjuvante Radiochemotherapie“, „Diabetes mellitus“ und „Adipositas“ retrospektiv erfasst.

2.3 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Studie, da auf bereits vorhandene Daten in Krankenakten zurückgegriffen wurde. Gegenstand der

Untersuchung war das innerhalb von 10 Tagen postoperativ beobachtete Auftreten eines paralytischen Ileus.

Die Entscheidung über die Anlage eines protektiven Ileostomas ist bei jedem Patienten individuell durch den Chirurgen, oft auch erst intraoperativ, getroffen worden. Es wurden in dieser Studie nun zwei Gruppen bzgl. des Auftretens eines postoperativen paralytischen Ileus miteinander verglichen: Rektumresektionen mit Anlage eines protektiven Ileostomas und Rektumresektionen ohne Anlage eines protektiven Ileostomas unter Berücksichtigung der o.g. Variablen.

2.4 Beobachtete Merkmale (Variablen)

2.4.1 Neostigmin

Der Cholinesteraseinhibitor Neostigmin wird häufig in der Therapie des postoperativen paralytischen Ileus eingesetzt [104]. Er führt über eine Erhöhung der Acetylcholin-konzentration an den Darmmuskelzellen zu einer gesteigerten intestinalen Motilität, insbesondere im Kolon [104]. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie führte die Gabe von Neostigmin bei 79 % der Patienten mit paralytischem Ileus gegenüber 0 % in der Placebogruppe zum Stuhlgang [94].

Neostigmin ist das wirksamste Prokinetikum und wird bei der Behandlung des postoperativen paralytischen Ileus sowohl als Einzelmedikament als auch in Kombinationsstrategien eingesetzt [72].

In dieser Studie wurde der postoperative paralytische Ileus durch die Gabe von Neostigmin, die innerhalb der ersten zehn Tage postoperativ beobachtet wurde, definiert.

2.4.2 Periduralanästhesie/-analgesie

Für eine schnelle postoperative Rekonvaleszenz und eine hohe Patientenzufriedenheit ist eine adäquate Schmerztherapie eine der wesentlichen Voraussetzungen [33]. Nur durch eine annähernde Schmerzfreiheit nach abdominalchirurgischen Eingriffen ist eine

frühe postoperative Mobilisation möglich [33]. Mittels einer thorakalen Periduralanalgesie kann bei Kolonresektionen eine fast vollständige Schmerzfreiheit durch die kombinierte Gabe eines Lokalanästhetikums und eines Opioids in den Periduralraum erzielt werden [33]. Darüber hinaus hat dieses Verfahren einen positiven Einfluss auf die postoperative Funktion des Magen-Darm-Traktes [33].

Die Dauer und Höhe der Periduralanästhesie (PDA) sowie die Menge an gegebener Schmerzmedikation spielen in dieser Studie allerdings keine Rolle.

2.4.3 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie sind das Zytostatikum *5-Fluorouracil* (5-FU) sowie die Radiatio des kleinen Beckens mit 45-50,4 Gray (Gy) Gesamtdosis etabliert [52].

Es ist denkbar, dass die Darmtätigkeit aufgrund von Gewebeveränderungen durch die präoperative Bestrahlung und Chemotherapie postoperativ gestört sein kann und die postoperative Darmatonie verstärkt in Erscheinung tritt bzw. in einen postoperativen paralytischen Ileus übergehen kann.

In dieser Studie wurde evaluiert, ob die Ileostomaanlage unter Berücksichtigung der neoadjuvanten Radiochemotherapie einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens eines postoperativen paralytischen Ileus hat.

Häufig bekommen die neoadjuvant vorbehandelten Patienten ein protektives Ileostoma angelegt [39], weil eine ausreichende Durchblutung der Darmenden und Spannungsfreiheit der Naht bei neoadjuvant bestrahltem Darm intraoperativ oft schwierig abzuschätzen ist [41], sodass in diesem Punkt von vornherein eine Gruppenungleichheit vorlag. Somit hatte die neoadjuvante Radiochemotherapie bereits einen Einfluss auf die Ileostomaanlage. Dies musste bei der Fragestellung berücksichtigt werden. Die Auswertung erfolgte dann unter Berücksichtigung dieser Störvariablen „Neoadjuvante Radiochemotherapie“.

2.4.4 Adipositas

Als Parameter für den Ernährungszustand der Patienten wurde der BMI in Kilogramm/(Körpergröße in Meter)² genutzt [24]. Als Normalgewicht gilt der Bereich von 18,5-24,9 kg/m², Übergewicht gilt im Bereich von 25,0-29,9 kg/m², ab 30,0 kg/m² spricht man von Adipositas [24].

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Ileostomaanlage unter Berücksichtigung der Variablen „Adipositas“ bzw. des „BMI“ einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens eines postoperativen paralytischen Ileus hat, da bei adipösen Patienten öfter postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen oder Thrombosen auftreten können [91, 102].

2.4.5 Diabetes mellitus

Durch die diabetesspezifische Mikroangiopathie kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen, die besonders häufig zu diabetischer Retino-, Nephro- und Neuropathie führen [54]. Die diabetische Neuropathie manifestiert sich auch im somatischen und/oder autonomen Teil des peripheren Nervensystems [54]. Die autonome diabetische Neuropathie zeigt sich durch mannigfaltige Funktionsstörungen mit bevorzugter Beteiligung des kardiovaskulären Systems sowie des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts [108]. Im Gastrointestinaltrakt kann es dabei zu diabetischer Gastroparese, Störungen der Ösophagusmotilität, diabetischer Diarrhö, Obstipation bei Kolonbeteiligung und anorektaler Dysfunktion kommen [108]. Insgesamt leiden 20-25 % der Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus an chronischer Obstipation [22, 89].

Es wurde in dieser Studie geprüft, ob die Ileostomaanlage unter Berücksichtigung der Variablen „Diabetes mellitus“ einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens eines postoperativen paralytischen Ileus hat. Die Diagnose „Diabetes mellitus“ allein stellt keinen Grund für die Anlage eines protektiven Ileostomas dar. Nur in Kombination mit schweren Allgemeinerkrankungen wie Durchblutungsstörungen bei höhergradiger Herzinsuffizienz würde man sich für ein protektives Ileostoma entscheiden. Da diese Patienten jedoch nicht eingeschlossen wurden, war in dieser Studie die Anlage eines protektiven Ileostomas allein aufgrund eines Diabetes mellitus ausgeschlossen.

2.4.6 Alter und Geschlecht

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit evaluiert, ob die Ileostomaanlage unter Berücksichtigung der Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens eines postoperativen paralytischen Ileus hat.

2.5 Hauptzielparameter

Der Hauptzielparameter in dieser Studie war das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten eines „Postoperativen paralytischen Ileus“, der durch die Gabe von Neostigmin definiert wurde.

Die physiologische postoperative Darmatonie dauert meist etwa 3 Tage und endet mit dem ersten Stuhlgang [69]. Sie kann jedoch bei Operationen im Retroperitoneum oder kleinen Becken bis zu 6 Tagen andauern und wird dann als verlängerte postoperative Darmatonie bezeichnet [69]. Ein besonders schwieriges diagnostisches Problem stellt die Unterscheidung zwischen postoperativer physiologischer Darmatonie und frühem postoperativem paralytischem Ileus dar [69]. Jede verlängerte postoperative Darmatonie mit Zunahme der Symptome einer Darmpassagestörung muss an das Auftreten eines frühen postoperativen paralytischen Ileus denken lassen [69]. Klagt der Patient über zunehmende gastrointestinale Beschwerden bzw. kommt die Darmtätigkeit nach ca. 3-4 Tagen nicht von alleine wieder in Gang, wird in der Regel Neostigmin gegeben, um die Peristaltik zu fördern und die Atonie zu beenden.

2.6 Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs

Für die Auswertung der Daten wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Patienten mit onkologischer Rektumresektion und Anlage eines Ileostomas
2. Patienten mit onkologischer Rektumresektion ohne Anlage eines Ileostomas

2.7 Mögliche Störgrößen und Maßnahmen zur Kontrolle der Störgrößen in der Durchführung und Auswertung

Hier wurde vor allem die Zuordnung der Patienten in die Gruppen und die Strukturgleichheit der Gruppen evaluiert.

Bei den Patienten dieser retrospektiven Studie gab es keine zufällige Gruppenzuordnung (Randomisierung). Die Entscheidung zur Anlage eines protektiven Ileostomas wurde bei jedem Patienten individuell getroffen. In diesem Punkt lag somit keine Strukturgleichheit der Gruppen vor.

Patienten mit Herzinsuffizienz III. und IV. Grades wurden aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen. Diese „schwerkranken“ Patienten hätten aufgrund der nicht optimalen Durchblutungssituation des Darmes in der Regel ein protektives Ileostoma erhalten. Die höhergradige Herzinsuffizienz stellt einen Risikofaktor bezüglich der Entwicklung eines postoperativen paralytischen Ileus dar, sodass keine Strukturgleichheit der Gruppen mehr vorhanden gewesen wäre, weil sich in der Gruppe „mit Ileostomaanlage“ die Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz befunden hätten und diese Gruppe dann automatisch ein Risiko bezüglich der Entwicklung eines postoperativen paralytischen Ileus dargestellt hätte.

Die Gleichheit der Ausgangsbedingungen in den zwei Gruppen, die man als Strukturgleichheit bezeichnet, bezog sich in dieser Studie auf die Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, Geschlecht und Alter. Es sollte eine möglichst hohe Strukturgleichheit in den Gruppen hinsichtlich in Frage kommender Risikofaktoren erzielt werden, damit ein eventuell bei der Auswertung der Ergebnisse festzustellender Unterschied zwischen den Gruppen tatsächlich auf die zu prüfende Therapie zurückgeführt werden kann.

2.8 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch die Arbeitsgruppe „Medizinische Statistik“ des Instituts für Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen mit Hilfe des Programmpakets *Statistical Analysis System (SAS)* V9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Deskriptive Auswertung:

Die deskriptive Auswertung erfolgte getrennt für die beiden Gruppen „mit Ileostomaanlage“ und „ohne Ileostomaanlage“. Da von Normalverteilung nicht ausgegangen werden konnte, wurden für die stetigen Parameter der Stichprobenumfang, das Minimum und Maximum, das 1. und 3. Quartil und der Median angegeben.

Für diskrete kategoriale Variablen wurden der Stichprobenumfang und die absolute und relative Häufigkeit der einzelnen Kategorien bezogen auf den Stichprobenumfang in der jeweiligen Gruppe angegeben.

Inferenzstatistische Auswertung:

Die Analyse der beobachteten Daten erfolgte im explorativen Sinn. Als Ziel dieser Untersuchung sollte der Einfluss der Anlage bzw. Nicht-Anlage eines protektiven doppeläufigen Ileostomas bei onkologischer Rektumresektion auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht evaluiert werden.

Die Nullhypothese lautete:

Die Anlage oder Nicht-Anlage eines protektiven doppeläufigen Ileostomas bei onkologischer Rektumresektion hat keinen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht.

Die Alternativhypothese lautete:

Die Anlage oder Nicht-Anlage eines protektiven doppeläufigen Ileostomas bei onkologischer Rektumresektion hat einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht.

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs der möglichen Einflussfaktoren mit der abhängigen Variablen bzw. der Einflussfaktoren untereinander wurde für diskrete Variablen der *Fisher's Exact Test* durchgeführt. Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen einer diskreten und einer stetigen Variablen wurde letztere am Median

dichotomisiert und dann der *Wilcoxon-Test* durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen zwei stetigen Variablen wurde mit Hilfe der *Spearman-Rangkorrelation* überprüft.

Zur Überprüfung des möglichen Einflusses der Anlage eines protektiven Ileostomas auf das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der ermittelten möglichen Einflussfaktoren wurde das Verfahren der *logistischen Regression* angewandt.

2.9 Stichprobenumfang

Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie sind medizinisch begründet. Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Arbeit handelt und alle Patienten onkologisch rektumreseziert worden sind, gab es dementsprechend auch keine Studienabbrecher (sog. drop-outs). Die insgesamt 101 Patienten wurden vom Operationstag bis zum 10. postoperativen Tag auf das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus beobachtet.

2.10 Datenmanagement

Die zur Auswertung vorgesehenen Daten wurden wie folgt kodiert:

Geschlecht	0 = männlich, 1 = weiblich
Alter	angegeben in Jahren
Ileostoma	1 = ja, 0 = nein
PDA \triangleq PDK	1 = ja, 0 = nein
Neostigmin	1 = ja, 0 = nein
Reintervention	1 = ja, 0 = nein
Neoadjuvante Therapie	1 = ja, 0 = nein
Diabetes mellitus	1 = ja, 0 = nein
Adipositas	1 = ja, 0 = nein
BMI	angegeben in kg/m ²

Tabelle 3: Datenkodierung

2.11 Datenschutz

Die Anonymisierung der Daten ist bei dieser Studie garantiert. Durch Veränderung personenbezogener Daten wie Name und Geburtsdatum im Rahmen der Datenerhebung können die vorliegenden Daten nicht mehr einer bestimmten Person zugeordnet werden. Die Patientennamen wurden dabei jeweils in Nummern von 1 bis 101 eingetauscht und das Alter in Jahren angegeben.

Die Originalunterlagen befinden sich im Archiv der Chirurgie und waren auch nur dort zur Einsicht vorgesehen.

Es liegt für diese Studie das positive Votum der Ethikkommission Gießen vor (AZ131/14).

