

Aus der  
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

**Nutzenanalyse der Blutentnahme am ersten postoperativen  
Tag nach Cholezystektomie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Wiegand, Lisa**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Ladurner  
2. Berichterstatter: Professor Dr. N. P. Malek

Tag der Disputation: 22.12.2022

*Für meine Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	5
<b>1. Einleitung</b> .....	6
1.1. Anatomie .....	6
1.2. Physiologie der Gallenblase .....	7
1.3. Pathogenese von Gallensteinen .....	9
1.4. Gallenblasenchirurgie .....	10
1.4.1. Indikation zur laparoskopischen Cholezystektomie .....	10
1.5. Komplikationen .....	14
1.6. Perioperatives Management bei der laparoskopischen Cholezystektomie .....	22
1.6.1. Präoperative Diagnostik .....	22
1.6.2. Postoperative Diagnostik.....	28
1.7. Fragestellung .....	31
<b>2. Material und Methoden</b> .....	33
2.1. Studiendesign .....	33
2.2. Analyseparameter.....	33
2.3. Statistik .....	39
<b>3. Ergebnisse</b> .....	41
3.1. Geschlechts- und Altersverteilung .....	41
3.2. Diagnose .....	42
3.3. Histologie.....	42
3.4. Elektivität .....	43
3.5. Operationsdauer.....	43
3.6. Postoperativer stationärer Aufenthalt.....	45
3.7. ERCP-Untersuchung .....	45
3.8. Laborparameter .....	47
3.9. Komplikationen .....	48
3.9.1. Blutungskomplikationen und Hämoglobin .....	52
3.9.2. Blutungskomplikationen und Thrombozyten.....	54
3.9.3. Biliäre Komplikationen und Bilirubin .....	56
3.9.4. weitere Laborparameter .....	61

3.10. Akute Cholezystektomien vs. Nicht-akute Cholezystektomien .....	64
3.10.1. Subgruppenanalyse der Komplikationen bei akuter Cholezystitis .	68
3.10.2. Subgruppenanalyse der Komplikationen bei nicht-akuter Cholezystektomie .....	72
<b>4. Diskussion</b> .....	76
4.1. Relevanz der routinemäßigen postoperativen Laborkontrolle.....	76
4.2. Hämoglobin .....	77
4.3. Thrombozyten.....	79
4.4. Bilirubin und GPT.....	81
4.5. Leukozyten .....	90
4.6. Bewertung und Einordnung in den klinischen Kontext.....	94
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	97
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	99
<b>7. Tabellenverzeichnis</b> .....	106
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b> .....	107
<b>9. Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	108
<b>10. Veröffentlichung</b> .....	109
<b>11. Danksagung</b> .....	110

## Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the curve
BDA	bilio-digestive Anastomose
BMI	Body-Mass-Index
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiografie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
LDH	Laktatdehydrogenase
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
Mdn	Median
MRCP	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Na <sup>+</sup>	Natrium
NPW	negativ prädiktiver Wert
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
POD	Postoperative Day
PPW	positiv prädiktiver Wert
RDW	Erythrozyten-Verteilungsbreite
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
TIA	transitorische ischämische Attacke
ZNS	zentrales Nervensystem
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

## 1. Einleitung

Das Gallensteinleiden zählt zu den häufigsten Erkrankungen, welche zu einer Hospitalisierung von Patienten führt [1]. Die Fallzahlen nehmen in Europa in den letzten Jahrzehnten weiterhin zu [2]. Besonders häufig betroffen sind Frauen sowie ältere Personen [3]. In Ländern mit ehemals niedrigen Prävalenzraten zeigen sich stetig steigende Patientenzahlen seit der Etablierung von hochkalorischer, kohlenhydratreicher und ballaststoffarmer Ernährung bei gleichzeitig sinkender körperlicher Aktivität [4].

Die Mortalität der Cholelithiasis ist gering. Dennoch hat die Prävention, Diagnostik sowie Therapie des Gallensteinleidens auf Grund der hohen Inzidenz und Prävalenz einen relevanten ökonomischen Einfluss auf das Gesundheitssystem [5]. Auf Grund der zunehmenden Überalterung der deutschen Bevölkerung und durch die höhere Inzidenz bei Älteren wird das Gesundheitssystem in Zukunft zusätzlich mit einer Vielzahl von Gallensteinleiden belastet werden [2]

### 1.1. Anatomie

Die Gallenblase befindet sich in der Fossa vesicae biliaris an der Facies visceralis der Leber anliegend. Auf die Bauchdecke projiziert befindet sie sich etwa auf Höhe der 9. Rippe. Über Teile der Glisson-Kapsel ist sie mit der Leber bindegewebig verwachsen. Sie wird in Fundus, Korpus und Kollum unterteilt, welcher über den Ductus cysticus in den Ductus hepaticus communis mündet. Über den gemeinsamen Ductus choledochus wird die Gallenflüssigkeit über die Papilla duodeni major in den Pars descendens des Duodenum geleitet.

Der Corpus steht in Kontakt zur Flexura coli dextra und der Gallenblasenhals hat Kontakt zur Pars superior duodeni.

Die Gallenblase fasst im physiologischen Zustand etwa 40–50 ml Gallenflüssigkeit. Sie kann jedoch bei stärkerer Füllung bis zu 200 ml Flüssigkeit speichern. Arteriell versorgt wird die Gallenblase über die Arteria cystica, welche aus der Arteria hepatica propria entspringt.

Die Facies visceralis des fünften Leberlappens bildet gemeinsam mit dem Ductus cysticus und dem Ductus hepaticus communis das Calot-Dreieck (Trigonum cystohepaticum), durch welches die Arteria cystica zieht [6]–[8].

## 1.2. Physiologie der Gallenblase

Täglich werden intrahepatisch etwa 650 ml Gallenflüssigkeit mit einer Rate von rund 0,4 ml/min produziert. Hiervon stammen 80 % aus den Hepatozyten und 20 % aus den Cholangiozyten des Gallengangepithels.

80 % der Gallenflüssigkeit ist Wasser. Des Weiteren sind zu 12 % Gallensalze enthalten. Lecithine und Phospholipide machen 4 % und Cholesterin 0,7 % aus. Außerdem finden sich Alkalische Phosphatasen sowie Ausscheidungsprodukte wie Bilirubin, Hormone und Medikamente. Die wichtigsten Bestandteile der Galle für die Verdauung sind die verschiedenen Gallensäuren (Cholsäure, Chenodesoxycholsäure, Desoxycholsäure, Lithocholsäure). Ihre Hauptaufgabe ist die Emulsifikation der Nahrungsfette zur Resorption im Dünndarm.

Die Synthese der primären (unkonjugierten) Gallensäuren findet in den Hepatozyten statt. Die primären Gallensäuren werden mit Taurin oder Glycin konjugiert und im Anschluss als konjugierte Gallensäuren in die Gallenkanälchen der Leber sezerniert. Durch den alkalischen pH-Wert der Lebergalle liegen die Gallensäuren in der Lebergalle hauptsächlich als gut lösliche Gallensalze vor.

Gallensäuren sind amphiphil, haben also einen hydrophilen sowie einen hydrophoben Anteil. Durch diese Eigenschaft schließen sie sich in wässriger Lösung zu Mizellen zusammen, vorausgesetzt, die Konzentration an Gallensäuren überschreitet die kritische mizellare Konzentration von 1-2 mmol/l. Im Inneren der Mizellen können Cholesterin und Phospholipide gespeichert und somit als Emulsion wasserlöslich gemacht werden.

Übersteigt die Konzentration von Cholesterin das Fassungsvermögen der Mizellen, kristallisiert es aus und Cholesterinsteine können entstehen.

Während der interdigestiven Phase gelangen ca. 50 % der Gallenflüssigkeit in die Gallenblase und werden dort zur Blasengalle konzentriert. Wichtig hierfür ist der Verschluss der Gallenblase durch den Musculus Sphincter Oddi. Die Gallenflüssigkeit kann innerhalb von vier Stunden auf 10 % ihres Ausgangsvolumens konzentriert werden. Demnach werden die Bestandteile wie Gallensäuren, Bilirubin, Cholesterol und Phospholipide bis auf das 10-fache konzentriert. Die treibende Kraft für die Konzentrierung ist die Natrium (Na<sup>+</sup>)- und Chlorid (Cl<sup>-</sup>)-Resorption an der apikalen Membran des Gallenblasenepithels [9].