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In diese Studie wurden vom 01.03.2003 bis zum 30.09.2006 101 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten erhielten aufgrund eines Rektum- oder tiefen Sigmakarzinoms eine offen-chirurgische Rektumresektion unter Sphinktererhaltung mit primärer Anastomose (Descendorektostomie). Bei 62 (61,39 %) Patienten wurde zudem ein protektives Ileostoma angelegt, 39 (38,61 %) Patienten erhielten kein protektives Ileostoma. Unter den Patienten befanden sich 62 (61,39 %) Männer und 39 (38,61 %) Frauen. Es erhielten 52 (51,49 %) Patienten eine Periduralanästhesie vor der Operation. Unter den Patienten befanden sich 15 (14,85 %) Diabetiker. 13 (12,87 %) Patienten hatten eine Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²). Eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten 20 (19,80 %) Patienten und ein postoperativer paralytischer Ileus trat bei 14 (13,86 %) Patienten auf. 1 (0,99 %) Patient erhielt eine chirurgische Reintervention aufgrund einer akuten Peritonitis nach Dünndarmperforation bei postoperativem paralytischem Ileus. Zur Parameterverteilung siehe Abbildung 1.

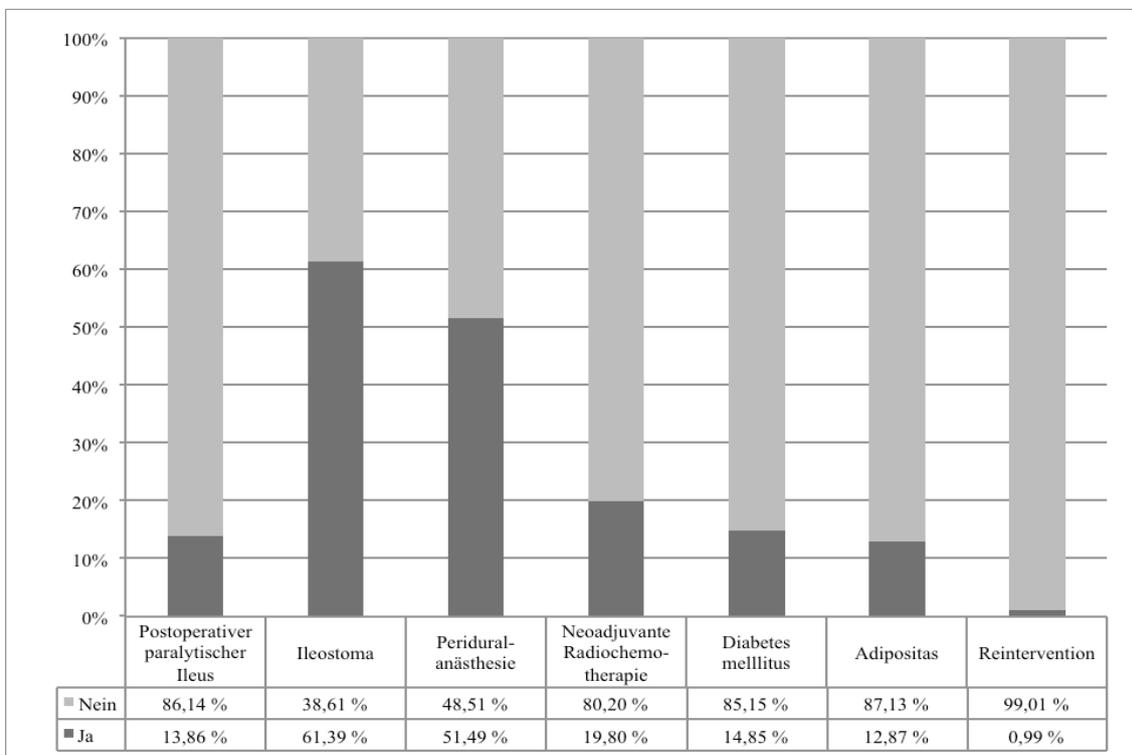


Abbildung 1: Parameterverteilung

3.2 Deskriptive Auswertung der Variablen getrennt nach Ileostomaanlage und Überprüfung der Strukturgleichheit

62 Patienten erhielten eine Ileostomaanlage und 39 Patienten nicht.

3.2.1 Geschlecht

Ileostomaanlage	Geschlecht				Summe
	männlich		weiblich		
	n	%	n	%	N
nein	25	64.10	14	35.90	39
ja	37	59.68	25	40.32	62
alle Patienten	62		39		101

Tabelle 4: Verteilung des Geschlechts der Patienten

In der Gruppe der Patienten ohne Ileostomaanlage waren 64,10 % männlichen Geschlechts, in der Gruppe der Patienten mit Ileostomaanlage waren es 59,68 %. Es fand sich kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Verteilung des Geschlechts ($p = 0,68$).

3.2.2 Periduralanästhesie

Ileostomaanlage	Periduralanästhesie				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	19	48.72	20	51.28	39
ja	30	48.39	32	51.61	62
alle Patienten	49		52		101

Tabelle 5: Verteilung der Verabreichung einer Periduralanästhesie

In der Gruppe der Patienten ohne Ileostomaanlage erhielten 51,28 % eine Periduralanästhesie, in der Gruppe der Patienten mit Ileostomaanlage waren es 51,61 %. Es fand

sich kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeit der Verabreichung einer Periduralanästhesie ($p = 1,00$).

3.2.3 Chirurgische Reintervention

Es wurde nur bei einem der 101 Patienten eine chirurgische Reintervention durchgeführt. Dieser Patient gehörte zu der Gruppe der Patienten mit Ileostomaanlage. In diesem Fall führte eine Dünndarmperforation bei postoperativem paralytischem Ileus zu einer akuten Peritonitis. Da sich bei dem Patienten vor der chirurgischen Reintervention ein postoperativer paralytischer Ileus entwickelt hatte, wurde er bei der statistischen Auswertung zu der Gruppe der Patienten mit postoperativem paralytischem Ileus gerechnet.

3.2.4 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Ileostomaanlage	Neoadjuvante Radiochemotherapie				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	38	97.44	1	2.56	39
ja	43	69.35	19	30.65	62
alle Patienten	81		20		101

Tabelle 6: Verteilung der neoadjuvanten Radiochemotherapie

In der Gruppe der Patienten ohne Ileostomaanlage erhielten 2,56 % und in der Gruppe der Patienten mit Ileostomaanlage 30,65 % der Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie, was einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen entsprach ($p < 0,001$). Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie bekommen haben, erhielten somit häufiger eine Ileostomaanlage. Daher konnten die Effekte dieser beiden Parameter nicht voneinander getrennt werden, sodass die Variable nicht in die logistische Regression aufgenommen wurde.

3.2.5 Diabetes mellitus

Ileostomaanlage	Diabetes mellitus				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	32	82.05	7	17.95	39
ja	54	87.10	8	12.90	62
alle Patienten	86		15		101

Tabelle 7: Verteilung des Diabetes mellitus

In der Gruppe der Patienten ohne Ileostomaanlage hatten 17,95 % einen Diabetes mellitus, in der Gruppe der Patienten mit Ileostomaanlage waren es 12,90 %. Es fand sich kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Verteilung des Diabetes mellitus ($p = 0,57$).

3.2.6 Adipositas

Ileostomaanlage	Adipositas				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	32	82.05	7	17.95	39
ja	56	90.32	6	9.68	62
alle Patienten	88		13		101

Tabelle 8: Verteilung der Adipositas

In der Gruppe der Patienten ohne Ileostomaanlage hatten 17,95 % eine Adipositas, in der Gruppe der Patienten mit Ileostomaanlage waren es 9,68 %. Es fand sich kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Verteilung der Adipositas ($p = 0,24$).

3.2.7 Alter

Bei den 62 Patienten mit Ileostomaanlage lag der Median bei 63,00 (39,00-85,00) Jahren. Das 1. Quartil lag bei 55,00 Jahren und das 3. Quartil bei 74,00 Jahren. Bei den 39 Patienten ohne Ileostomaanlage lag der Median bei 64,00 (35,00-85,00) Jahren. Das 1. Quartil lag bei 53,00 Jahren und das 3. Quartil bei 73,00 Jahren. In diesem Patientengut konnte kein Hinweis auf eine unterschiedliche Verteilung des Alters in den beiden Gruppen gefunden werden ($p = 0,83$).

3.2.8 Body-Mass-Index

Bei den 62 Patienten mit Ileostomaanlage lag der Median bei einem BMI von 25,09 (18,75-32,85) kg/m^2 . Das 1. Quartil lag bei 23,53 kg/m^2 und das 3. Quartil bei 27,61 kg/m^2 . Bei den 39 Patienten ohne Ileostomaanlage lag der Median bei 26,42 (17,01-37,20) kg/m^2 . Das 1. Quartil lag bei 23,50 kg/m^2 und das 3. Quartil bei 28,34 kg/m^2 . In diesem Patientengut konnte kein Hinweis auf eine unterschiedliche Verteilung des BMI in den beiden Gruppen gefunden werden ($p = 0,40$).

3.3 Überprüfung des univariaten Zusammenhangs der möglichen Einflussgrößen mit der Zielgröße „Postoperativer paralytischer Ileus“ (= postoperative Neostigmingabe)

3.3.1 Ileostomaanlage

Ileostomaanlage	Neostigmingabe				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	37	94.87	2	5.13	39
ja	50	80.65	12	19.35	62
alle Patienten	87		14		101

Tabelle 9: Univariater Zusammenhang der Variablen „Ileostomaanlage“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“

In der Gruppe der Patienten mit Ileostomaanlage trat ein postoperativer paralytischer Ileus mit 19,35 % tendenziell häufiger ($p = 0,07$) auf als in der Gruppe der Patienten ohne Ileostomaanlage mit 5,13 %.

3.3.2 Geschlecht

Geschlecht	Neostigmingabe				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
männlich	50	80.65	12	19.35	62
weiblich	37	94.87	2	5.13	39
alle Patienten	87		14		101

Tabelle 10: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“

In der Gruppe der männlichen Patienten trat ein postoperativer paralytischer Ileus mit 19,35 % tendenziell häufiger ($p = 0,07$) auf als in der Gruppe der weiblichen Patienten mit 5,13 %.

3.3.3 Periduralanästhesie

Periduralanästhesie	Neostigmingabe				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	43	87.76	6	12.24	49
ja	44	84.62	8	15.38	52
alle Patienten	87		14		101

Tabelle 11: Univariater Zusammenhang der Variablen „Periduralanästhesie“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“

Bei 15,38 % der Patienten mit Periduralanästhesie und 12,24 % der Patienten ohne Periduralanästhesie trat ein postoperativer paralytischer Ileus auf ($p = 0,78$).

3.3.4 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Neoadjuvante Radiochemotherapie	Neostigmingabe				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	70	86.42	11	13.58	81
ja	17	85.00	3	15.00	20
alle Patienten	87		14		101

Tabelle 12: Univariater Zusammenhang der Variablen „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“

Bei 15,00 % der Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und 13,58 % der Patienten ohne neoadjuvante Radiochemotherapie trat ein postoperativer paralytischer Ileus auf ($p = 1,00$).

3.3.5 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus	Neostigmingabe				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	74	86.05	12	13.95	86
ja	13	86.67	2	13.33	15
alle Patienten	87		14		101

Tabelle 13: Univariater Zusammenhang der Variablen „Diabetes mellitus“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“

Bei 13,33 % der Patienten mit Diabetes mellitus und 13,95 % der Patienten ohne Diabetes mellitus trat ein postoperativer paralytischer Ileus auf ($p = 1,00$).

3.3.6 Adipositas

Adipositas	Neostigmingabe				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	76	86.36	12	13.64	88
ja	11	84.62	2	15.38	13
alle Patienten	87		14		101

Tabelle 14: Univariater Zusammenhang der Variablen „Adipositas“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“

Bei 15,38 % der Patienten mit Adipositas und 13,64 % der Patienten ohne Adipositas trat ein postoperativer paralytischer Ileus auf ($p = 1,00$).

3.3.7 Alter

	Neostigmingabe	N	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	Mittelwert
Alter	nein	87	35.00	54.00	63.00	75.00	85.00	63.97
Alter	ja	14	48.00	55.00	62.50	66.00	71.00	60.64

Tabelle 15: Univariater Zusammenhang der Variablen „Alter“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“

Bei den 14 Patienten mit postoperativem paralytischem Ileus lag der Median bei 62,50 (48,00-71,00) Jahren und bei den 87 Patienten ohne postoperativen paralytischen Ileus lag der Median bei 63,00 (35,00-85,00) Jahren ($p = 0,33$).

3.3.8 Body-Mass-Index

	Neostigmingabe	N	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	Mittelwert
BMI	nein	87	17.01	23.32	25.68	28.09	37.20	25.73
BMI	ja	14	22.28	24.22	25.41	27.48	30.86	26.02

Tabelle 16: Univariater Zusammenhang der Variablen „BMI“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“

Bei den 14 Patienten mit postoperativem paralytischem Ileus lag der Median bei einem BMI von 25,41 (22,28-30,86) kg/m² und bei den 87 Patienten ohne postoperativen paralytischen Ileus lag der Median bei einem BMI von 25,68 (17,01-37,20) kg/m² (p = 0,82).

3.4 Überprüfung des univariaten Zusammenhangs der möglichen Einflussgrößen untereinander

3.4.1 Geschlecht und Periduralanästhesie

Geschlecht	Periduralanästhesie				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
männlich	31	50.00	31	50.00	62
weiblich	18	46.15	21	53.85	39
alle Patienten	49		52		101

Tabelle 17: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Periduralanästhesie“

In der Gruppe mit männlichem Geschlecht erhielten 50,00 % und in der Gruppe mit weiblichem Geschlecht 53,85 % der Patienten eine Periduralanästhesie (p = 0,84).

3.4.2 Geschlecht und Neoadjuvante Radiochemotherapie

Geschlecht	Neoadjuvante Radiochemotherapie				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	
männlich	53	85.48	9	14.52	62
weiblich	28	71.79	11	28.21	39
alle Patienten	81		20		101

Tabelle 18: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Neoadjuvante Radiochemotherapie“

In der Gruppe mit männlichem Geschlecht erhielten 14,52 % und in der Gruppe mit weiblichem Geschlecht 28,21 % der Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie ($p = 0,12$).

3.4.3 Geschlecht und Diabetes mellitus

Geschlecht	Diabetes mellitus				Summe
	nein		Ja		
	n	%	n	%	
männlich	55	88.71	7	11.29	62
weiblich	31	79.49	8	20.51	39
alle Patienten	86		15		101

Tabelle 19: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Diabetes mellitus“

In der Gruppe mit männlichem Geschlecht hatten 11,29 % und in der Gruppe mit weiblichem Geschlecht 20,51 % der Patienten einen Diabetes mellitus ($p = 0,25$).

3.4.4 Geschlecht und Adipositas

Geschlecht	Adipositas				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	
männlich	53	85.48	9	14.52	62
weiblich	35	89.74	4	10.26	39
alle Patienten	88		13		101

Tabelle 20: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Adipositas“

In der Gruppe mit männlichem Geschlecht hatten 14,52 % und in der Gruppe mit weiblichem Geschlecht 10,26 % der Patienten eine Adipositas ($p = 0,76$).

3.4.5 Periduralanästhesie und Neoadjuvante Radiochemotherapie

Periduralanästhesie	Neoadjuvante Radiochemotherapie				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	
nein	39	79.59	10	20.41	49
ja	42	80.77	10	19.23	52
alle Patienten	81		20		101

Tabelle 21: Univariater Zusammenhang der Variablen „Periduralanästhesie“ und „Neoadjuvante Radiochemotherapie“

Es erhielten 20,41 % der Patienten ohne Periduralanästhesie und 19,23 % der Patienten mit Periduralanästhesie eine neoadjuvante Radiochemotherapie ($p = 1,00$).

3.4.6 Periduralanästhesie und Diabetes mellitus

Periduralanästhesie	Diabetes mellitus				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	40	81.63	9	18.37	49
ja	46	88.46	6	11.54	52
alle Patienten	86		15		101

Tabelle 22: Univariater Zusammenhang der Variablen „Periduralanästhesie“ und „Diabetes mellitus“

Es hatten 18,37 % der Patienten ohne Periduralanästhesie und 11,54 % der Patienten mit Periduralanästhesie einen Diabetes mellitus ($p = 0,41$).

3.4.7 Periduralanästhesie und Adipositas

Periduralanästhesie	Adipositas				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	41	83.67	8	16.33	49
ja	47	90.38	5	9.62	52
alle Patienten	88		13		101

Tabelle 23: Univariater Zusammenhang der Variablen „Periduralanästhesie“ und „Adipositas“

Bei 16,33 % der Patienten ohne Periduralanästhesie und 9,62 % der Patienten mit Periduralanästhesie lag eine Adipositas vor ($p = 0,38$).

3.4.8 Neoadjuvante Radiochemotherapie und Diabetes mellitus

Neoadjuvante Radiochemotherapie	Diabetes mellitus				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	70	86.42	11	13.58	81
ja	16	80.00	4	20.00	20
alle Patienten	86		15		101

Tabelle 24: Univariater Zusammenhang der Variablen „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ und „Diabetes mellitus“

Es hatten 13,58 % der Patienten ohne neoadjuvante Radiochemotherapie und 20,00 % der Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie einen Diabetes mellitus ($p = 0,49$).

3.4.9 Neoadjuvante Radiochemotherapie und Adipositas

Neoadjuvante Radiochemotherapie	Adipositas				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	68	83.95	13	16.05	81
ja	20	100	0	0	20
alle Patienten	88		13		101

Tabelle 25: Univariater Zusammenhang der Variablen „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ und „Adipositas“

In der Gruppe der Patienten ohne neoadjuvante Radiochemotherapie lag bei 16,05 % eine Adipositas vor. In der Gruppe der Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie hatte kein Patient eine Adipositas ($p = 0,07$).

3.4.10 Diabetes mellitus und Adipositas

Diabetes mellitus	Adipositas				Summe
	nein		ja		
	n	%	n	%	N
nein	76	88,37	10	11,63	86
ja	12	80,00	3	20,00	15
alle Patienten	88		13		101

Tabelle 26: Univariater Zusammenhang der Variablen „Diabetes mellitus“ und „Adipositas“

Bei 11,63 % der Patienten ohne Diabetes mellitus und 20,00 % der Patienten mit Diabetes mellitus lag eine Adipositas vor ($p = 0,40$).

3.4.11 Alter und mögliche Einflussgrößen

	p-Wert
Alter und Geschlecht	0,65
Alter und Periduralanästhesie	0,03
Alter und Neoadjuvante Radiochemotherapie	0,19
Alter und Diabetes mellitus	0,02
Alter und Adipositas	0,59

Tabelle 27: Univariater Zusammenhang der Variablen „Alter“ und der möglichen Einflussgrößen

Es bestand zwischen der Variablen „Alter“ und den Variablen „Periduralanästhesie“ ($p = 0,03$) und „Diabetes mellitus“ ($p = 0,02$) ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.4.12 Body-Mass-Index und mögliche Einflussgrößen

	p-Wert
BMI und Geschlecht	0,19
BMI und Periduralanästhesie	0,11
BMI und Neoadjuvante Radiochemotherapie	0,20
BMI und Diabetes mellitus	0,07

Tabelle 28: Univariater Zusammenhang der Variablen „BMI“ und der möglichen Einflussgrößen

Es bestand zwischen der Variablen „BMI“ und den möglichen Einflussgrößen kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.4.13 Alter und Body-Mass-Index

Es bestand zwischen den Variablen „Alter“ und „BMI“ kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,16$).

3.5 Logistische Regression

Die beiden Variablen „Ileostomaanlage“ und „Geschlecht“ konnten bei der Überprüfung des univariaten Zusammenhangs mit der Zielgröße „Postoperativer paralytischer Ileus“ einen Hinweis darauf liefern, dass sie einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus haben. Bei der Überprüfung des univariaten Zusammenhangs der beiden Variablen „Ileostomaanlage“ und „Geschlecht“ jeweils mit den weiteren möglichen Einflussgrößen ergaben sich keine Hinweise auf Zusammenhänge.

Die Variable „Geschlecht“ wurde daraufhin als potentieller *Confounder* (Störvariable) neben der Variablen „Ileostomaanlage“ in das logistische Regressionsmodell aufgenommen. Das Geschlecht konnte bereits in mehreren Studien als Einflussfaktor für das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus nach kolorektaler Resektion

dargestellt werden [16, 65, 97, 105]. Aufgrund dieser Erkenntnis und der fehlenden Randomisierung, die *Confounder* durch eine gleichmäßige Verteilung auf die zu vergleichenden Gruppen ausschließen kann, wurde die Analyse bezüglich des potentiellen *Confounders* „Geschlecht“ adjustiert, um eine verzerrte Schätzung des Effekts der Ileostomaanlage auf den postoperativen paralytischen Ileus zu vermeiden. Der Einfluss des Geschlechts wurde somit aus dem Einfluss der Ileostomaanlage auf den postoperativen paralytischen Ileus herausgerechnet.

Mit Hilfe der logistischen Regression konnte unter Berücksichtigung des potentiellen *Confounders* „Geschlecht“ ein Hinweis gefunden werden, dass die Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus hat ($p = 0,047$). Das Odds Ratio (OR) betrug 4,96 mit einem 95 %-Konfidenzintervall (CI) von 1,02 bis 24,03, d.h. mit einer 4,96 Mal höheren Wahrscheinlichkeit entwickelten Patienten nach Anlage eines protektiven doppel-läufigen Ileostomas im Rahmen einer Rektumresektion einen postoperativen paralytischen Ileus und mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % lag der „wahre“ Wert im Bereich von 1,02 bis 24,03.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie sollte herausgearbeitet werden, ob die Anlage oder Nicht-Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas während einer Rektumresektion aufgrund eines Rektum- oder tiefen Sigmakarzinoms einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht hat.

Es wurden insgesamt 101 Patienten untersucht. Das Patientenkollektiv wurde dazu in eine Gruppe von Patienten mit Ileostomaanlage (61,39 %) und eine Gruppe von Patienten ohne Ileostomaanlage (38,61 %) unterteilt.

Bei der Überprüfung der Strukturgleichheit konnten die beiden Gruppen „mit Ileostomaanlage“ und „ohne Ileostomaanlage“ bezüglich der möglichen Einflussgrößen Geschlecht, Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas/BMI und Alter als strukturgleich angesehen werden.

Eine aussagekräftige Auswertung der Variablen „Reintervention“ und „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ bezüglich der Verteilung in den beiden Gruppen „mit Ileostomaanlage“ und „ohne Ileostomaanlage“ war aufgrund der zu geringen Fallzahlen sowie dem häufig kombinierten Auftreten von neoadjuvanter Radiochemotherapie und Ileostomaanlage nicht durchführbar.

Bei der Überprüfung des univariaten Zusammenhangs der möglichen Einflussgrößen mit der Zielgröße „Postoperativer paralytischer Ileus“ konnte für die Ileostomaanlage ($p = 0,07$) und das Geschlecht ($p = 0,07$) ein Hinweis auf einen (tendenziellen) Zusammenhang gefunden werden. Beide Variablen wurden in die Auswertung mit Hilfe der logistischen Regression aufgenommen. Die Variable „Geschlecht“ wurde dabei als potentieller *Confounder* berücksichtigt, um eine verzerrte Schätzung des Effekts der Ileostomaanlage auf den postoperativen paralytischen Ileus zu vermeiden.

Bei der Prüfung des univariaten Zusammenhangs der möglichen Einflussgrößen untereinander zeigten die Variablen „Ileostomaanlage“ und „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ einen deutlichen Zusammenhang ($p < 0,001$). Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie erhalten häufig eine Ileostomaanlage im Rahmen der Operation [39]. Dass gehäuft Patienten bei der Kombination Ileostomaanlage und neoadjuvanter Radiochemotherapie einen postoperativen paralytischen Ileus entwickelten, konnte durch die Überprüfung des univariaten Zusammenhangs der Variablen „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ mit der Zielgröße „Postoperativer paralytischer Ileus“ nicht bestätigt werden ($p = 1,00$). Die neoadjuvante Radiochemotherapie hatte demnach in dieser Kohorte keinen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus. Der Effekt der neoadjuvanten Radiochemotherapie konnte somit in Kombination mit der Ileostomaanlage bezüglich der Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus vernachlässigt werden.

Bei der berechneten Wahrscheinlichkeit auf einen möglichen Zusammenhang der beiden Variablen „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ und „Adipositas“ ($p = 0,07$) zeigte sich, dass keiner der Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten (insgesamt 20 Patienten), zum Zeitpunkt der Rektumresektion eine Adipositas aufwies. Dieses Ergebnis kann durch eine Gewichtsabnahme ursprünglich adipöser Patienten im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie erklärt werden [56] und ist vernachlässigbar.

Die beiden Variablen „Periduralanästhesie“ und „Alter“ zeigten aufgrund der Berechnung der Wahrscheinlichkeit mit Hilfe des Wilcoxon-Tests untereinander einen Zusammenhang ($p = 0,03$). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Periduralanästhesie betrug 61,2 Jahre, das Durchschnittsalter der Patienten ohne Periduralanästhesie betrug 66,0 Jahre. Das höhere Durchschnittsalter der Patienten ohne Periduralanästhesie kann mit der Zunahme von Kontraindikationen für eine Periduralanästhesie mit zunehmendem Alter aufgrund einer wachsenden Zahl von Begleiterkrankungen zusammenhängen [25]. Da sich in der Gruppe der Patienten mit und ohne Ileostomaanlage kein Unterschied in der Altersverteilung ($p = 0,83$) und der Verabreichung bzw. Nicht-Verabreichung einer Periduralanästhesie ($p = 1,00$) fand, konnte dieser Zusammenhang vernachlässigt werden.

Die beiden Variablen „Diabetes mellitus“ und „Alter“ zeigten ebenfalls aufgrund der Berechnung der Wahrscheinlichkeit mit Hilfe des Wilcoxon-Tests untereinander einen Zusammenhang ($p = 0,02$). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Diabetes mellitus

betrug 69,5 Jahre, das Durchschnittsalter der Patienten ohne Diabetes mellitus betrug 62,5 Jahre. Das höhere Durchschnittsalter der Patienten mit Diabetes mellitus ist mit der steigenden Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 mit zunehmendem Alter zu erklären [26, 31]. Da sich in der Gruppe der Patienten mit und ohne Ileostomaanlage kein Unterschied in der Altersverteilung ($p = 0,83$) und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus ($p = 0,57$) fand, konnte dieser Zusammenhang vernachlässigt werden.

Des Weiteren ergab sich zwischen den Variablen „Diabetes mellitus“ und „BMI“ aufgrund der Berechnung der Wahrscheinlichkeit mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ein Hinweis auf einen Zusammenhang ($p = 0,07$). Der durchschnittliche BMI der Patienten mit Diabetes mellitus betrug $27,7 \text{ kg/m}^2$, der durchschnittliche BMI der Patienten ohne Diabetes mellitus betrug $25,4 \text{ kg/m}^2$. Das Diabetesrisiko steigt mit zunehmendem BMI [76], sodass ein Zusammenhang erklärbar ist. Da sich in der Gruppe der Patienten mit und ohne Ileostomaanlage kein relevanter Unterschied beim BMI ($p = 0,40$) und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus ($p = 0,57$) fand, konnte dieser Zusammenhang ebenfalls vernachlässigt werden.

Mit Hilfe der logistischen Regression konnte ein Hinweis gefunden werden, dass die Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus hat ($p = 0,047$). Die Patienten entwickelten nach Anlage eines Ileostomas im Rahmen einer onkologischen Rektumresektion mit einer 4,96 Mal höheren Wahrscheinlichkeit (OR) einen postoperativen paralytischen Ileus (95 % CI von 1,02 bis 24,03). Die Nullhypothese („Die Anlage oder Nicht-Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas bei onkologischer Rektumresektion hat keinen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht.“) dieser Studie musste somit verworfen und die Alternativhypothese („Die Anlage oder Nicht-Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas bei onkologischer Rektumresektion hat einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht.“) angenommen werden.

4.2 Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit der Literatur

4.2.1 Ileostomaanlage

Protektive Stomata (in der Regel doppelläufige Ileostomata) werden zur Reduktion klinisch relevanter Anastomoseninsuffizienzen, insbesondere nach sphinktererhaltender tiefer Rektumresektion, angelegt [42].