Gelangt fettreiche Nahrung in das Duodenum, wird das Hormon Cholezystokinin freigesetzt. Dieses vermittelt die Kontraktion der Gallenblase mit gleichzeitiger Relaxierung des Sphincter Oddi und anschließendem Abfluss der Galle in das Duodenum. Die Gallenblasenmotilität wird durch parasymphatische Neurone oder Parasympathomimetika verstärkt. Außerdem fließt die Lebergalle während der digestiven Phase auch direkt über den Dc. hepaticus communis und Dc. choledochus in das Duodenum ohne Zwischenspeicherung in der Gallenblase. Bereits ca. zwei Minuten nach Kontakt der Duodenalmukosa mit den Nahrungsfetten setzt die Kontraktion der Gallenblase ein. Diese ist nach 15-90 min vollständig entleert.

Die Kontraktion der Gallenblase ist ein Zusammenspiel aus tonischer und rhythmischer Kontraktion. Es werden Drücke von 25-30 mmHg erreicht, was bei gleichzeitiger Relaxation des Sphincter Oddi zu einem Galleabfluss in den Darm führt [9].

Der Gesamtvorrat an Gallensäuren beträgt 2-4 g pro Person. Die Gallensäuren zirkulieren 4-12-mal pro Tag im enterohepatischen Kreislauf. Im unteren Ileum werden 95 % der primären und sekundären Gallensäuren wieder aus dem Darmlumen resorbiert. Über den Stuhl gehen 0,6 g Gallensäuren pro Tag verloren. Dieser Anteil wird in der Leber aus Cholesterol neu synthetisiert [9].

Kann keine Galle mehr in das Duodenum abfließen oder ist die Produktion eingeschränkt, werden bis zu 40 % der aufgenommenen Nahrungsfette unverdaut

über den Darm ausgeschieden. Hierdurch kann es zu Fettstühlen (Steatorrhö) und einem relevanten Nährstoffverlust kommen [10].

### **1.3. Pathogenese von Gallensteinen**

Grundsätzlich werden drei Arten von Gallensteinen unterschieden: Cholesterinsteine, schwarze Pigmentsteine und braune Pigmentsteine.

Über 90 % aller Gallensteine in der westlichen Bevölkerung sind Cholesterinsteine [4]. Die Bildung erfolgt hauptsächlich in der Gallenblase durch eine gesteigerte hepatokanalikuläre Cholesterinsekretion. Steigt die Cholesterinsekretion an oder sinkt der Lecithinanteil in der Gallenflüssigkeit ab, kristallisiert das Cholesterin in den Mizellen aus und es bilden sich Cholesterinsteine [9]. Vier Faktoren können die Ausbildung von Cholesterinsteinen fördern :

- Übersättigung der Gallenflüssigkeit mit Cholesterin
- Verminderte Motilität der Gallenblase
- Beschleunigte Cholesterinsteinbildung
- Hypersekretion von Schleim in der Gallenblase

Der Anteil an Cholesterin in den Cholesterinsteinen kann von 50 % bis 100 % reichen und macht die typische Morphologie der glatten, leicht ovalen gelblichen Steine aus. Je höher die Anteile von Calciumkarbonat, Phosphaten und Bilirubin sind, desto unregelmäßiger ist die Oberfläche und Farbe der Steine.

Schwarze Pigmentsteine entstehen dahingegen in der Gallenblase durch eine Bilirubin-Hypersekretion. Der Hauptbestandteil der schwarzen Pigmentsteine sind Calciumsalze von unkonjugiertem Bilirubin. Besonders Erkrankungen mit erhöhten Spiegel von unkonjugiertem Bilirubin steigern das Risiko für die Bildung von Pigmentsteinen. Hierzu zählen unter anderem eine chronisch hämolytische Anämie oder Erkrankungen des Dünndarms. Der Durchmesser der schwarzen Pigmentsteine ist meist nicht größer als 1,5 cm [11].

Braune Pigmentsteine bilden sich in den Gallengängen durch eine Stase des Galleabflusses mit bakterieller Besiedlung im Rahmen von chronischen Cholangitiden [12]. Ihre Inhaltsstoffe ähneln denen der schwarzen Pigmentsteine.

Zusätzlich können noch Cholesterin oder Calciumsalze von Palmitat oder Stearat enthalten sein [11].

#### **1.4. Gallenblasenchirurgie**

Die erste laparoskopische Cholezystektomie wurde von Erich Mühe in Böblingen im Jahr 1985 durchgeführt [13]. Nach der Entwicklung und Einführung von Computer-Chip gesteuerten Kameras 1986 erlebte die laparoskopische Cholezystektomie ein stetiges Wachstum und wird heute in über 90 % der operationsbedürftigen Gallensteinerkrankungen durchgeführt [14].

Die laparoskopische Cholezystektomie gilt heute als Goldstandard für die Behandlung einer symptomatischen Cholezystolithiasis und wird in der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen empfohlen [15]. Im Jahr 2017 wurden alleine in Deutschland über 200.000 Cholezystektomien durchgeführt [16, S. 311].

##### **1.4.1. Indikation zur laparoskopischen Cholezystektomie**

Eine laparoskopische Cholezystektomie sollte bei unkomplizierter Cholezystolithiasis mit charakteristischen biliären Schmerzen erfolgen, da ein Rezidivrisiko von neuen Gallenkoliken besteht [15].

Bei der Diagnose „akute Cholezystitis“ sollte eine unverzügliche laparoskopische Cholezystektomie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Diagnosestellung erfolgen. Die Morbidität, die postoperative Komplikationsrate, die Re-Operationsrate, die Konversionsrate, die Aufenthaltsdauer sowie die Krankenhauskosten waren in Studien bei einer unverzüglichen Operation signifikant niedriger als bei einer Cholezystektomie im Intervall nach 6 oder mehr Tagen [14], [15].

Sollte eine unverzügliche Operation bei akuter Cholezystitis aus gesundheitlichen Gründen der Erkrankten oder aus Kapazitätsgründen nicht möglich sein, so sollte eine frühelektive Operation in den ersten 72 Stunden nach Symptombeginn erfolgen. Alternativ empfiehlt die Tokyo-Leitlinie bei Inoperabilität oder hohen Risikofaktoren (Alter  $\geq 65$  Jahre oder Klassifikation der American Society of

Anesthesiologists (ASA)  $\geq 3$ ) eine perkutane transhepatische, endoskopisch transpapilläre oder endosonografisch gestützte Drainage in die Gallenblase einzulegen (Cholezystostomie) [12], [16].

Die Diagnosekriterien für eine akute Cholezystitis wurden 2018 durch die Tokyo-Leitlinien reevaluiert. Sie beinhalten die Kombination aus klinischer und laborchemischer Diagnostik sowie einer Bildgebung. Die Verdachtsdiagnose „akute Cholezystitis“ kann angenommen werden, wenn sich mindestens eine klinische und eine laborchemische Auffälligkeit zeigt. Eine definitive Diagnose einer akuten Cholezystitis kann gestellt werden, wenn sich zusätzlich zu mindestens einem klinischen und einem laborchemischen Symptom auch noch Charakteristika in der Bildgebung zeigen [17]. Die Diagnosekriterien der Tokyo-Leitlinien von 2018 können der Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Diagnosekriterien für akute Cholezystitis nach den Tokyo-Leitlinien 2018 [17]

A	Lokale Entzündungszeichen (1) Murphy-Zeichen (2) Umfangsvermehrung/Schmerz/Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten
B	Systemische Entzündungszeichen (1) Fieber (2) Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) (3) Leukozytose
C	Bildgebung (1) Charakteristische Bildgebung für akute Cholezystitis
Verdachtsdiagnose	1 Merkmal aus Gruppe A + 1 Merkmal aus Gruppe B
Definitive Diagnose	1 Merkmal aus Gruppe A + jeweils 1 Merkmal aus B und C

Gallenblasen-Sludge kann ähnliche Beschwerden wie solide Gallensteine verursachen. Auch die Häufigkeit von biliären Beschwerden und Komplikationen ist ähnlich wie bei regulären Gallensteinen [18]. Daher stellt auch die Diagnose

„Gallenblasen-Sludge“ mit biliärer Symptomatik eine OP-Indikation dar. Die Cholezystektomie ist bei alleinigem Vorhandensein von Sludge ohne Symptome jedoch nicht indiziert.