In einer Arbeit von Klink et al. [42] wurden mehrere Metaanalysen zur protektiven Ileostoma- bzw. Kolostomaanlage aufgearbeitet, um aus den Ergebnissen Therapieempfehlungen abzuleiten. Darunter konnten Güenaga et al. [28] in ihrer Metaanalyse von 5 Studien und insg. 334 Patienten keine wesentlichen Unterschiede ausser einer signifikant geringeren Prolapsrate ($p = 0,02$) der Ileostomie im Vergleich zur Kolostomie feststellen. Dagegen sahen Tilney et al. [92] und Rondelli et al. [78] einen Vorteil der Ileostomie im Vergleich zur Kolostomie im Hinblick auf Wundinfektionsraten (OR 0,21; 95 % CI 0,07-0,62; $p = 0,004$) [92], Narbenherniationen (OR 0,19; 95 % CI 0,06-0,61; $p = 0,005$) [92] und Prolapsrate (OR 0,21; 95 % CI 0,09-0,51) [78].

Die Dehydrierung nach Stomaanlage ist eine gefürchtete Komplikation, die insbesondere bei älteren, niereninsuffizienten Patienten ein klinisch relevantes Problem darstellen kann [78]. Diese trat nach Ileostomaanlage aufgrund des höheren Flüssigkeitsverlustes bei 11 von 120 Patienten und nach Kolostomaanlage bei keinem von 221 Patienten auf (OR 4,61; 95 % CI 1,15-18,53) [78].

Law et al. [50] konnten in ihrer randomisierten Studie zeigen, dass sich bei 42 Patienten mit Ileostomaanlage nach tiefer anteriorer Rektumresektion signifikant häufiger ($p = 0,04$) ein postoperativer mechanischer oder paralytischer Ileus manifestierte als bei 38 Patienten mit Kolostomaanlage, sodass in dieser Studie die Kolostomaanlage als protektives Stoma bei tiefer anteriorer Rektumresektion empfohlen wurde. Anzumerken ist, dass der postoperative paralytische Ileus in dieser Studie [50] durch eine unzureichende Nahrungstoleranz 5 Tage postoperativ, fehlenden Darmgeräuschen und der Notwendigkeit der Anlage einer Magensonde zur Entlastung des Darms definiert wurde. In der Literatur zeigen sich bezüglich der Definition des postoperativen paralytischen Ileus nach kolorektaler Resektion bislang keine einheitlichen Angaben. Während Millan et al. [65] diesen über eine unzureichende Darmfunktion (Fehlen von

Flatus und Peristaltik) am 6. postoperativen Tag definierten, haben sich Artinyan et al. [2] bei dessen Definition auf eine mehr als 6 Tage bestehende unzureichende Darmfunktion festgelegt. In der Studie von Moghadamyeghaneh et al. [66] wurde der postoperative paralytische Ileus durch eine fehlende Rückkehr der Darmfunktion innerhalb von 7 Tagen postoperativ definiert. Daran wird deutlich, wie uneinheitlich der Studienendpunkt des paralytischen Ileus in den jeweiligen Studien in der Literatur definiert ist. In der vorliegenden Arbeit zeigte die intravenöse Gabe von Neostigmin als Therapeutikum den paralytischen Ileus an. Für zukünftige Studien wäre eine einheitliche Definition des postoperativen paralytischen Ileus für eine bessere Vergleichbarkeit der Studien zu empfehlen.

Millan et al. [65] konnten in ihrer retrospektiven Studie mit 773 Patienten zeigen, dass das Risiko für einen postoperativen paralytischen Ileus nach chirurgischer Therapie des kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit Ileostomaanlage (OR 1,9; 95 % CI 1,23-3,07) erhöht war. Es entwickelte sich bei 15,9 % der Patienten ein postoperativer paralytischer Ileus, annähernd vergleichbar mit dem Ergebnis von 13,86 % der vorliegenden Arbeit. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass in der Studie von Millan et al. [65] je nach Lokalisation des kolorektalen Karzinoms verschiedene Operationsverfahren (linksseitige Kolektomie, rechtsseitige Kolektomie, tiefe anteriore Rektumresektion, abdominoperineale Rektumresektion, Rektumresektion nach Hartmann und totale Kolektomie) angewandt und in der vorliegenden Arbeit nur offen-chirurgische Rektumresektionen mit primärer Anastomose als Descendorektostomie eingeschlossen wurden, sodass sich die beiden Ergebnisse nur bedingt miteinander vergleichen lassen. Isoliert betrachtet trat der postoperative paralytische Ileus nach 42 von 209 tiefen anterioren Rektumresektionen mit 20,1 % im Vergleich zu den anderen Operationsverfahren am häufigsten auf [65]. Es ergab sich in der univariaten Analyse jedoch keine statistische Signifikanz (OR 1,41; 95 % CI 0,86-2,31; $p = 0,32$). Beim Vergleich der Stomaanlagen entwickelte sich bei 36 (22,8 %) von 154 Patienten mit Ileostomaanlage (OR 1,97; 95 % CI 1,27-3,08; $p < 0,001$) signifikant häufiger ein postoperativer paralytischer Ileus als bei 15 (17,7 %) von 82 Patienten mit Kolostomaanlage, die sich in der univariaten Analyse als nicht statistisch signifikant erwies (OR 1,45; 95 % CI 0,78-2,67; $p < 0,01$) [65].

In der vorliegenden Arbeit trat bei 12 (19,35 %) von 62 Patienten mit Ileostomaanlage im Rahmen der Rektumresektion ein postoperativer paralytischer Ileus auf (OR 4,96; 95 % CI 1,02-24,03; $p = 0,047$). Das Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis der Studie von

Millan et al. [65] bezüglich der Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus bei Ileostomaanlage überein. In der Studie von Millan et al. [65] zeigte sich allerdings mit 22,8 % der Patienten mit Ileostomaanlage ein vergleichsweise häufigeres Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus. Der Unterschied ist möglicherweise durch die jeweils eingesetzten Analgesieverfahren zu erklären. Es ist allgemein bekannt, dass der Einsatz der thorakalen Epiduralanalgesie zu einer Reduktion des postoperativen paralytischen Ileus führt. Die Patienten der Studie von Millan et al. [65] erhielten jedoch im Vergleich zur vorliegenden Arbeit keine Epiduralanästhesie bzw. postoperative Epiduralanalgesie, sondern eine patientenkontrollierte Analgesie über 48 Stunden mit Morphin in Kombination mit Paracetamol und Dexketoprofen-Trometamol, einem nichtsteroidalen Antirheumatikum.

Schließlich scheint es keinen Unterschied in der Inzidenz der Anastomoseninsuffizienzen bei der Stomarückverlagerung bzw. Kontinuitätswiederherstellung bei Kolostoma- und Ileostomapatienten zu geben [42]. Laut Rondelli et al. [78], Guenaga et al. [28] und Tilney et al. [92] lag die Rate bei beiden Stomaarten unter 5 %.

Eine definitive Empfehlung bezüglich Art der Stomaanlage kann aufgrund der Evidenz aus der aktuellen Literatur nicht abschließend erfolgen. Es gibt Argumente für beide Varianten, auch wenn jüngere Metaanalysen [42, 78] eher das Ileostoma favorisieren. Das Kolostoma ist bei älteren, nierengeschädigten Patienten in Betracht zu ziehen, um einer Dehydrierung mit Niereninsuffizienz vorzubeugen [78].

4.2.2 Geschlecht

Millan et al. [65] konnten in ihrer 773 Patienten umfassenden Studie anhand der multivariaten logistischen Regression neben der Ileostomaanlage das männliche Geschlecht (OR 1,6; 95 % CI 1,04-3,5) als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus nach kolorektaler Resektion aufgrund eines kolorektalen Karzinoms identifizieren. 18,95 % der männlichen im Vergleich zu 11,1 % der weiblichen Patienten entwickelten in dieser Studie einen postoperativen paralytischen Ileus [65]. Es muss beim Vergleich mit der vorliegenden Arbeit allerdings berücksichtigt werden, dass in dieser Studie je nach Lokalisation des kolorektalen Karzinoms verschiedene Operationsverfahren (siehe oben), unterschiedliche Stomaarten (Ileostoma und Kolostoma) und unterschiedliche Verfahrensweisen (laparoskopisch und

offen-chirurgisch) angewandt wurden [65]. Des Weiteren liegt ein retrospektives Studiendesign vor.

In der retrospektiven Studie von Chapuis et al. [16] konnte bei der Analyse von 2400 Patienten mit kolorektalem Karzinom in der logistischen Regression ebenfalls das männliche Geschlecht (OR 1,7; $p < 0,001$) als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus (14,0 % der Patienten) nach kolorektaler Resektion ermittelt werden.

Weitere vergleichbare Resultate ergaben sich in den Studien von Vather et al. [97] und Wolthuis et al. [105]. In der 327 Patienten umfassenden prospektiven Studie von Vather et al. [97] konnte das männliche Geschlecht (OR 3,01; 95 % CI 1,25-7,27; $p = 0,014$) ebenso als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus (26,9 % der Patienten) nach kolorektaler Chirurgie dargestellt werden wie in der 523 Patienten umfassenden Studie von Wolthuis et al. [105] (OR 2,07; $p = 0,003$), bei der 83 Patienten (15,9 %) einen postoperativen paralytischen Ileus nach kolorektaler Resektion erlitten. Auch bei letzterer Studie [105] ist zu berücksichtigen, dass ein retrospektives Studiendesign vorlag und verschiedene kolorektale Operationsverfahren (laparoskopisch, offen-chirurgisch und zur offenen Operation konvertiert) angewandt wurden.

Im Gegensatz dazu konnte in der 88 Patienten umfassenden Studie von Artinyan et al. [2] kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus ermittelt werden ($p = 0,81$). In die Studie wurden insgesamt 85 kolorektale Teil-/Totalresektionen sowie 3 ileoanale Pouchrevisionen aufgenommen. Der postoperative paralytische Ileus wurde dabei allerdings nicht getrennt nach den unterschiedlichen Operationsverfahren untersucht, sodass die Aussagekraft der Studie in Bezug auf den postoperativen paralytischen Ileus neben dem retrospektiven Studiendesign und der geringen Patientenzahl zusätzlich eingeschränkt ist.

Es konnte letztendlich in mehreren Studien gezeigt werden, dass das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus nach kolorektaler Resektion darstellt. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei der univariaten Analyse mit 19,35 % beim männlichen Geschlecht ein tendenziell häufigeres Auftreten ($p = 0,07$) eines postoperativen paralytischen Ileus als mit 5,13 % beim weiblichen Geschlecht. Das Ergebnis stimmt diesbezüglich mit den Ergebnissen zuvor genannter Studien überein. Die Variable „Geschlecht“ wurde als potentieller *Confounder* in das logistische Regressionsmodell aufgenommen, um eine verzerrte

Schätzung des Effekts der Ileostomaanlage auf den postoperativen paralytischen Ileus zu vermeiden. Angesichts dieser Tatsache konnte in der vorliegenden Arbeit keine Aussage bezüglich eines Einflusses des Geschlechts auf das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus getroffen werden.

In zukünftigen Studien könnten zur Beurteilung des Faktors „Geschlecht“ in Bezug auf das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus prospektiv randomisierte Analysen durchgeführt werden, die *Confounder* ausschließen können und sich nur auf Rektumresektionen, eine offen-chirurgische Verfahrensweise und die gleiche Stomaart beziehen.

4.2.3 Periduralanästhesie

Bei der vorliegenden Arbeit wurde den Patienten mit Periduralanästhesie intraoperativ ein niedrig konzentriertes Lokalanästhetikum (Bupivacain oder Ropivacain) in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie und postoperativ eine Periduralanalgesie mit einem niedrig konzentrierten Lokalanästhetikum (Bupivacain oder Ropivacain) und einem Opioid verabreicht.

Die kontinuierliche Katheterperiduralanalgesie hat in der postoperativen Phase einen festen Stellenwert [25]. Es erfordert jedoch immer häufiger eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor dem Einsatz der PDA bei zunehmendem Anteil von Patienten mit Begleiterkrankungen oder einer gerinnungsmodulierenden Dauertherapie [25]. Die Periduralanästhesie führt zu einer deutlich überlegenen analgetischen Qualität, d.h. Reduktion der Schmerzintensität, des Opioidbedarfs und opioidassoziierter Nebenwirkungen.

Diese Effekte konnten Pöpping et al. [75] in einer prospektiven Single-Center-Studie mit 18925 Patienten und Wu et al. [107] mit einer Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 3208 Patienten in der Abdominalchirurgie, der Thoraxchirurgie, bei Eingriffen an den unteren Extremitäten und nach Sectio caesarea zeigen.

In der postoperativen Phase, insbesondere nach abdominellen Eingriffen, ist v.a. der Einfluss der Regionalanästhesie auf den postoperativen paralytischen Ileus von Bedeutung [27]. Es können Opioide eingespart werden und die sympathische Blockade durch die Periduralanästhesie kann die neurogenen Aspekte der Pathophysiologie des

postoperativen paralytischen Ileus vermindern [27]. Zudem können die reduzierte operative Stressantwort sowie die Resorption von Lokalanästhetika die inflammatorische Antwort abschwächen [27]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass durch die gemeinsame Gabe von Lokalanästhetika und Opioiden ein höherer Grad an Schmerzfreiheit erreicht werden kann [43]. Aus diesem Grund stellt die Kombination von Lokalanästhetika und kleinen Mengen an Opioiden über einen thorakalen Epiduralkatheter auch eine ideale schmerztherapeutische Behandlung viszeralchirurgischer Patienten dar [38].