Eine Porzellangallenblase sollte auf Grund des Risikos eines Gallenblasenkarzinoms von bis zu 62 % prophylaktisch entfernt werden [15]. Auch Gallensteine mit einem Durchmesser > 3 cm stellen ein Risiko für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms dar und sollten daher im Rahmen einer laparoskopischen Cholezystektomie entfernt werden [19].

Personen mit Gallenblasenpolypen  $\geq 1$  cm sollten cholezystektomiert werden, da das Karzinomrisiko mit der zunehmenden Größe von Polypen deutlich ansteigt. Sind kleine Polypen (< 1 cm) ohne begleitende Risikofaktoren vorhanden, genügt eine Verlaufskontrolle des Polypenwachstums. Sind Polypen < 1 cm in Kombination mit anderen Risikofaktoren für eine Karzinomentwicklung (Alter > 50 Jahre, Größenzunahme des Polypen, Gallensteine, fokale Gallenblasenwandverdickung) oder begleitende biliäre Symptome vorhanden, kann die laparoskopische Cholezystektomie dennoch erwogen werden [20].

Nach der S3-Leitlinie wird die simultane Cholezystektomie im Rahmen von onkologischen Operationen an Magen oder Ösophagus mit systematischer Lymphadenektomie empfohlen [15]. Allerdings besteht laut Leitlinie keine dringende Notwendigkeit der simultanen Cholezystektomie. Eher sollte die simultane Cholezystektomie bei Erkrankten mit weiteren Risikofaktoren für eine langfristig zu entwickelnde Cholelithiasis (z.B. junge Personen mit früh diagnostiziertem Karzinom und dadurch höherer Lebenserwartung) durchgeführt werden [21].

Die simultane Cholezystektomie sollte im Rahmen der metabolischen Chirurgie (laparoskopische Roux-en-Y-Rekonstruktion, Gastric Banding oder Sleeve Gastrektomie) nur bei vorbekannten symptomatischen Steinen erfolgen [15].

Sind sowohl Steine in der Gallenblase als auch im Ductus choledochus vorhanden, sollte ein therapeutisches Splitting, bestehend aus prä- oder intraoperativer endoskopischer Papillotomie und laparoskopischer Cholezystektomie erfolgen.

In Deutschland hat sich das präoperative Splitting aus organisatorischen und logistischen Gründen etabliert.

Wurde der Gallengang präoperativ saniert, sollte die anschließende Cholezystektomie innerhalb von 72 Stunden erfolgen. Hierdurch reduziert sich das Risiko für erneute biliäre Symptome während der Wartezeit auf die Cholezystektomie um 92 % [22].

Werden Choledochussteine intraoperativ diagnostiziert, sollte eine laparoskopische Choledochusrevision oder ein therapeutisches Splitting mittels postoperativer endoskopischer Papillotomie erfolgen [15].

Ist eine alleinige Choledocholithiasis ohne weitere Steine in der Gallenblase diagnostiziert, kann die Therapie auch nur mittels endoskopischer Papillotomie erfolgen und eine laparoskopische Cholezystektomie muss nicht zwingend durchgeführt werden [15].

Bei asymptomatischen Steinträgern ist die laparoskopische Cholezystektomie nicht indiziert. Die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung von biliären Symptomen beträgt in den ersten 5 Jahren nach der Diagnose „Cholelithiasis“ 4 % pro Jahr [23].

Relative Kontraindikationen für die laparoskopische Cholezystektomie waren bis vor einigen Jahren: Blutgerinnungsstörungen, Verdacht eines Gallenblasen- oder Gallengangskarzinoms, schwere kardiopulmonale Erkrankungen, eine Leberzirrhose mit portaler Hypertension, multiple abdominelle Voroperationen, eine gangränöse Cholezystitis, ein Gallensteinileus sowie ein mögliches Bouveret-Syndrom [21], [22]. Beim Bouveret-Syndrom handelt es sich um eine seltene Form des Gallensteinileus. Der betroffene Stein wandert über eine Fistel in das Duodenum, wo er den Bulbus duodeni verlegt. Dadurch kommt es zu einer Magenaustrittsstenose [24].

Es hat sich jedoch gezeigt, dass zum Beispiel die laparoskopische Resektion eines Gallenblasenkarzinoms im Frühstadium keine erhöhten Risiken oder eine erniedrigte Lebenserwartung gegenüber einer konventionell-offenen Resektion hat [25]. Weiterhin hat eine Leberzirrhose bis zum Child-Pugh-Score B keine

erhöhten perioperativen Risiken oder Komplikationen [26]. Vorausgehende Oberbauch-Operationen haben in einer Studie von Atasoy et al. eine erhöhte postoperative Komplikationsrate, jedoch keine Verlängerung des stationären Aufenthalts nach laparoskopischer Cholezystektomie gezeigt [27].

Durch die langjährige Erfahrung sowie weite Verbreitung der laparoskopischen Cholezystektomie werden die bisherigen Kontraindikationen vermehrt in Frage gestellt. Bei der Indikationsstellung sollten Vorerkrankungen und Voroperationen der Patienten dennoch kritisch geprüft werden und die Möglichkeit einer offenen Vorgehensweise in Betracht gezogen werden.

### **1.5. Komplikationen**

Im Jahr 2014 kam es in 2,39 % der laparoskopisch begonnenen Cholezystektomien in Deutschland zu mindestens einer eingriffsspezifischen behandlungsbedürftigen Komplikation [28].

Zu den laparoskopisch begonnenen Cholezystektomien zählen jedoch auch diejenigen Cholezystektomien, welche intraoperativ zur offen-chirurgischen Operation konvertiert sind. Die Komplikationsrate von rein laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomien liegt demnach voraussichtlich unter den beschriebenen 2.39 %.

Die Letalität aller in Deutschland durchgeführten Cholezystektomien betrug 2014 0,9 %. Bei Patienten mit geringeren Risikofaktoren (ASA-Klassen 1-3) betrug die Letalität lediglich 0,42 % [28].

Bei den primär offen-chirurgischen Cholezystektomien kam es 2014 mit 10,38 % zu wesentlich mehr eingriffsspezifischen behandlungsbedürftigen Komplikationen. Am häufigsten kam es mit 2,29 % zu behandlungsbedürftigen Blutungen sowie in 1,29 % der Fälle zu Zystikusstumpfsuffizienzen [28]. Die Wahl des offenen Zugangs wird jedoch vermehrt bei Personen mit ungünstigen Voraussetzungen und multiplen Risikofaktoren gewählt. Daher beruht die höhere Komplikationsrate eher auf einem Selektionseffekt.

Intra- und postoperative Komplikationen sind abhängig von der Operationsdauer, der Konversion von laparoskopisch zu offen, der Erfahrung der Chirurgen, dem Body-Mass-Index (BMI) sowie der ASA-Klasse [29].

Eingeteilt werden postoperative Komplikationen meist durch die modifizierte Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo. Diese hat sich in den letzten Jahren als einfach und schnell anzuwendende Klassifikation etabliert. Es werden fünf Kategorien unterschieden, wobei von der minimalen Abweichung des Normalzustands ohne weitere therapeutische Maßnahmen bis zum Tod des Patienten gestaffelt unterschieden wird [30]. In Tabelle 2 ist die Klassifikation nach Clavien-Dindo dargestellt.

Bei der laparoskopischen Cholezystektomie können zum einen Komplikationen durch den operativen Zugang zum intraabdominellen Raum, die Herstellung des Pneumoperitoneums oder Komplikationen im direkten Operationsgebiet auftreten [31].

Bei den laparoskopisch begonnenen Cholezystektomien kam es im Jahr 2014 in 0,74 % der Fälle zu therapiebedürftigen Blutungskomplikationen [28]. Bei rein laparoskopischen Cholezystektomien (ohne Konversion) werden in der Literatur Blutungsinzidenzen von 0,4 %-1,97 % angegeben [32].

Diese finden sich zu zwei Dritteln postoperativ, nachdem das Pneumoperitoneum aufgehoben wurde. In 0,07 %-0,4 % der Cholezystektomien treten Gefäßverletzungen der großen Gefäße (Aorta, Iliakalgefäße, Vena cava, Mesenterialgefäße und Lumbalgefäße) auf. Die Gefäßverletzungen von kleinen Gefäßen, wie den epigastrischen, kleinen mesenterialen oder omentalen Gefäßen, treten in 0,1 %-1,2 % auf. In den meisten Fällen treten Blutungskomplikationen bei Patienten mit diagnostizierter Leberzirrhose auf. Die Mortalität der Gefäßverletzungen liegt bei 0,05 %-0,2 % [31].

Tabelle 2: Modifizierte Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo [30]

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention.  Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
Grad III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
Grad IIIa	Ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs
Grad IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten

Verletzungen des Ductus choledochus gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen der Cholezystektomie [15]. Die Notwendigkeit einer Konversion wird in rund einem Drittel aller Fälle durch eine Verletzung der Gallengänge verursacht [33]. Im Jahr 2014 kam es zwar nur in 0,12 % aller Cholezystektomien zu einer Durchtrennung oder einem Verschluss des Ductus hepatocholedochus

[28], jedoch führt die Verletzung der Gallengänge häufig zu einer Re-Operation sowie einer signifikant geminderten Lebensqualität [34]. Die Rate ist bei den rein laparoskopischen Cholezystektomien mit 0,2 % bis 0,8 % höher als bei den offenchirurgischen Cholezystektomien [31]. Häufig werden die Gallengangsverletzungen nicht intraoperativ bemerkt und können daher erst verspätet therapiert werden [35].

Ursachen und Risikofaktoren für eine Verletzung des Ductus choledochus sind unter anderem die fehlende Identifikation des Ductus cysticus, Notfalleingriffe, die geringe Erfahrung des Operateurs, eine akute Cholezystitis, große impaktierte Gallensteine sowie anatomische Besonderheiten mit akzessorischen Gallengängen [33], [34].

Gallengangsleckagen treten hauptsächlich durch eine Verlagerung der Verschlussclips, eine Nekrose des Zystikusstumpfes durch den Clip oder durchtrennte aberrante Gallengänge auf [31].

Zu einer Zystikusstumpfsuffizienz kam es 2014 in 0,34 % aller laparoskopisch begonnenen Cholezystektomien [28].

Um Galleckagen und Insuffizienzen schnell und eindeutig zu diagnostizieren, sollte eine Cholangiografie zu jeder Zeit im Krankenhaus möglich sein. Es besteht die Annahme, dass Galleckagen durch eine routinemäßige intraoperative Cholangiografie frühzeitig entdeckt und dementsprechend therapiert werden könnten [31]. Aktuell gibt es keine Verpflichtung zum routinemäßigen Einsatz einer intraoperativen Cholangiografie [15].

Die Verletzung oder Durchtrennung der Gallenwege kann in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden. Hierfür können diverse Klassifikationen angewandt werden.

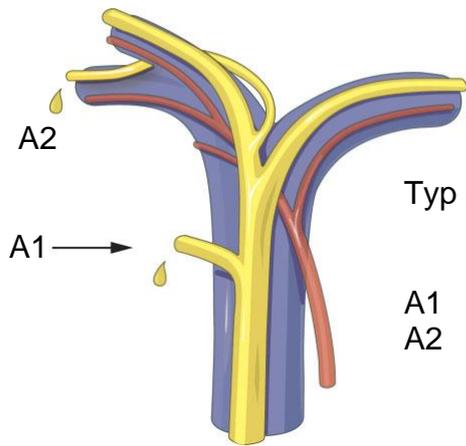
Eine der häufigsten angewandten Klassifikationen ist die Bismuth Klassifikation. Sie wurde als erste Klassifikation zur Einteilung der Gallengangsverletzungen 1982 veröffentlicht. Sie beschreibt die Verletzungen hauptsächlich anhand der anatomischen Lokalisation. Es werden fünf Gruppierungen je nach Entfernung

zur Bifurkation des Ductus hepaticus communis und zu den hilären Strukturen unterteilt [36].

Die Strasberg Klassifikation ist eine Abwandlung der Bismuth Klassifikation. Hier werden die Verletzungen in fünf Gruppen zusätzlich zur anatomischen Lokalisation nach Art und Größe des verletzten Gefäßes unterteilt.

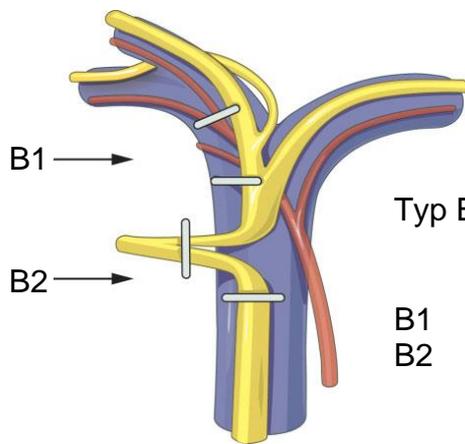
Am Universitätsklinikum Tübingen wird standardmäßig die Hannover-Klassifikation angewandt. Mit dieser können bis zu 21 verschiedene Verletzungsmuster der Gallenwege sowie der relevanten Blutgefäße unterschieden werden. Die Gruppeneinteilung der Hannover-Klassifikation kann der Abbildung 1 entnommen werden [37].

Weiterhin können die Klassifikationen nach McMahon [38], Stewart-Way [39], Mattox [39], Siewert [31] oder Neuhaus [40] angewendet werden. Diese Klassifikationen haben sich jedoch nur klinikindividuell durchgesetzt.



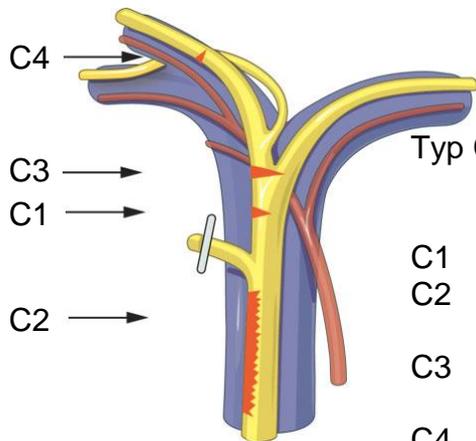
Typ A Periphere Galleleckage (mit Verbindung zum Hauptgallengangssystem)

- A1 Leckage des Dc. cysticus
- A2 Leckage im Gallenblasenbett



Typ B Stenose des Hauptgallengangs (z.B. durch Clip)

- B1 Inkomplett
- B2 Komplett

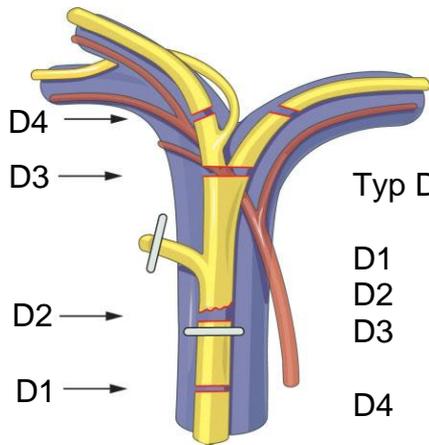


Typ C Tangentiale Verletzung des Hauptgallengangs

- C1 Kleine punktförmige Läsion (< 5 mm)
- C2 Ausgedehnte Läsion (> 5 mm) unterhalb der Bifurkation
- C3 Ausgedehnte Läsion auf Höhe der Bifurkation
- C4 Ausgedehnte Läsion oberhalb der Bifurkation

Mit Gefäßläsionen (z.B. C1d, C2, etc.):

- d Arteria hepatica dextra
- s Arteria hepatica sinistra
- p Arteria hepatica propria
- com Arteria hepatica comunis
- c Arteria cystica
- pv Vena portae