Die Kombination der Allgemeinanästhesie mit der thorakalen Epiduralanalgesie hat laut Zügel et al. [109] sowohl bei Eingriffen am oberen als auch unteren Gastrointestinaltrakt nachweislich Vorteile. In der 175 Patienten mit einem gastrointestinalen Karzinom umfassenden retrospektiven Studie erhielten 102 Patienten eine Allgemeinanästhesie (AA) mit thorakaler Epiduralanästhesie (TEA) bzw. postoperativer thorakaler Epiduralanalgesie und 73 Patienten eine Allgemeinanästhesie mit postoperativer intravenöser kontinuierlicher Schmerztherapie oder patientenkontrollierter Analgesie (PCA). Unter der TEA zeigte sich nach Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt (totale und subtotale Gastrektomien) eine signifikante Reduktion der Intensivtherapiedauer ($p < 0,01$), der Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung ($p < 0,001$), der Dauer der Nahrungskarenz ($p < 0,05$) und der Rate an Anastomoseninsuffizienzen ($p < 0,001$). Nach Eingriffen am unteren Gastrointestinaltrakt (anteriore und tiefe anteriore Rektumresektionen) zeigte sich unter der TEA ein signifikant früheres Wiedereinsetzen der gastrointestinalen Motilität ($p < 0,01$).

In der 1023 Patienten mit abdominellen Eingriffen umfassenden Metaanalyse von Jorgensen et al. [38] konnte durch die Epiduralanalgesie mit Lokalanästhetika eine Reduktion der Dauer des postoperativen paralytischen Ileus um durchschnittlich 37 (19-56) Stunden im Vergleich zu systemisch ($p < 0,001$) und um durchschnittlich 24 (10-39) Stunden im Vergleich zu epidural verabreichten Opioiden ($p < 0,001$) gezeigt werden.

In der 806 Patienten umfassenden Metaanalyse von Marret et al. [61] reduzierte die epidural verabreichte Kombination aus Lokalanästhetika und Opioiden im Vergleich zur intravenösen Opioidgabe nach kolorektaler Chirurgie signifikant sowohl die Schmerzen ($p < 0,001$) als auch die Dauer der gastrointestinalen Dysfunktion (um durchschnittlich 36 Stunden, $p < 0,001$).

Carli et al. [13] konnten in ihrer 64 Patienten mit elektiven kolorektalen Resektionen umfassenden, prospektiv randomisierten Studie neben einer früheren Wiederherstellung

der gastrointestinalen Funktion ($p < 0,01$) eine frühere Mobilisierung der Patienten ($p < 0,05$) und einen positiven Einfluss auf die Nahrungsaufnahme ($p < 0,05$) bei der Epiduralanalgesie mit Bupivacain und Fentanyl im Vergleich zur patientenkontrollierten Analgesie mit Morphin zeigen.

Somit sind die thorakale Epiduralanästhesie und postoperative Epiduralanalgesie, idealerweise bei der Kombination aus Lokalanästhetika und Opioiden, in der Lage, die Dauer des postoperativen paralytischen Ileus, insbesondere nach abdominalen Eingriffen, zu reduzieren und die Nahrungstoleranz zu verbessern [27]. Die Epiduralanalgesie sollte über 48-72 Stunden postoperativ fortgeführt werden und der Epiduralkatheter idealerweise bei Th6-Th8 liegen [40].

Dagegen zeigten Halabi et al. [29] in ihrer Analyse von 888135 Patienten mit konventioneller kolorektaler Resektion, darunter 39345 Patienten (4,4 %) mit einer Epiduralanalgesie, dass die Epiduralanalgesie im Vergleich zur konventionellen Analgesie bei Rektumresektionen keinen Einfluss (OR 1,08; 95 % CI 0,94-1,25; $p = 1,0$) auf das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus hat und bei Kolonresektionen sogar ein signifikant häufigeres Auftreten (OR 1,17; 95 % CI 1,08-1,28; $p < 0,01$) eines postoperativen paralytischen Ileus vorhanden war. Diese Ergebnisse stehen im klaren Gegensatz zu den anderen [38, 61, 109] zuvor genannten Studien, bei denen eine Reduktion der Dauer des postoperativen paralytischen Ileus durch eine thorakale Epiduralanästhesie bzw. postoperative Epiduralanalgesie im Rahmen von abdominalen Eingriffen gezeigt werden konnte. Es ist allerdings zu erwähnen, dass die Studie von Halabi et al. eine retrospektive Untersuchung aus Daten aus der US-amerikanischen Datenbank *Nationwide Inpatient Sample (NIS)* war, die für Codierungsfehler anfällig sein kann [29]. Die Patienten wurden mithilfe von Diagnosecodes ausgewählt und anhand von weiteren Codes in Gruppen mit und ohne Epiduralanästhesie eingeteilt. Die Datenbank lieferte keine spezifischen Informationen wie die Dauer der Epiduralanästhesie oder die verabreichten Medikamente [29]. Insofern ist die Studie von Halabi et al. [29] in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

In der vorliegenden Arbeit trat bei 8 von 52 Patienten (15,38 %) mit Periduralanästhesie und bei 6 von 49 Patienten (12,24 %) ohne Periduralanästhesie ein postoperativer paralytischer Ileus auf ($p = 0,78$). Es ergaben sich somit im Vergleich zur Literatur keine Hinweise auf einen Einfluss der Periduralanästhesie auf das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus. Bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit muss

allerdings berücksichtigt werden, dass die Höhe und Dauer der Epiduralanästhesie bzw. –analgesie bei der Auswahl der Patienten keine Rolle spielten.

4.2.4 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die neoadjuvante Radiochemotherapie (50,4 Gy kombiniert mit 5-FU) beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (UICC-Stadien II und III) erhöhte im Vergleich zur primären Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie (50,4 Gy kombiniert mit 5-FU) laut Besendörfer et al. [6] nicht das Auftreten von postoperativen Komplikationen. Die Anzahl aller postoperativen Komplikationen bei der 823 Patienten umfassenden prospektiv randomisierten Multicenterstudie *Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (CAO/ARO/AIO)-94* [6] betrug bei den Patienten mit adjuvanter Therapie 34,9 % und bei den Patienten mit neoadjuvanter Therapie 35,1 %. Insbesondere bei der Komplikation des postoperativen Ileus traten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede auf. Bei 544 durchgeführten tiefen anterioren Rektumresektionen kam es bei den Patienten mit adjuvanter Therapie in 1,8 % der Fälle und bei den Patienten mit neoadjuvanter Therapie in 3,3 % der Fälle zu einem postoperativen Ileus ($p = 0,27$). Bei 200 durchgeführten Rektumexstirpationen entwickelten die Patienten mit adjuvanter Therapie in 3,3 % der Fälle und mit neoadjuvanter Therapie in 3,7 % der Fälle einen postoperativen Ileus ($p = 0,83$). Somit konnte auch in Abhängigkeit von der Operationstechnik kein signifikanter Unterschied zwischen adjuvanter und neoadjuvanter Therapie bezüglich des Auftretens eines postoperativen Ileus ermittelt werden [6].

In der retrospektiven Studie von Valenti et al. [93] konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie (45-50,4 Gy kombiniert mit 5-FU) mit anschließender Operation bei Patienten mit Rektumkarzinom und einer höheren Inzidenz von frühen postoperativen Komplikationen festgestellt werden. Von insgesamt 273 behandelten Patienten zwischen 1995 und 2004 erhielten 170 Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation und 103 Patienten erhielten eine Operation ohne vorherige Radiochemotherapie. Dabei waren beide Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, ASA-Score und Tumorlokalisation vergleichbar, nicht aber bezüglich der Anlage eines Ileostomas. Dieses erhielten 27,1 %

der Patienten mit und nur 6,8 % der Patienten ohne neoadjuvante Radiochemotherapie ($p < 0,001$). Die Zahl der Komplikationen war in beiden Gruppen ähnlich. Es konnten keine Unterschiede bei den Wundinfektionen, intraabdominellen Abszessen, Anastomoseninsuffizienzen, Nachblutungen, Harnwegskomplikationen, postoperativem paralytischem Ileus oder allgemeinen Komplikationen gefunden werden. Ein postoperativer paralytischer Ileus kam in der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie bei 8,9 % der Patienten und in der Gruppe ohne neoadjuvante Radiochemotherapie bei 9,7 % der Patienten vor ($p = 0,82$).

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich ebenfalls keine Hinweise auf einen Einfluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie auf das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus ($p = 1,00$). Es fiel jedoch wie in der Studie von Valenti et al. [93] ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Ileostomaanlage auf. 30,65 % der Patienten mit Ileostomaanlage und nur 2,56 % der Patienten ohne Ileostomaanlage hatten eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten. Da Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie bei der folgenden kolorektalen Operation häufig eine Ileostomaanlage erhalten [39] (bei der vorliegenden Arbeit in 95 % der Fälle), ist dieser signifikante Zusammenhang somit erklärbar. Einschränkend ist festzuhalten, dass durch das häufig kombinierte Vorkommen von neoadjuvanter Radiochemotherapie und Ileostomaanlage sowie der geringen Anzahl von Patienten (5 %) mit neoadjuvanter Radiochemotherapie ohne Ileostomaanlage kein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich des Einflusses der neoadjuvanten Radiochemotherapie auf den postoperativen paralytischen Ileus erzielt werden konnte.

4.2.5 Diabetes mellitus

In der Literatur finden sich kaum Studien, die den möglichen Risikofaktor Diabetes mellitus im Zusammenhang mit dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus nach Rektumresektion untersucht haben. In der 523 Patienten umfassenden retrospektiven Studie von Wolthuis et al. [105] zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,21$) zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus nach kolorektaler Resektion.

In der vorliegenden Arbeit trat bei 2 von 15 Patienten (13,33 %) mit Diabetes mellitus und bei 12 von 86 Patienten (13,95 %) ohne Diabetes mellitus ein postoperativer paralytischer Ileus auf ($p = 1,00$). Es ergaben sich somit keine Hinweise auf einen Einfluss des Diabetes mellitus auf das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus.

4.2.6 Adipositas und Body-Mass-Index

In der prospektiven Studie von Bokey et al. [9] wurden 255 Patienten mit Rektumkarzinom auf postoperative Komplikationen nach Resektion untersucht. 95 der 255 Patienten hatten eine Adipositas. In der Analyse zeigte sich bei den adipösen Patienten im Vergleich zu den nicht-adipösen Patienten ein häufigeres Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus (18 % versus 8 %; OR = 2,7; $p = 0,01$). Bei dem Studienergebnis muss allerdings berücksichtigt werden, dass bei der Auswertung nicht zwischen den verschiedenen Resektionsarten (u.a. anteriore Rektumresektion, abdominoperineale Rektumexstirpation und Rektumresektion nach Hartmann), unterschiedlichen Stomaanlagen (Ileostoma und Kolostoma) sowie der Verfahrensweise (laparoskopisch und offen-chirurgisch) unterschieden wurde, sodass das Resultat in seiner Aussagekraft beschränkt ist.

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich dagegen keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Adipositas bzw. der Höhe des BMI und dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus ($p = 1,00$ bzw. $p = 0,82$). Bei 12 (13,64 %) von 88 Patienten ohne Adipositas und 2 (15,38 %) von 13 Patienten mit Adipositas entwickelte sich ein postoperativer paralytischer Ileus. Bei den 14 Patienten mit postoperativem paralytischem Ileus lag der Median bei einem BMI von $25,41 \text{ kg/m}^2$ und bei den 87 Patienten ohne postoperativen paralytischen Ileus lag der Median bei einem BMI von $25,68 \text{ kg/m}^2$.

In der Literatur fanden sich keine weiteren vergleichbaren Studien. Daher sollte die Adipositas im Zusammenhang mit dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus nach Rektumresektion in zukünftigen Studien genauer untersucht werden.

4.2.7 Alter

Das Alter des Patienten kann möglicherweise auch eine Rolle bei der Anfälligkeit für einen postoperativen paralytischen Ileus nach Rektumresektion spielen.

Moore et al. [67] konnten dies in einer Studie mit Mäusen zeigen. Diese wurden je nach Alter in 3 Gruppen eingeteilt. Dabei waren die Mäuse im jungen Alter 2 Monate, im mittleren Alter 15 Monate und im höheren Alter 26-30 Monate alt. Insgesamt konnte in dieser Studie [67] mit zunehmendem Alter eine erhöhte Anfälligkeit für einen postoperativen paralytischen Ileus nach Bauchoperationen beobachtet werden ($p = 0,03$ bei Mäusen im mittleren und $p = 0,013$ bei Mäusen im höheren Alter). In molekulargenetischen Untersuchungen konnte eine altersabhängige Zunahme der proinflammatorischen Mediatoren (Interleukin (IL)-6, Cyclooxygenase (COX)-2 und Stickstoffmonoxid-Synthase) und eine altersbedingte Abnahme der antiinflammatorischen Mediatoren (IL-10, Hämoxygenase-1) nach Darmoperationen verzeichnet werden [67]. Diese Ungleichgewichte zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Mechanismen bilden möglicherweise die Grundlage einer erhöhten Anfälligkeit für einen postoperativen paralytischen Ileus und folglich einer zunehmenden Schwere und Dauer des postoperativen paralytischen Ileus mit steigendem Alter [67].

In der Studie von Vather et al. [96] wurden 255 Patienten auf Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus nach elektiver kolorektaler Chirurgie untersucht. Bei 50 Patienten (19,6 %) entwickelte sich ein postoperativer paralytischer Ileus. Dabei konnte in der logistischen Regression ein zunehmendes Alter (OR 1,03; 95 % CI 1,00-1,06; $p = 0,03$) als Risikofaktor identifiziert werden. Allerdings muss bei dieser Studie [96] das retrospektive Studiendesign berücksichtigt werden. Zudem wurden nicht nur Rektumresektionen, sondern alle kolorektalen Operationen eingeschlossen.

In der Studie von Moghadamyeghaneh et al. [66] mit 27560 Patienten zeigte sich bei 3497 Patienten (12,7 %) nach Kolonresektion ein postoperativer paralytischer Ileus. 7585 von 27560 Patienten mit Kolonresektion erhielten eine kolorektale Anastomose. Zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus konnte ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Patienten über 60 Jahren zeigten ein signifikant höheres Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus im Vergleich zu Patienten unter 50 Jahren (14,1 % versus 10,9 %;

OR 1,31; 95 % CI 1,16-1,47; $p < 0,01$). Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Studie retrospektiv durchgeführt wurde und die Daten aus mehr als 500 Krankenhäusern stammen, wodurch es unter anderem aufgrund teils unterschiedlicher chirurgischer Strategien und Qualität der Krankenhäuser zu Verzerrungen der Studienergebnisse kommen kann. Des Weiteren wurde bei der Analyse nicht zwischen den unterschiedlichen Arten von kolorektalen Resektionen sowie laparoskopisch oder offenchirurgisch durchgeführter Operation unterschieden. Ausserdem wurden Patienten mit Stomaanlage ausgeschlossen.

In der 523 Patienten umfassenden retrospektiven Studie von Wolthuis et al. [105] und in der 88 Patienten umfassenden retrospektiven Studie von Artinyan et al. [2] konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,37$ bzw. $p = 0,86$) zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus nach kolorektaler Resektion festgestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich ebenfalls keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus ($p = 0,33$). Allerdings lassen sich die Studien nur schwer miteinander vergleichen. In der Literatur fehlen insbesondere Studien, die sich in dieser Frage nur auf Rektumresektionen beziehen.

4.3 Limitationen

In dieser Studie konnte keine Randomisierung gewährleistet werden. Die Einteilung der Patienten in die beiden Gruppen mit und ohne Ileostomaanlage konnte nicht zufällig vor der Operation erfolgen, da die Anlage eines Ileostomas eine intraoperative und individuelle Entscheidung des jeweils zuständigen Operateurs war.

Die Variable „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ war in dieser Studie schwer zu beurteilen. Da fast alle Patienten (insgesamt 95 %), die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten haben, mit einer Ileostomaanlage im Rahmen der Operation versorgt wurden, konnte ein Einfluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie auf den postoperativen paralytischen Ileus durch die geringe Anzahl der Patienten (insgesamt 5 %) mit neoadjuvanter Radiochemotherapie ohne Ileostomaanlage im Rahmen der Operation nicht ausgeschlossen werden. Zur besseren Beurteilung wäre diesbezüglich

eine größere Anzahl von Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie ohne Ileostomaanlage in Folge-Studien notwendig.

In dieser Studie wurde im Rahmen der Periduralanästhesie nicht auf die Dauer der Periduralanästhesie, die Höhe der Punktion sowie die verabreichten Medikamente eingegangen. Es wurde nur eine Zuordnung der Patienten in Gruppen mit Periduralanästhesie und ohne Periduralanästhesie vorgenommen. Somit ist bezüglich des untersuchten Einflussfaktors Periduralanästhesie auf den postoperativen paralytischen Ileus nur eine eingeschränkte Aussagekraft möglich. In zahlreichen Studien ist ein positiver Effekt der thorakalen Periduralanästhesie mit Lokalanästhetika nachgewiesen worden, jedoch in Abhängigkeit von der kontinuierlichen Verabreichung über 48-72 Stunden postoperativ und einem idealerweise bei Th6-Th8 einliegenden Periduralkatheter [40].

Wie bei allen retrospektiven Studien war die vorliegende Studie in ihrer Fähigkeit, Ursache-Wirkungs-Beziehungen herzustellen und alle möglichen *Confounder* zu kontrollieren, begrenzt.

4.4 Ausblick

Bei dem klinischen Bild des postoperativen paralytischen Ileus handelt es sich letztendlich um ein multifaktorielles Geschehen, dessen Ätiopathogenese trotz vieler Bemühungen und entsprechender wissenschaftlicher Arbeit bisher noch nicht vollständig geklärt ist. Die multifaktorielle Genese erschwert die Entwicklung von Vermeidungs- und Behandlungsstrategien. Aus diesem Grund ist es notwendig, im Vorfeld Vermeidungsstrategien zu entwickeln, die die Ausprägung des postoperativen paralytischen Ileus minimieren. Der Schlüssel zur Lösung dieses komplexen Problems besteht laut Köninger et al. [43] in der kontinuierlichen Verbesserung der chirurgischen und anästhesiologischen Verfahren. Einzelmaßnahmen haben bisher nicht den gewünschten Erfolg gebracht, hierbei sind multifaktorielle Ansätze im Rahmen moderner perioperativer Therapiekonzepte erforderlich.

In einer Studie von Bragg et al. [10], in der die jüngsten Entwicklungen in der Pathophysiologie und im Management des postoperativen paralytischen Ileus untersucht wurden, konnten die thorakale Periduralanästhesie, das Vermeiden einer Hypervolämie

und Kaugummikauen als unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung eines postoperativen paralytischen Ileus ermittelt werden.

Bezüglich der perioperativen Volumentherapie konnte in verschiedenen Studien [7, 57] durch ein restriktives Flüssigkeitsmanagement bei Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen eine schnellere Wiederherstellung der Magen-Darm-Funktion und eine kürzere Krankenhausverweildauer gezeigt werden.

Bei der Anwendung des Kaugummikauens stellten Asao et al. [3] in ihrer prospektiv randomisierten Studie fest, dass schon dreimal tägliches Kaugummikauen zu einer signifikanten Verkürzung ($p < 0,01$) des postoperativen paralytischen Ileus führt. Die Wirksamkeit dieser einfachen Maßnahme ohne denkbare Nebenwirkungen konnte in einer Metaanalyse von Chan et al. [15] bestätigt werden. In fünf randomisierten kontrollierten Studien mit 158 Patienten hatten 24,3 % der kaugummikauenden Patienten durchschnittlich 20,8 Stunden ($p = 0,0006$) früher den ersten Abgang von Flatus und 32,7 % eine durchschnittlich 33,3 Stunden ($p = 0,0002$) früher einsetzende Darmtätigkeit. Auch in weiteren Studien [53, 83, 98] konnte der positive Effekt des Kaugummikauens auf den postoperativen paralytischen Ileus nach kolorektaler Chirurgie ermittelt werden. Die Anwendung des Kaugummikauens in der postoperativen Phase ist somit eine sichere Methode, um die Darmtätigkeit anzuregen und den postoperativen paralytischen Ileus in der kolorektalen Chirurgie zu reduzieren.

Des Weiteren scheint Kaffee einen positiven Effekt auf den postoperativen paralytischen Ileus zu haben. Müller et al. [70] konnten in einer 80 Patienten umfassenden randomisierten Studie zeigen, dass ein starker Kaffee ein einfaches, kostengünstiges und sicheres Mittel ist, um nach einer Kolektomie die Darmtätigkeit anzuregen und die Zeit bis zur ersten Darmentleerung zu verkürzen. Die Patienten erhielten dabei nach einer durchgeführten Kolektomie, aber frühestens 6 Stunden nach dem Ende der Operation, entweder dreimal täglich starken Kaffee oder dreimal täglich Wasser. Die erste Darmentleerung setzte bei Konsum von Kaffee nach durchschnittlich 60,4 Stunden signifikant ($p = 0,006$) früher ein als nach durchschnittlich 74,0 Stunden bei Konsum von Wasser. In einer Studie von Dulskas et al. [20] wurde die Wirkung von Kaffee auf die Dauer des postoperativen paralytischen Ileus nach elektiven laparoskopischen linksseitigen Kolektomien untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Kaffeekonsum nach der Kolektomie sicher war. Die 105 teilnehmenden Patienten wurden in drei gleich große Gruppen eingeteilt: 1. Gruppe mit Konsum von koffeiniertem Kaffee, 2. Gruppe mit Konsum von entkoffeiniertem Kaffee und

3. Gruppe mit Konsum von Wasser. Im Resultat zeigte sich in der Gruppe mit Konsum von entkoffeiniertem Kaffee nach $3 \pm 1,5$ Tagen eine signifikant ($p < 0,05$) kürzere Zeit bis zur ersten Darmtätigkeit als nach $3,75 \pm 1,53$ Tagen in der Gruppe mit Konsum von koffeiniertem Kaffee und $4,14 \pm 1,14$ Tagen in der Gruppe mit Konsum von Wasser. Demnach ist der Koffeingehalt nicht ausschlaggebend. Die Studie [20] ist jedoch eine Single-Center-Studie und aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße nur eingeschränkt beurteilbar.

4.5 Fazit

Der postoperative paralytische Ileus sollte in zukünftigen Studien zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse einheitlich definiert sein. In den bisher durchgeführten Studien gibt es teilweise deutliche Unterschiede bei der Definition des postoperativen paralytischen Ileus [2, 50, 65, 66], der in dieser Studie durch die Gabe von Neostigmin objektiv definiert wurde.

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anlage eines Ileostomas bei Rektumresektion aufgrund eines Karzinoms und dem Auftreten eines postoperativen paralytischen Ileus, übereinstimmend mit den Ergebnissen verschiedener Publikationen [50, 65].

Trotz der Problematik des postoperativen paralytischen Ileus überwiegen bei der Anlage des protektiven Ileostomas bei Rektumresektion die Vorteile bei einer Anastomoseninsuffizienz, sodass sie im Vergleich zur Anlage eines Kolostomas weiterhin favorisiert empfohlen werden kann. Ingesamt gesehen ist die Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der aktuellen Literatur erschwert, da sich die meisten Arbeiten auf kolorektale Resektionen und wenige nur isoliert auf Rektumresektionen beziehen. Die Analyse der Daten in der aktuellen Literatur erfolgte auch häufig nicht getrennt nach den verschiedenen Operationsverfahren, unterschiedlichen Stomaarten und unterschiedlichen Verfahrensweisen (laparoskopisch, offen-chirurgisch und zur offenen Operation konvertiert). Viele Studien sind zudem durch ihr retrospektives Studiendesign in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Im Wesentlichen aber sind die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs mit großen Studien in der aktuellen Literatur vergleichbar. Trotz einiger Limitationen der vorliegenden

Arbeit rechtfertigen die Ergebnisse weitere Evaluationen der Fragestellung anhand größerer Patientenkollektive, randomisiert-kontrolliertem Studiendesign, einer einheitlichen Definition des postoperativen paralytischen Ileus und ausschließlichem Bezug auf Rektumresektionen.

5 Zusammenfassung

Der postoperative paralytische Ileus ist heutzutage nach wie vor eine ernste Komplikation in der kolorektalen Chirurgie und mit einem deutlichen Anstieg der perioperativen Morbidität, einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer und dadurch bedingten Erhöhung der Kosten verbunden.

Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung der Frage, ob die Anlage oder Nicht-Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas bei onkologischen Rektumresektionen einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus unter Berücksichtigung der Faktoren Periduralanästhesie, Diabetes mellitus, Adipositas, neoadjuvante Radiochemotherapie, Alter und Geschlecht hat.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 101 Patienten, die sich in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Gießen im Zeitraum 01.03.2003 bis 30.09.2006 einer elektiven Rektumresektion unter Sphinktererhaltung unterzogen haben, ausgewertet. Die Rektumresektionen wurden offen-chirurgisch mit primärer Anastomose (Descendorektostomie) durchgeführt. Das Gesamtkollektiv wurde in eine Ileostomagruppe (62 Patienten) und eine Nicht-Ileostomagruppe (39 Patienten) unterteilt. Es entwickelten insgesamt 14 Patienten einen postoperativen paralytischen Ileus (13,86 %), davon 12 Patienten (19,35 %) in der Ileostomagruppe und 2 Patienten (5,13 %) in der Nicht-Ileostomagruppe ($p = 0,07$).

Nach Berechnung mit Hilfe des multivariaten logistischen Regressionsmodells konnte ein Hinweis gefunden werden, dass die Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas einen Einfluss auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus hat (OR 4,96; 95 % CI 1,02-24,03; $p = 0,047$).

Der Einfluss der Ileostomaanlage bei Rektumresektion auf die Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus ist bereits in der Literatur vorbeschrieben und konnte somit in dieser Arbeit bestätigt werden.

Für die Zukunft ist es sinnvoll, ein Modell zu entwickeln, welches eine verlässliche Aussage bezüglich des individuellen Risikos eines Patienten, einen postoperativen paralytischen Ileus zu entwickeln, erlaubt. Nur so können im Vorfeld Vermeidungs- und Behandlungsstrategien des postoperativen paralytischen Ileus erarbeitet werden.

6 Summary

Today the postoperative paralytic ileus is still a serious complication in colorectal surgery, with a significant increase in perioperative morbidity and a prolonged hospital stay associated with an increase in costs.

The aim of this study was to investigate if the creation of a protective loop ileostomy during oncological resection of the rectum affects the incidence of a postoperative paralytic ileus considering the factors epidural anesthesia, diabetes mellitus, obesity, neoadjuvant chemoradiotherapy, age and gender.

In this retrospective study the data of 101 patients underwent elective sphincter-preserving resection of the rectum in the Department of General, Visceral, Thoracic, Transplant and Pediatric Surgery of the University Hospital of Giessen in the period from 01.03.2003 to 30.09.2006 were evaluated. The resections of the rectum were performed by laparotomy with construction of a primary anastomosis (descendorectostomy). Patients were divided into two groups: 62 patients with ileostomy and 39 patients without ileostomy. A total of 14 patients developed a postoperative paralytic ileus (13.86 %), of which 12 patients (19.35 %) belonged to the group of patients with ileostomy and 2 patients (5.13 %) to the group without ileostomy ($p = 0.07$).

In the multivariate logistic regression analysis we found evidence that the creation of a protective loop ileostomy during oncologic rectal resection influences the incidence of a postoperative paralytic ileus (OR 4.96; 95 % CI 1.02-24.03; $p = 0.047$).

The influence of the ileostomy after resection of the rectum on the incidence of a postoperative paralytic ileus has already been described in the current literature and has thus been confirmed in this study.