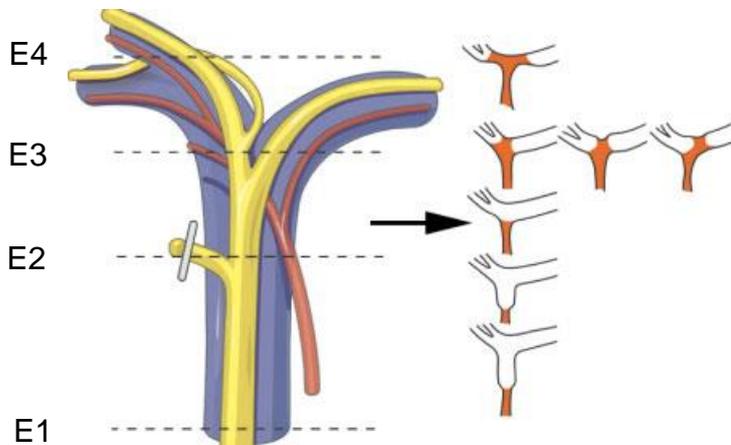


Typ D Vollständig durchtrennter Gallengang

- D1 Ohne Defekt unterhalb der Bifurkation
- D2 Mit Defekt unterhalb der Bifurkation
- D3 Auf Höhe der Bifurkation (mit oder ohne Defekt)
- D4 Oberhalb der Bifurkation (mit oder ohne Defekt)

Mit Gefäßläsionen (z.B. C1d, C2, etc.):

- d Arteria hepatica dextra
- s Arteria hepatica sinistra
- p Arteria hepatica propria
- com Arteria hepatica comunis
- c Arteria cystica
- pv Vena portae



Typ E Strikture des Hauptgallengangs

- E1 Hauptgallengang kurz zirkulär (< 5 mm)
- E2 Hauptgallengang longitudinal (> 5 mm)
- E3 Bifurkation
- E4 Rechter Hauptgallengang/Segmentgallengang

Abbildung 1: Hannover-Klassifikation nach Bektas et al. [37]

Die akzidentielle Eröffnung der Gallenblase mit dem Austritt von Gallensteinen in die Bauchhöhle kommt in 10 %-30 % der laparoskopischen Cholezystektomien vor [41]. Wenn Gallensteine in das Abdomen austreten, kommt es jedoch nur in 1,4 % der Fälle zu schwerwiegenden postoperativen Komplikationen [42].

In bis zu 15 % der Fälle mit Austritt von Gallensteinen kommt es zu Abszessbildungen intraabdominell oder an den Inzisionsstellen, zu bilioenterischen Fisteln, zur Fistelbildung nach extern sowie zu Schmerzentwicklung [43].

Zu den Risikofaktoren für die Eröffnung der Gallenblase zählen die akute Cholezystitis, der Einsatz von elektrochirurgischen oder ultraschall-chirurgischen Instrumenten sowie die chemische Zusammensetzung der Gallensteine [29], [33].

Die Rate an Wundinfektionen und systemischen Infektionen liegt bei der elektiven laparoskopischen Cholezystektomie zwischen 1,2 % und 4,5 % [15]. Risikofaktoren für eine Infektionsentwicklung sind Eingriffe am Ductus choledochus, die akute Cholezystitis, Notfalloperationen, die offen-chirurgische Cholezystektomie sowie die Konversion, die intraoperative Eröffnung der Gallenblase und allgemeine Risikofaktoren für postoperative Wundinfektionen nach Wacha et al. [44].

Bei Personen mit akuter Cholezystitis kann es in 10 %-30 % zu Komplikationen wie zum Beispiel einem Gallenblasengangrän, einem Empyem oder einer Gallenblasenperforation kommen. Bilioenterische Fisteln zeigen sich in weniger als 1 % aller Gallensteinerkrankten. Die klinische Symptomatik einer bilioenterischen Fistel drückt sich in einer Cholangitis oder einem Gallensäure-Verlustsyndrom aus. Wandern große Gallensteine durch die Fistel in den Gastrointestinaltrakt, kann es zu einem Gallensteinileus kommen [43].

Möglich sind Verletzungen des Darmes. In diversen Studien werden Inzidenzen von 0,07 % bis 4,76 % beschrieben. Am häufigsten sind Duodenal- oder Kolonperforationen beschrieben. Die Hauptgründe für eine Darmverletzung sind die fehlende Sicht bei Einbringen der Trokare, die Adhäsiolyse, die Anwendung von

elektrochirurgischer Dissektion sowie die generelle Präparation unter fehlender Sicht auf das Operationsgebiet [42]–[45].

## **1.6. Perioperatives Management bei der laparoskopischen Cholezystektomie**

### **1.6.1. Präoperative Diagnostik**

Die Basisdiagnostik bei einem Verdacht auf ein Gallensteinleiden umfasst die Anamnese mit typischer Symptomatik, die klinische Untersuchung, eine abdominelle Ultraschalluntersuchung sowie die Bestimmung von Laborparametern.

#### **1.6.1.1. Anamnese**

Anamnestisch wird häufig von gut erinnerlichen, kolikartigen Schmerzen im Epigastrium oder rechten Oberbauch berichtet, welche auch in den Rücken oder die rechte Schulter ausstrahlen und für mindestens 15 Minuten anhielten. Diese Symptomatik beginnt häufig in den Abendstunden oder nachts. Häufig finden sich Begleitsymptome wie Übelkeit oder Erbrechen. Bei einer Cholezystitis oder Cholangitis kann es auch zu Symptomen einer systemischen Entzündung mit Fieber oder Schüttelfrost kommen [15].

#### **1.6.1.2. Klinische Untersuchung**

In der klinischen Untersuchung zeigen sich häufig ein positives Murphy-Zeichen (Schmerzauslösung und Atemstopp bei tiefer Palpation unterhalb des rechten Rippenbogens während der Inspiration) [46] sowie eine lokale Abwehrspannung über dem rechten Oberbauch. Besteht eine Choledocholithiasis kann es zu einem Ikterus kommen [15].

Kann ein Murphy-Zeichen nachgewiesen werden, ist dies ein wichtiger Faktor für die Diagnostik einer akuten Cholezystitis mit einer Sensitivität von bis zu 86 % [47].

Zeigt sich das Gesamtbild der Charcot'schen Trias mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, Fieber und Ikterus, deutet dies auf eine akute Cholangitis hin. Die Charcot'sche Trias kann jedoch nur bei rund der Hälfte der Erkrankten mit akuter Cholangitis beobachtet werden [48].

### **1.6.1.3. Bildgebung**

Die Abdomensonografie wird heutzutage ubiquitär eingesetzt und hat eine Sensitivität von 85 % bis 94 % sowie eine Spezifität von nahezu 100 % für die Diagnose von Gallenblasensteinen [39], [40]. Eine systematische Ultraschalldiagnostik mit kompletter Darstellung der Gallenblase in mindestens zwei verschiedenen Lagerungsvarianten sollte durchgeführt werden. Zusätzlich sollten die Größe der Gallenblase, die Wandschichtung sowie die intra- und extrahepatischen Gallenwege zur Diagnostik von Komplikationen, Polypen oder Raumforderungen beurteilt und dokumentiert werden [15].

Besteht der Verdacht einer simultanen Choledocholithiasis, sollten Gallensteine im gesamten Ductus choledochus bis zur Mündung in die Papilla duodeni major gesucht werden. Des Weiteren wird der Verdacht auf eine Choledocholithiasis durch einen dilatierten Choledochusdurchmesser von  $> 7$  mm unterstützt [15].

Bei einer akuten Cholezystitis kann sich in der Sonografie ein Gallenblasen-Hydrops, eine Fettgewebsreaktion, Flüssigkeit um die Gallenblasenwand, eine typische Dreischichtung der Wand sowie eine vermehrte Wanddurchblutung zeigen [15]. Insbesondere eine Wandverdickung über 5 mm sowie umgebende Flüssigkeit können hinweisend für ein erhöhtes Komplikationsrisiko sein [49].

Sind die Befunde der Abdomensonografie uneindeutig oder besteht der Verdacht auf eine Komplikation, kann eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. Diese sind jedoch auf Grund der Strahlenbelastung und der Geräteverfügbarkeit keine Untersuchungen der ersten Wahl [15].

#### 1.6.1.4. Laborparameter

Laborchemisch sollte vor einer Cholezystektomie ein kleines Blutbild, die Cholestase-Parameter ( $\gamma$ -Glutamyltransferase, Alkalische Phosphatase), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Bilirubin und die Lipase bestimmt sowie eine Gerinnungsdiagnostik (Thrombozyten, Quick/International Normalized Ratio (INR)) durchgeführt werden [15].

In Tabelle 3 sind die Referenzwerte des Zentrallaboratoriums des Universitätsklinikums Tübingen aufgelistet. An diesen Werten orientierten sich unsere Berechnungen.

Die Cholestase-Parameter, die Transaminasen und das Bilirubin geben Hinweise auf Choledochussteine mit nachfolgender Gallengangsobstruktion und Galleaufstau in die Leber [50].

Besteht der Verdacht auf eine akute Cholezystitis oder Cholangitis, sind auch die Entzündungsparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein) wegweisend. Um den Schweregrad der systemischen Entzündung einzuschätzen, sollten weiterhin Kreislaufparameter (Herzfrequenz und Blutdruck), die Sauerstoffsättigung sowie zusätzliche Laborparameter (Kreatinin/glomeruläre Filtrationsrate und Albumin) bestimmt werden [15].

Eine biliäre Pankreatitis äußert sich häufig durch eine Lipaseerhöhung [48].

Die Gerinnungsparameter sind für die Einschätzung des intraoperativen Blutungsrisikos wichtig. Eine mögliche Einnahme von Antikoagulantien muss in Zusammenschau mit der Dringlichkeit sowie dem Blutungsrisiko der Operation abgewogen werden.

Tabelle 3: Referenzwerte Zentrallabor Universitätsklinikum Tübingen

Parameter	Referenzwert	Einheit
<b>Kleines Blutbild</b>		
Leukozyten	4.100 – 11.800	1/μl
Normoblasten absolut	0 – 0,1	Tausend/μl
Normoblasten	0 - 1	%
Erythrozyten	4,2 – 6,2	Millionen/μl
Hämatokrit (Hkt)	37,0 – 47,0	%
Hämoglobin (Hb)	12,0 – 16,0	g/dl
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH)	27,0 – 34,0	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)	32,0 – 36,0	g/dl
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)	80 - 93	fl
Erythrozyten-Verteilungsbreite (RDW)	max. 15	%
Thrombozyten	150.000 – 450.000	1/μl
Thrombozyten-Verteilungsbreite	10 - 16	fl
Mittleres Plättchenvolumen	9 - 12	fl
CRP	max. 0,5	mg/dl
Bilirubin gesamt	max. 1,1	mg/dl
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	max. 35	U/l
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	max. 34	U/l
Alkalische Phosphatase (AP)	35 - 105	U/l
Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT)	max. 40	U/l
Lipase	max. 60	U/l

#### 1.6.1.5. Additive Diagnostik

Lässt sich mit der Standarddiagnostik, bestehend aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Sonografie sowie Bestimmung von Laborparametern, keine eindeutige Diagnose eines Gallensteinleidens stellen, können zusätzliche Verfahren angewandt werden.

Der Einsatz der endoskopisch retrograden Cholangiografie (ERC) bzw. Cholangiopankreatikografie (ERCP) hat sich in den letzten Jahren stark etabliert auf Grund der diagnostischen, aber auch therapeutischen Komponente (biliäre Sphinkterotomie, Steinextraktion, Stentimplantation, Gewinnung von Gewebeproben) [15].

Bei einem Verdacht auf eine Cholezystolithiasis können eine Computertomographie (CT), eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder Endosonografie zum Einsatz kommen, falls keine Gallensteine in der Abdomensonografie festgestellt werden können. Die Alternative der ersten Wahl ist hier die Endosonografie, auch wenn diese eine invasive Diagnostik darstellt und bei veränderter Anatomie oder Stenosen des oberen Verdauungstraktes an ihre diagnostischen Grenzen stößt. Der Einsatz einer Computertomographie sollte auf Grund der Strahlenbelastung abgewogen werden. Die häufig verzögerte Verfügbarkeit der Magnetresonanztomographie limitiert den Einsatz im Setting einer akuten Steinsymptomatik [15]. Des Weiteren ist die Komplikationsrate einer Endosonografie niedriger als die einer diagnostischen ERCP [51].

Eine weitere Alternative in der Diagnostik stellt die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie (MRCP) dar. Sie hat eine Sensitivität von 77 % bis 100 % und eine ebenso hohe Spezifität (73 % - 100 %) für die Diagnostik von Gallengangssteinen. Auch bei unklaren Raumforderungen oder hyperplastischen Gallenblasen-Erkrankungen (z.B. Adenomyomatose) zeigt die MRCP gute diagnostische Ergebnisse. Allerdings besteht die Limitation in der fehlenden Interventionsmöglichkeit, der fehlenden Möglichkeit einer histologischen

Gewebebegewinnung, der geringen örtlichen Verfügbarkeit, den Kosten sowie in patientenbezogenen Faktoren wie dem Vorhandensein von Metallimplantaten [15].

Kommt es bei cholezystektomierten Patienten zu einer erneuten biliären Symptomatik, kann bei Bedarf die Endosonografie oder die MRCP zur Diagnostik eingesetzt werden. Beide Verfahren können in diesem Fall ohne zusätzliche Risiken auf Grund der durchgeführten Cholezystektomie angewendet werden [15].

Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) wird nur in Ausnahmefällen, wie zum Beispiel bei bekannten Magen- oder Duodenalulcera, bei Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder bei untypischer biliärer Symptomatik durchgeführt [15].

Intraoperativ können die Cholangiografie oder auch ein laparoskopischer Ultraschall zur Diagnostik von Choledochussteinen zum Einsatz kommen. Beide Methoden haben in einer Metaanalyse von Aziz et al. eine gepoolte Sensitivität von 87 %. Die intraoperative Cholangiografie hat eine gepoolte Spezifität von 99 % und die laparoskopische Sonografie eine gepoolte Spezifität von 100 %. In der Metaanalyse wird der Einsatz des laparoskopischen Ultraschalls empfohlen, da hierfür keine Gefäße zur Injektion von Kontrastmittel punktiert werden müssen [52]. Da diese beiden Methoden jedoch eine hohe Expertise des Untersuchers fordern und nur begrenzt verfügbar sind, werden sie in der deutschen Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen aktuell nicht empfohlen [15].

Eine Computertomographie kann bei einem Verdacht auf einen komplizierten Verlauf mit Gallenblasengangrän, -empyem, -perforation oder Cholangitis präzisere Informationen liefern [15].

Sollte der Ductus choledochus sonografisch nicht gut darstellbar sein, kann bei Verdacht auf eine Choledocholithiasis eine Computertomografie zum Einsatz kommen [15].

Jedoch geht eine Computertomografie immer mit einer relevanten Strahlenbelastung einher und so sollte jeder Einsatz stets abgewogen werden.

### **1.6.2. Postoperative Diagnostik**

Zur postoperativen Standardüberwachung zählen die Kontrolle der Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) sowie eine adäquate Schmerztherapie und die Überwachung der Magen-Darm-Tätigkeit. Auch die Wundheilung muss regelmäßig kontrolliert werden.

#### **1.6.2.1. Klinische Untersuchung**

Die postoperative klinische Befindlichkeit spielt eine große Rolle in Bezug auf die zügige Genesung und zeitnahe Entlassung am zweiten postoperativen Tag.

Besonders durch ein anhaltendes Benommenheitsgefühl bzw. eine postoperative Abgeschlagenheit, Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen fühlen sich viele Patienten zum Zeitpunkt der geplanten Entlassung noch nicht entlassfähig [53]. Die Symptome gehen jedoch normalerweise nach unkomplizierter Cholezystektomie während der ersten beiden postoperativen Tage weitestgehend zurück [54].

Auffallend starke oder ungewöhnliche Schmerzen sollten beobachtet und weiter abgeklärt werden [55].

Symptome wie Tachykardie, Hypo- oder Hypertonie, Unruhe und Fieber können Anzeichen für eine postoperative Komplikation sein [49], [56].

Eine eingelegte intraabdominelle Drainage kann frühzeitig, zum Teil vor der Verifikation durch Laborkontrollen und Sonographie, Hinweise auf eine persistierende Blutung oder eine Gallengangsleckage liefern [55]. Bei unauffälligen Befunden werden die Drainagen in der Regel spätestens am Entlasstag entfernt. Der stationäre Aufenthalt verlängert sich nach unkomplizierter Cholezystektomie durch die Einlage einer Drainage nicht [57].

### 1.6.2.2. Bildgebung

Die Abdomensonografie stellt die Standardbildgebung zur postoperativen Beurteilung der intraabdominellen Organe dar. Sie ist schnell verfügbar und nicht invasiv und wird daher flächendeckend eingesetzt.