Prospectively, it is important to identify the patients of a high individual risk for developing a postoperative paralytic ileus to further evaluate preventive therapeutic strategies.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AA	Allgemeinanästhesie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
APC	Adenomatous Polyposis Coli
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Confidence interval
COX	Cyclooxygenase
c-Symbol	clinical
CT	Computertomographie
DCC	Deleted in Colorectal Cancer
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DNA	Deoxyribonucleic acid
FU	Fluorouracil
G	Grad
Gy	Gray
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
IL	Interleukin
K-ras-Gen	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
NIS	Nationwide Inpatient Sample
Nn.	Nervi
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
p53	Protein 53
PCA	Patient-controlled analgesia
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
PME	Partielle Mesorektumexzision
PONV	Postoperative nausea and vomiting
p-Symbol	pathological
p-Wert	probability
R0/1	Residual 0/1
r-Symbol	Stadium eines Rezidivs nach tumorfreiem Intervall
SAS	Statistical Analysis System
TEA	Thorakale Epiduralanästhesie
Th	Thorakal
TME	Totale mesorektale Exzision
TNM	Tumour-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vena
y-Symbol	Stadium nach neoadjuvanter Therapie

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Parameterverteilung	31
-----------------------------------------------	----

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien	21
Tabelle 2: Operationscodes	22
Tabelle 3: Datenkodierung	29
Tabelle 4: Verteilung des Geschlechts der Patienten	32
Tabelle 5: Verteilung der Verabreichung einer Periduralanästhesie	32
Tabelle 6: Verteilung der neoadjuvanten Radiochemotherapie	33
Tabelle 7: Verteilung des Diabetes mellitus	34
Tabelle 8: Verteilung der Adipositas	34
Tabelle 9: Univariater Zusammenhang der Variablen „Ileostomaanlage“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“	35
Tabelle 10: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Post- operativer paralytischer Ileus“	36
Tabelle 11: Univariater Zusammenhang der Variablen „Periduralanästhesie“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“	36
Tabelle 12: Univariater Zusammenhang der Variablen „Neoadjuvante Radio- chemotherapie“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“	37
Tabelle 13: Univariater Zusammenhang der Variablen „Diabetes mellitus“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“	37
Tabelle 14: Univariater Zusammenhang der Variablen „Adipositas“ und „Post- operativer paralytischer Ileus“	38
Tabelle 15: Univariater Zusammenhang der Variablen „Alter“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“	38
Tabelle 16: Univariater Zusammenhang der Variablen „BMI“ und „Postoperativer paralytischer Ileus“	39
Tabelle 17: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Peri- duralanästhesie“	39
Tabelle 18: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Neo- adjuvante Radiochemotherapie“	40

Tabelle 19: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Diabetes mellitus“	40
Tabelle 20: Univariater Zusammenhang der Variablen „Geschlecht“ und „Adipositas“	41
Tabelle 21: Univariater Zusammenhang der Variablen „Periduralanästhesie“ und „Neoadjuvante Radiochemotherapie“	41
Tabelle 22: Univariater Zusammenhang der Variablen „Periduralanästhesie“ und „Diabetes mellitus“	42
Tabelle 23: Univariater Zusammenhang der Variablen „Periduralanästhesie“ und „Adipositas“	42
Tabelle 24: Univariater Zusammenhang der Variablen „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ und „Diabetes mellitus“	43
Tabelle 25: Univariater Zusammenhang der Variablen „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ und „Adipositas“	43
Tabelle 26: Univariater Zusammenhang der Variablen „Diabetes mellitus“ und „Adipositas“	44
Tabelle 27: Univariater Zusammenhang der Variablen „Alter“ und der möglichen Einflussgrößen	44
Tabelle 28: Univariater Zusammenhang der Variablen „BMI“ und der möglichen Einflussgrößen	45

10 Literaturverzeichnis

1. Alves, A., Panis, Y., Trancart, D., Regimbeau, J. M., Pocard, M. and Valleur, P., Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg*, 2002. 26(4): p. 499-502.
2. Artinyan, A., Nunoo-Mensah, J. W., Balasubramaniam, S., Gauderman, J., Essani, R., Gonzalez-Ruiz, C., Kaiser, A. M. and Beart, R. W., Jr., Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and predictors after surgery. *World J Surg*, 2008. 32(7): p. 1495-500.
3. Asao, T., Kuwano, H., Nakamura, J., Morinaga, N., Hirayama, I. and Ide, M., Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy. *J Am Coll Surg*, 2002. 195(1): p. 30-2.
4. Bada-Yllan, O., Garcia-Osogobio, S., Zarate, X., Velasco, L., Hoyos-Tello, C. M. and Takahashi, T., Morbi-mortality related to ileostomy and colostomy closure. *Rev Invest Clin*, 2006. 58(6): p. 555-60.
5. Becker, H., Sprenger, T., Rektumkarzinom. In: Becker, H., Hrsg. *Allgemein- und Viszeralchirurgie II - Spezielle operative Techniken*. 3. Aufl. München: Urban & Fischer; 2015: S. 359-386.
6. Besendörfer, M., Merkel, S., Göhl, J., Hohenberger, W., Becker, H., Tschmelitsch, J., Raab, R., Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom (prospektiv randomisierte Multizenterstudie CAO, ARO, AIO 94). 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2006.
7. Bleier, J. I. and Aarons, C. B., Perioperative fluid restriction. *Clin Colon Rectal Surg*, 2013. 26(3): p. 197-202.
8. Boccola, M. A., Buettner, P. G., Rozen, W. M., Siu, S. K., Stevenson, A. R., Stitz, R. and Ho, Y. H., Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg*, 2011. 35(1): p. 186-95.
9. Bokey, L., Chapuis, P. H. and Dent, O. F., Impact of obesity on complications after resection for rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2014. 16(11): p. 896-906.
10. Bragg, D., El-Sharkawy, A. M., Psaltis, E., Maxwell-Armstrong, C. A. and

- Lobo, D. N., Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr*, 2015. 34(3): p. 367-76.
11. Bruch, H. P., Schwandner, O., Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms: Standard und totale mesorektale Exzision. In: Büchler, M., Heald, J. R., Maurere, C. A. (Hrsg): *Das Konzept der TME*, 1998: S. 104-111.
 12. Caricato, M., Ausania, F., Ripetti, V., Bartolozzi, F., Campoli, G. and Coppola, R., Retrospective analysis of long-term defunctioning stoma complications after colorectal surgery. *Colorectal Dis*, 2007. 9(6): p. 559-61.
 13. Carli, F., Mayo, N., Klubien, K., Schricker, T., Trudel, J. and Belliveau, P., Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anesthesiology*, 2002. 97(3): p. 540-9.
 14. Caulfield, H. and Hyman, N. H., Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. *JAMA Surg*, 2013. 148(2): p. 177-82.
 15. Chan, M. K., Law, W. L., Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007. 50(12): p. 2149-57.
 16. Chapuis, P. H., Bokey, L., Keshava, A., Rickard, M. J., Stewart, P., Young, C. J. and Dent, O. F., Risk factors for prolonged ileus after resection of colorectal cancer: an observational study of 2400 consecutive patients. *Ann Surg*, 2013. 257(5): p. 909-15.
 17. Coerper, S., Belka, C., Bitzer, M., Burkart, Ch., Buntrock, M., Geißler, M., Grund, K. E., Hartmann, J. T., Hiller, S., Jehle, E., Käfer, G., Königsrainer, A., Ladurner, R., Lauer, U., Müller, A.-Ch., Nenning-Baum, E., Pfannenberger, Ch., Simon, H., Stammer, W., Steinke, B., Wehrmann, M., Zimmermann, T., *Kolonkarzinom Rektumkarzinom Analkarzinom. Südwestdeutsches Tumorzentrum Comprehensive Cancer Center Tübingen*, 2009.
 18. Colorectal Cancer Collaborative, G., Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*, 2001. 358(9290): p. 1291-304.
 19. De Winter, B. Y., Boeckxstaens, G. E., De Man, J. G., Moreels, T. G., Herman, A. G. and Pelckmans, P. A., Effects of mu- and kappa-opioid receptors on postoperative ileus in rats. *Eur J Pharmacol*, 1997. 339(1): p. 63-7.
 20. Dulskas, A., Klimovskij, M., Vitkauskienė, M. and Samalavicius, N. E., Effect

- of Coffee on the Length of Postoperative Ileus After Elective Laparoscopic Left-Sided Colectomy: A Randomized, Prospective Single-Center Study. *Dis Colon Rectum*, 2015. 58(11): p. 1064-9.
21. Edwards, D. P., Leppington-Clarke, A., Sexton, R., Heald, R. J. and Moran, B. J., Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial. *Br J Surg*, 2001. 88(3): p. 360-3.
 22. Enck, P., Rathmann, W., Spiekermann, M., Czerner, D., Tschöpe, D., Ziegler, D., Strohmeyer, G. and Gries, F. A., Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol*, 1994. 32(11): p. 637-41.
 23. Geißler, M., Graeven, U., Ätiologie und Risikofaktoren. In: Geißler, M., Hrsg. *Das kolorektale Karzinom*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme Georg Verlag; 2005: S. 7-11.
 24. Gellner, R. and Domschke, W., Epidemiology of obesity. *Chirurg*, 2008. 79(9): p. 807-10, 812-6, 818.
 25. Gerheuser, F. and Roth, A., Epidural anesthesia. *Anaesthesist*, 2007. 56(5): p. 499-523; quiz 524-6.
 26. Girlich, C., Hoffmann, U. and Bollheimer, C., Treatment of type 2 diabetes in elderly patients. *Internist (Berl)*, 2014. 55(7): p. 762-8.
 27. Gottschalk, A., Perioperative Organprotektion - Regionalanästhesie: Die Rolle der thorakalen Epiduralanästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010. 45 (4): S. 264-270.
 28. Guenaga, K. F., Lustosa, S. A., Saad, S. S., Saconato, H. and Matos, D., Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. Systematic review and meta-analysis. *Acta Cir Bras*, 2008. 23(3): p. 294-303.
 29. Halabi, W. J., Jafari, M. D., Nguyen, V. Q., Carmichael, J. C., Mills, S., Stamos, M. J. and Pigazzi, A., A nationwide analysis of the use and outcomes of epidural analgesia in open colorectal surgery. *J Gastrointest Surg*, 2013. 17(6): p. 1130-7.
 30. Haug, K., Brügger, L., von Flüe, M., Neue Aspekte in der Behandlung der postoperativen Darmatonie. *Schweiz Med Forum* 2004. 4: S. 108-114.
 31. Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. and Scheidt-Nave, C., Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1).

- Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. 56(5-6): p. 668-77.
32. Henne-Bruns, D., Dürig, M., Kremer, B., Chirurgie Duale Reihe, 2. korrigierte Auflage, Kolorektales Karzinom, 2003: S. 409-421.
 33. Hensel, M., Stracke, A.-S., Schenk, M., Spies, C., Pain Treatment in Elective Colonic Resections - 'On-Demand', Systemic Patient-Controlled Analgesia or Thoracic Epidural Analgesia? Chir Gastroenterol, 2005. 21: p. 324-332.
 34. Herold, G., und Mitarbeiter, Gastroenterologie. In: Herold, G., Hrsg. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold Gerd; 2006: S. 425-431.
 35. Hirche, Z., Willis, S., Intestinale Stomata. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 2014. 8(5): S. 299-314.
 36. Hölscher, A. H., Barthels, H., Siewert, J. R., Akutes Abdomen, Peritonitis, Ileus und traumatisiertes Abdomen. In: Siewert, J. R., Hrsg. Chirurgie. 9. Aufl. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2012: S. 725-745.
 37. Jehle, E. C., Bokemeyer, C., Brand, E., Budach, W., Buntrock, M., Burkart, C., Eisold, H., Greschniok, A., Grund, K.-E., Günther, E., Hartmann, J. T., Keller-Matschke, K., Klump, B., Nehls, O., Ohmenhäuser, A., Schäfer, J., Steinebrunner, P., Vetter, S., Kolon- und Rektumkarzinom - Pathologie. In: Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen, Hrsg. Kolonkarzinom Rektumkarzinom Analkarzinom. 2., überarbeitete Auflage. Tübingen: Südwestdeutsches Tumorzentrum; 2003: S. 2-6.
 38. Jorgensen, H., Wetterslev, J., Moiniche, S. and Dahl, J. B., Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD001893.
 39. Kasperek, M., Jauch, K.-W., Kolorektales Karzinom. In: Jauch, K.-W., Hrsg. Chirurgie Basisweiterbildung. 2. Aufl. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2012: S. 793-806.
 40. Kasperek, M. S., Rentsch, M., Postoperativer Ileus. In: Rentsch, M., Hrsg. Komplikationsmanagement in der Chirurgie. 1. Aufl. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2015: S. 199-202.
 41. Klein, P., Schlag, P. M., Stelzner, F., Sterk, P., Rektumkarzinom-Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. München: Urban & Fischer;

2003: S. 51-148.