Allerdings haben diverse Studien gezeigt, dass die routinemäßige postoperative Sonografie als alleinige Methode mögliche Komplikationen nach laparoskopischer Cholezystektomie nicht sensitiv genug anzeigen kann.

In einer Studie von Müller et al. wurde die routinemäßige postoperative Sonografie analysiert. Postoperative Komplikationen wurden meist durch klinische Verschlechterungen angezeigt und erst daraufhin erfolgte eine Abdomensonografie zur Fokussuche. Die primäre Diagnostik der Komplikation durch die routinemäßige Sonografie kam nur selten vor (Sensitivität: 8 %, Spezifität: 89 %). Die falsch-positiv Rate der routinemäßigen Sonografie belief sich auf über 10 %. Hauptgrund für die falsch-positiven Befunde war die Detektion von intraabdomineller Flüssigkeit. Diese Flüssigkeitskollektionen hatten jedoch kaum eine therapeutische Konsequenz [58].

Auch in der Studie von Pochhammer et al. zeigte die routinemäßige postoperative Ultraschalluntersuchung keine ausreichend gute Sensitivität zur Diagnostik von Komplikationen. Nur bei klinischem Verdacht und weiteren Auffälligkeiten im postoperativen Verlauf wird die Sonografie hier empfohlen [59].

In beiden Studien kam es durch die falsch-positiven Befunde zu einer Verlängerung des stationären Aufenthalts ohne klinische Konsequenz.

Insgesamt sollte die Durchführung einer postoperativen Abdomensonografie in Zusammenschau von klinischer Symptomatik, auffälligen Laborparametern und Risikofaktoren des Patienten abgewogen werden [60].

Bei begründetem Verdacht auf eine postoperative Komplikation sind auch weiterführende Bildgebungen wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Endosonografie, ERCP oder MRCP indiziert.

### **1.6.2.3. Laborparameter**

Postoperativ wird am Universitätsklinikum Tübingen standardmäßig am ersten postoperativen Tag ein kleines Blutbild, die GPT, Gamma-GT und das Gesamtbilirubin bestimmt. Die Blutabnahme am zweiten postoperativen Tag erfolgt normalerweise nur auf Anweisung des behandelnden Arztes bei Auffälligkeiten oder Verdacht auf Komplikationen.

Ein deutlicher Hämoglobin-Abfall im Vergleich zur präoperativen Bestimmung kann auf einen starken Blutverlust oder auf eine persistierende Blutung oder Nachblutung hinweisen [55].

Ein Anstieg der Cholestase-Parameter (Gesamtbilirubin, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -Glutamyltransferase) und der Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase (GOT), Alanin-Aminotransferase (GPT)) kann auf eine Okklusion oder Obstruktion des Ductus choledochus durch den versehentlichen Verschluss intraoperativ oder durch eine (erneute) Choledocholithiasis hinweisen [61].

Jedoch haben die Transaminasen und das Bilirubin in Studien nur Sensitivitäten von rund 52 % und Spezifitäten von rund 91 % gezeigt, um biliäre Komplikationen (Choledocholithiasis, Okklusion der Gallengänge, Leckagen) anzuzeigen [62].

Postoperativ treten zwar häufig statistisch signifikante Cholestase- bzw. Transaminasenerhöhungen auf, jedoch sind diese in der Mehrzahl der Fälle nur um 50 % des präoperativen Wertes erhöht [63]. Weiterhin haben sie meist keine klinische Relevanz und normalisieren sich in den ersten 72 Stunden nach der Cholezystektomie wieder [54], [64].

Kommt es zu einem isolierten Bilirubinanstieg, kann dies ein Anzeichen für eine Gallenwegsleckage sein [55]. Eine postoperative Hyperbilirubinämie kann jedoch auch nur vorübergehend ohne klinische Ursache oder Konsequenz vorkommen. Bleiben die Cholestase-Parameter bzw. die Transaminasen jedoch im Verlauf weiter erhöht oder steigen an, sollte eine Ursachensuche erfolgen.

Kommt es zu einer deutlichen Leukozytose und einem CRP-Anstieg, kann dies hinweisend für ein infektiöses Geschehen sein [59]. Studien haben gezeigt, dass das C-reaktive Protein nach 24 bis 48 Stunden nach einem chirurgischen Trauma seine höchsten Werte erreicht und dieser postoperative Anstieg als akute Phase Reaktion zu werten ist und nicht zwangsweise mit einer Infektion einhergeht [65]. Leicht erhöhte postoperative Leukozytenwerte ohne klinische Symptome sind physiologisch und zumeist nur vorübergehend.

### **1.7. Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse von 1586 Patienten zur Beantwortung der Frage, ob die routinemäßige Bestimmung von Laborparametern nach der laparoskopischen Cholezystektomie zur frühen Diagnostik von postoperativen Komplikationen geeignet ist.

Es sollte hauptsächlich evaluiert werden, ob sich die postoperativen Laborparameter signifikant zwischen dem Patientenkollektiv mit und ohne Komplikation unterscheiden. Hierfür sollte zunächst die Komplikationsrate mit einer Aufstellung der diversen postoperativen Komplikationen ermittelt werden.

Ebenso sollten die prä- und postoperativen Veränderungen der Laborparameter dargestellt werden. Zusätzlich sollte die Diagnostik der postoperativen Komplikationen sowie deren therapeutische Folgen analysiert werden. Die Sensitivität sowie die Spezifität sollten bestimmt werden, um eine Vorhersagekraft für mögliche Komplikationen bestimmen zu können.

Weiterhin sollte bestimmt werden, ob präoperativ veränderte Parameter einen Einfluss auf postoperativ veränderte Laborparameter haben.

Hierdurch sollte insgesamt die klinische Relevanz der routinemäßigen postoperativen Laborkontrolle bewertet werden.

## Hypothese

Wir vermuten, dass es bei der routinemäßigen Bestimmung von Laborparametern am ersten postoperativen Tag nach laparoskopischer Cholezystektomie eine relevante Anzahl an falsch positiven Laborparametern geben wird. Dadurch kann keine signifikante Aussagekraft über die Entwicklung einer früh-postoperativen Komplikation getroffen werden, wodurch die klinische Relevanz herabgesetzt wird.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Aus der Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen, Abteilung für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie wurde ein Patientenkollektiv von 1706 Personen retrospektiv identifiziert, welche im Zeitraum von Dezember 2013 bis Mai 2019 cholezystektomiert wurden.

Die erhobenen Parameter wurden statistisch quantitativ sowie qualitativ analysiert.

Eine Beratung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen hat unter dem Aktenzeichen 502/2019/B02 stattgefunden. Das positive Votum der Ethikkommission liegt vor.

### **2.2. Analyseparameter**

Zunächst wurden die Personen mit folgenden Operationen- und Prozedurenschlüsseln im Zeitraum von Dezember 2013 bis Mai 2019 aus dem Archiv der Universitätsklinik Tübingen herausgefiltert:

- 5-511.01 Cholezystektomie, Einfach, offen chirurgisch, Ohne operative Revision der Gallengänge
- 5-511.02 Cholezystektomie, Einfach, offen chirurgisch, Mit operativer Revision der Gallengänge
- 5-511.11 Cholezystektomie, Einfach, laparoskopisch, Ohne laparoskopische Revision der Gallengänge
- 5-511.12 Cholezystektomie, Einfach, laparoskopisch, Mit laparoskopischer Revision der Gallengänge
- 5-511.21 Cholezystektomie Einfach, Umsteigen laparoskopisch - offen chirurgisch, Ohne operative Revision der Gallengänge
- 5-511.22 Cholezystektomie Einfach, Umsteigen laparoskopisch - offen chirurgisch, Mit operativer Revision der Gallengänge

Die Analyseparameter wurden anschließend aus dem Krankenhausinformationssystem SAP i.s.h.med (SAP ERP 6.0), der digitalen Patientenkurve Meona, dem Laborinformationssystem Lauris Client (Version 2.22.0) sowie dem Radiologieportal Centricity Enterprise Web (V3.0 (8.0.1400.188)) erhoben.

Insbesondere der OP-Bericht, der Entlassungsarztbrief, die Laborparameter sowie das anästhesiologische Prämedikationsprotokoll waren wichtige Informationsquellen.