42. Klink, C. D., Willis, S., Neumann, U. P., Jansen, M., Protektives Ileostoma vs. protektives Transversostoma. *Der Chirurg* 11, 2010(81): p. 974-977.
43. Koninger, J., Gutt, C. N., Wente, M. N., Friess, H., Martin, E. and Buchler, M. W., Postoperative ileus. Pathophysiology and prevention. *Chirurg*, 2006. 77(10): p. 904-12.
44. Kraus-Tiefenbacher, U., Rödel, C., Rektumkarzinom. In: Wannemacher, M., Hrsg. *Strahlentherapie*. 1. Aufl. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2006: S. 553-568.
45. Krebsinformationsdienst: Dick- und Enddarmkrebs - eine Einführung: Anatomie, Entstehung, Häufigkeit (Letzte Aktualisierung: 21.02.2018) unter: www.krebsinformationsdienst.de › Krebsarten › Darmkrebs [Stand: 10.06.2018]
46. Kreis, M. E. and Jauch, K. W., Surgical treatment of ileus. Differential diagnosis and therapeutic results. *Chirurg*, 2006. 77(10): p. 883-8.
47. Kube, R., Mroczkowski, P., Steinert, R., Sahm, M., Schmidt, U., Gastinger, I. and Lippert, H., Anastomotic leakage following bowel resections for colon cancer: multivariate analysis of risk factors. *Chirurg*, 2009. 80(12): p. 1153-9.
48. Kulu, Y., Buchler, M. W. and Ulrich, A., Perioperative complications of the lower gastrointestinal tract: Prevention, recognition and treatment. *Chirurg*, 2015. 86(4): p. 311-8.
49. Larsen, R., Abdominalchirurgische Intensivmedizin. In: Larsen, R., Hrsg. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 9. Aufl. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2016: S. 902-919.
50. Law, W. L., Chu, K. W. and Choi, H. K., Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg*, 2002. 89(6): p. 704-8.
51. Lehnert, T. and Herfarth, C., Principles and value of lymph node excision in colorectal carcinoma. *Chirurg*, 1996. 67(9): p. 889-99.
52. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinien-programm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [Stand: 15.02.2018]
53. Li, S., Liu, Y., Peng, Q., Xie, L., Wang, J. and Qin, X., Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: a meta-analysis of 17

- randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013. 28(7): p. 1122-32.
54. Lichtenauer, U. D., Seissler, J. and Scherbaum, W. A., Diabetic complications. Micro and macroangiopathic end-organ damage. *Internist (Berl)*, 2003. 44(7): p. 840-6, 848-52.
 55. Liersch, T., Becker, H., Langer, C., Rektumkarzinom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 2007. 1(1): S. 41-69.
 56. Lin, J., Peng, J., Qdaisat, A., Li, L., Chen, G., Lu, Z., Wu, X., Gao, Y., Zeng, Z., Ding, P., Pan, Z., Severe weight loss during preoperative chemoradiotherapy compromises survival outcome for patients with locally advanced rectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016. 142(12): p. 2551-2560.
 57. Lobo, D. N., Bostock, K. A., Neal, K. R., Perkins, A. C., Rowlands, B. J. and Allison, S. P., Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 359(9320): p. 1812-8.
 58. Loos, M., Quentmeier, P., Schuster, T., Nitsche, U., Gertler, R., Keerl, A., Kocher, T., Friess, H. and Rosenberg, R., Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20(6): p. 1816-28.
 59. Lutz, M. P., Adler, G., Chemotherapie des Kolonkarzinoms. *Der Internist*, 2001. 42: S. 1567-1582.
 60. Maier, S., Traeger, T., Westerholt, A. and Heidecke, C. D., Special aspects of abdominal sepsis. *Chirurg*, 2005. 76(9): p. 829-36.
 61. Marret, E., Remy, C. and Bonnet, F., Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg*, 2007. 94(6): p. 665-73.
 62. Marusch, F., Koch, A., Schmidt, U., Köckerling, F., Gastinger, I., Lippert, H., Stellenwert des protektiven Enterostomas bei tiefen anterioren Rektumresektionen zur Vermeidung von Anastomoseninsuffizienzen. 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2004.
 63. Mercury Study Group, Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*, 2006. 333(7572): p. 779.
 64. Mercury Study Group, Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in

- patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology*, 2007. 243(1): p. 132-9.
65. Millan, M., Biondo, S., Fraccalvieri, D., Frago, R., Golda, T. and Kreisler, E., Risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal cancer surgery. *World J Surg*, 2011. 36(1): p. 179-85.
 66. Moghadamyeghaneh, Z., Hwang, G. S., Hanna, M. H., Phelan, M., Carmichael, J. C., Mills, S., Pigazzi, A. and Stamos, M. J., Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surg Endosc*, 2016. 30(2): p. 603-9.
 67. Moore, B. A., Albers, K. M., Davis, B. M., Grandis, J. R., Togel, S. and Bauer, A. J., Altered inflammatory gene expression underlies increased susceptibility to murine postoperative ileus with advancing age. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007. 292(6): p. G1650-9.
 68. Moore, F. A., Feliciano, D. V., Andrassy, R. J., McArdle, A. H., Booth, F. V., Morgenstein-Wagner, T. B., Kellum, J. M., Jr., Welling, R. E. and Moore, E. E., Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg*, 1992. 216(2): p. 172-83.
 69. Müller, F., Komplikationen. In: Weigel, B., Hrsg. *Praxisbuch Unfallchirurgie*. 1. Aufl. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007: S. 1061-1103.
 70. Muller, S. A., Rahbari, N. N., Schneider, F., Warschkow, R., Simon, T., von Frankenberg, M., Bork, U., Weitz, J., Schmied, B. M. and Buchler, M. W., Randomized clinical trial on the effect of coffee on postoperative ileus following elective colectomy. *Br J Surg*, 2012. 99(11): p. 1530-8.
 71. Newell, D. J., Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol*, 1992. 21(5): p. 837-41.
 72. Pantelis, D., Kalff, J. C., Der postoperative Ileus - pathophysiologische Grundlagen und klinische Aspekte. *Chir Gastroenterol*, 2007. 23: S. 172-181.
 73. Plusczyk, T., Bolli, M. and Schilling, M., Ileus disease. *Chirurg*, 2006. 77(10): p. 898-903.
 74. Ponz de Leon, M., Marino, M., Benatti, P., Rossi, G., Menigatti, M., Pedroni, M., Di Gregorio, C., Losi, L., Borghi, F., Scarselli, A., Ponti, G., Roncari, B., Zangardi, G., Abbati, G., Ascari, E. and Roncucci, L., Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann Oncol*, 2004. 15(6): p. 940-6.

75. Popping, D. M., Zahn, P. K., Van Aken, H. K., Dasch, B., Boche, R. and Pogatzki-Zahn, E. M., Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*, 2008. 101(6): p. 832-40.
76. Rathmann, W., Diabetes - Diagnose, Epidemiologie, Screening. *Der Diabetologe*, 2007. 3(6): S. 452-462.
77. Reibetanz, J., Kim, M., Germer, C. T. and Schlegel, N., Late complications and functional disorders after rectal resection: Prevention, detection and therapy. *Chirurg*, 2015. 86(4): p. 326-31.
78. Rondelli, F., Reboldi, P., Rulli, A., Barberini, F., Guerrisi, A., Izzo, L., Bolognese, A., Covarelli, P., Boselli, C., Becattini, C. and Noya, G., Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 2009. 24(5): p. 479-88.
79. Rullier, E., Le Toux, N., Laurent, C., Garrelon, J. L., Parneix, M. and Saric, J., Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J Surg*, 2001. 25(3): p. 274-7; discussion 277-8.
80. Rushfeldt, C. F., Sveinbjornsson, B., Soreide, K. and Vonen, B., Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*, 2011. 26(12): p. 1501-9.
81. Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rodel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C. F., Karstens, J. H., Liersch, T., Schmidberger, H., Raab, R. and German Rectal Cancer Study, Group, Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(17): p. 1731-40.
82. Smith, J. D., Paty, P. B., Guillem, J. G., Temple, L. K., Weiser, M. R., Nash, G. M., Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*, 2012. 256(6): p. 1034-8.
83. Song, G. M., Deng, Y. H., Jin, Y. H., Zhou, J. G. and Tian, X., Meta-analysis comparing chewing gum versus standard postoperative care after colorectal resection. *Oncotarget*, 2016. 7(43): p. 70066-70079.
84. Sorensen, L. T., Jorgensen, T., Kirkeby, L. T., Skovdal, J., Vennits, B. and

- Wille-Jorgensen, P., Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg*, 1999. 86(7): p. 927-31.
85. Strian, F., Erkrankungen und Miterkrankungen des Herzens. In: Strian, F., Hrsg. *Das Herz: Wie Herz, Gehirn und Psyche zusammenwirken*. 1. Aufl. München: C. H. Beck; 1998: S. 57-73.
 86. Stumpf, M., Junge, K., Wendlandt, M., Krones, C., Ulmer, F., Klinge, U. and Schumpelick, V., Risk factors for anastomotic leakage after colorectal surgery. *Zentralbl Chir*, 2009. 134(3): p. 242-8.
 87. Stumpf, M., Klinge, U. and Mertens, P. R., Anastomotic leakage in the gastrointestinal tract-repair and prognosis. *Chirurg*, 2004. 75(11): p. 1056-62.
 88. Sydow, M., Burchardi, H., Management der akuten respiratorischen Insuffizienz bei chronisch obstruktiven Lungenkranken. In: Kilian, J., Hrsg. *Grundzüge der Beatmung*. 2. Aufl. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2013: S. 279-289.
 89. Talley, N. J., Young, L., Bytzer, P., Hammer, J., Leemon, M., Jones, M. and Horowitz, M., Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(1): p. 71-6.
 90. Thalheimer, A., Koertum, M., Thiede, A., Waaga-Gasser, A. M., Meyer, D., Das protektive Ileostoma bei tiefer anteriorer Rektumresektion - ein notwendiges Übel? 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2005.
 91. Thomas, E. J., Goldman, L., Mangione, C. M., Marcantonio, E. R., Cook, E. F., Ludwig, L., Sugarbaker, D., Poss, R., Donaldson, M. and Lee, T. H., Body mass index as a correlate of postoperative complications and resource utilization. *Am J Med*, 1997. 102(3): p. 277-83.
 92. Tilney, H. S., Sains, P. S., Lovegrove, R. E., Reese, G. E., Heriot, A. G. and Tekkis, P. P., Comparison of outcomes following ileostomy versus colostomy for defunctioning colorectal anastomoses. *World J Surg*, 2007. 31(5): p. 1142-51.
 93. Valenti, V., Hernandez-Lizoain, J. L., Baixauli, J., Pastor, C., Aristu, J., Diaz-Gonzalez, J., Beunza, J. J. and Alvarez-Cienfuegos, J. A., Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(5): p. 1744-51.
 94. van der Spoel, J. I., Oudemans-van Straaten, H. M., Stoutenbeek, C. P., Bosman, R. J. and Zandstra, D. F., Neostigmine resolves critical illness-related colonic

- ileus in intensive care patients with multiple organ failure-a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*, 2001. 27(5): p. 822-7.
95. Vasen, H. F., Wijnen, J. T., Menko, F. H., Kleibeuker, J. H., Taal, B. G., Griffioen, G., Nagengast, F. M., Meijers-Heijboer, E. H., Bertario, L., Varesco, L., Bisgaard, M. L., Mohr, J., Fodde, R. and Khan, P. M., Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*, 1996. 110(4): p. 1020-7.
 96. Vather, R. and Bissett, I. P., Risk factors for the development of prolonged postoperative ileus following elective colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*, 2013. 28(10): p. 1385-91.
 97. Vather, R., Josephson, R., Jaung, R., Robertson, J. and Bissett, I., Development of a risk stratification system for the occurrence of prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: a prospective risk factor analysis. *Surgery*, 2015. 157(4): p. 764-73.
 98. Vergara-Fernandez, O., Gonzalez-Vargas, A. P., Castellanos-Juarez, J. C., Salgado-Nesme, N. and Sanchez-Garcia Ramos, E., Usefulness of Gum Chewing to Decrease Postoperative Ileus in Colorectal Surgery with Primary Anastomosis: A Randomized Controlled Trial. *Rev Invest Clin*, 2016. 68(6): p. 314-318.
 99. Walker, K. G., Bell, S. W., Rickard, M. J., Mehanna, D., Dent, O. F., Chapuis, P. H., Bokey, E. L., Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 255-9.
 100. Weitz, J., Schalhorn, A., Kadmon, M., Eble, M. J. und Herfarth, C., Kolon- und Rektumkarzinom. In: Hiddemann, W., Bartram, C. R., Huber, H., Hrsg. *Die Onkologie*. 1. Aufl. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 2004: S. 875-932.
 101. Wessel, L. M., Kohl, M., Kaiser, M. M., Wünsch, L., Kahl, F. O., Fischer, F., Prophylaxe und Therapie der Magen-Darm-Atonie. *Intensivmed*, 2006. 43: S. 619-627.
 102. Wirth, A., Übergewicht steigert postoperative Thrombosegefahr. *CardioVasc*, 2012. 12(5): S. 55.
 103. Wittekind, C., *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH; 2017: 336 S.

104. Woeste, G., Schröder, O., Ileus und toxisches Megakolon. In: Marx, G., Hrsg. Die Intensivmedizin. 12. Aufl. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015: S. 853-862.
105. Wolthuis, A. M., Bislenghi, G., Lambrecht, M., Fieuws, S., de Buck van Overstraeten, A., Boeckxstaens, G. and D'Hoore, A., Preoperative risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal resection. *Int J Colorectal Dis*, 2017. 32(6): p. 883-890.
106. Wong, N. Y. and Eu, K. W., A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(11): p. 2076-9.
107. Wu, C. L., Cohen, S. R., Richman, J. M., Rowlingson, A. J., Courpas, G. E., Cheung, K., Lin, E. E. and Liu, S. S., Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 2005. 103(5): p. 1079-88; quiz 1109-10.
108. Ziegler, D., Autonome Neuropathie bei Diabetes. *Der Diabetologe*, 2008. 4(5): S. 379-389.
109. Zugel, N., Bruer, C., Breitschaft, K. and Angster, R., Effect of thoracic epidural analgesia on the early postoperative phase after interventions on the gastrointestinal tract. *Chirurg*, 2002. 73(3): p. 262-8.

11 Publikationsverzeichnis

Reichert, M., Weber, C., Pons-Kühnemann, J., Hecker, M., Padberg, W., Hecker, A.,
Protective loop ileostomy increases the risk for prolonged postoperative paralytic ileus
after open oncologic rectal resection. *Int J Colorectal Dis*, 2018. 33(11): p. 1551-1557.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben:

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. Winfried Padberg und Herrn PD Dr. Andreas Hecker für die Überlassung des interessanten Themas.

Herrn Dr. Martin Reichert danke ich herzlich für seine hervorragende Betreuung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ich möchte auch Frau Christine Scheibelhut, Herrn Dr. Rolf-Hasso Bödeker und Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann vom Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Giessen für die statistische Auswertung der Daten und hilfreichen Anregungen meinen Dank aussprechen.

Abschließend danke ich meinen Eltern für ihre fortwährende Unterstützung und Ermutigung.