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte retrospektiv.

Die Daten wurden im Statistikprogramm IBM SPSS für Windows (Statistical Package for Social Sciences, Version 27.0.0.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) erfasst.

Aus Anonymitätsgründen wurde jeder Person eine Identifikationsnummer zugeordnet sowie das Alter aus dem Geburtsdatum und Operationsdatum errechnet. Deskriptive Daten, wie Geschlecht, Größe und Gewicht wurden aus den Dokumenten der elektronischen Patientenakte entnommen. Am Universitätsklinikum Tübingen werden die Cholezystektomie-Patienten bis zum 16. Lebensjahr durch die Abteilung der Kinderchirurgie operiert. Alle Patienten ab 16 Jahren werden durch die Klinik für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie therapiert. Aus Körpergröße und -gewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet.

Die chirurgischen Diagnosen wurden wie folgt codiert:

- 1 = symptomatische Cholezystolithiasis
- 2 = akute Cholezystitis
- 3 = chronische Cholezystitis
- 4 = Polyp
- 5 = Karzinom
- 6 = Perforation
- 7 = unklare Raumforderung

Vergleichend dazu wurden die histologischen Diagnosen ebenfalls erfasst:

- 0 = geringgradige Entzündung
- 1 = akute Entzündung
- 2 = chronische Entzündung
- 3 = Tumor
- 4 = Polyp
- 5 = Karzinom

Es wurden die elektiven Eingriffe von den nicht-elektiven Eingriffen unterschieden. Hierbei gilt ein elektiver Eingriff als Operation, welcher entweder früh-elektiv innerhalb der ersten 72 Stunden nach Symptombeginn oder im symptomfreien Intervall stattfindet. Bei einem nicht-elektiven Eingriff handelt es sich um eine ungeplante Cholezystektomie, welche zeitnah nach Diagnosestellung stattfindet.

Sowohl die laparoskopischen als auch die offenen Cholezystektomien wurden erfasst. Die konvertierten Cholezystektomien von laparoskopisch zu offen wurden als offene Cholezystektomien codiert, da für unsere Analysen primär nur laparoskopische Cholezystektomien herangezogen werden sollten. Die Konversionen wurden in einer weiteren Variablen mit 0 = nein oder 1 = ja codiert.

Die Uhrzeiten von Operationsbeginn und –ende wurden aus dem OP-Protokoll entnommen und daraus die OP-Dauer berechnet.

Aus dem Operationsbericht wurden die verschiedenen Verschlussmöglichkeiten des Ductus cysticus und der Arteria cystica erfasst und wie folgt codiert:

- 1 = Titan-Clips
- 2 = Hem-o-lok-Clips
- 3 = Stapler
- 4 = Schlinge
- 5 = Ligatur

Die Dauer des postoperativen stationären Aufenthalts wurde aus dem OP-Datum und dem Entlassungsdatum berechnet.

Die postoperativen Komplikationen wurden in Subgruppen eingeteilt und wie folgt erfasst:

- 0 = keine Komplikation
- 1 = unklar
- Blutungsassoziierte Komplikationen
  - o 2 = Blutung
  - o 3 = Hämatom
  - o 5 = Thrombose
- Infektionsassoziierte Komplikationen
  - o 4 = Wundinfekt
  - o 6 = Abszess
- Galle-assoziierte Komplikationen
  - o 7 = Galleleck
  - o 8 = erneute Choledocholithiasis
  - o 9 = Verschluss des Ductus choledochus
  - o 10 = Stenose des Ductus choledochus
  - o 11 = persistierender Gallenstein

Die Möglichkeiten der Komplikationserkennung wurden differenziert:

- 0 = unklar
- 1 = Labor
- 2 = Sonographie
- 3 = Klinik
- 4 = Computertomographie
- 5 = Drainage
- 6 = ERCP
- 7 = intraoperativ

Die Einlage einer intraperitonealen Drainage (Robinson- oder T-Drainage) sowie die Durchführung einer postoperativen Sonographie am ersten postoperativen Tag wurden dokumentiert. Folgende sonographische Diagnosen wurden unterschieden:

- 0 = unauffällig
- 1 = Flüssigkeitsverhalt
- 2 = Cholestase
- 3 = Hämatom

Ebenso wurde die Durchführung einer prä- oder postoperativen ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie) mit Untersuchungsdatum und ggf. Stenteinlage in den Ductus choledochus dokumentiert. Auch die Ursache für die postoperative ERCP wurde erfasst. Die Dauer zwischen prä- bzw. postoperativer ERCP und OP-Tag wurde berechnet.

Eine Blutabnahme mit Analyse der Laborparameter wurde präoperativ entweder binnen 14 Tagen vor der Operation bei elektiven Eingriffen oder kurzfristig vor der Notfallcholezystektomie durchgeführt.

Postoperativ wurde sich auf das Labor am ersten (POD1 = Postoperative Day 1) und zweiten (POD2 = Postoperative Day 2) postoperativen Tag bezogen. Der Grund für die Blutabnahme am zweiten postoperativen Tag wurde ebenfalls erfasst.

Folgende Laborparameter wurden dokumentiert:

- Leukozyten (1/ $\mu$ l)
- Thrombozyten (1/ $\mu$ l)
- Hämoglobin (g/dl)
- Gesamtbilirubin (mg/dl)
- GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) (U/l)

Zuletzt wurden Vorerkrankungen und Risikofaktoren erfasst. Diese wurden in folgende Subgruppen unterteilt:

- Metabolische Vorerkrankungen
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- Gastrointestinale Vorerkrankungen
- Onkologische Vorerkrankungen
- Immunologische Vorerkrankungen
- Abdominelle Voroperationen
- Antikoagulatorische Therapie
- Noxen

Bei den metabolischen Vorerkrankungen wurden Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Gicht, Calciumstoffwechselstörungen und eine Nephrolithiasis berücksichtigt.

Folgende Variablen wurden als kardiovaskuläre Vorerkrankungen klassifiziert: Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Blutgerinnungsstörungen, Thrombosen, Lungenembolien, obstruktive Lungenerkrankungen, hämolytische Vorerkrankungen.

Zu den gastrointestinalen Vorerkrankungen wurde Folgendes gezählt: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Pankreatitis, Gallenstoffwechselstörungen, vorbekannte Cholezysto- oder Choledocholithiasis, diagnostizierte Leberzirrhose, Leberfibrose oder Steatosis hepatis, ausgeheilte Hepatitis, chronische Virushepatitis, Leberstoffwechselstörungen, primär sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Cholangitis sowie eine Therapie mit Gallensäureverdünnern.

Folgende onkologischen Vorerkrankungen wurden erfasst: Hepatozelluläres Karzinom, Cholangiozelluläres Karzinom sowie Pankreas-Karzinom.

Bei den immunologischen Vorerkrankungen wurden Organtransplantationen, eine Lymphom-Diagnose, angeborene Immundefekte, rheumatoide Arthritis, weitere rheumatoide Autoimmunerkrankungen und weitere immunsupprimierende Vorerkrankungen berücksichtigt.

Die abdominalen Voroperationen wurden gegliedert in Oberbauch-Operationen, Notfall-Laparotomien oder weitere abdominale Operationen.

Folgende Therapien mit Antikoagulantien wurden unterschieden: Thrombozytenaggregationshemmung, Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien, eine Marcumar-Therapie und eine selektive Faktor Xa-Hemmung.

Bei den Noxen wurde der Konsum von Alkohol, Nikotin und Drogen erfasst.

### **2.3. Statistik**

Die Analyseparameter wurden im Statistikprogramm IBM SPSS für Windows (Statistical Package for Social Sciences, Version 27.0.0.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) erfasst und verarbeitet. Auch die statistische Auswertung erfolgte in SPSS.

Ziel der statistischen Auswertung war zunächst die deskriptive Statistik der erhobenen Daten. Es wurden Histogramme, Balken- und Kreisdiagramme zur Veranschaulichung erstellt.

Des Weiteren sollten die prä- und postoperativ erhobenen Laborparameter in Bezug zu den postoperativen Komplikationen auf statistische Signifikanz untersucht werden. Hierfür wurde das Patientenkollektiv ohne postoperative Komplikation mit dem Patientenkollektiv mit postoperativer Komplikation verglichen.

Die Vorerkrankungen wurden ebenfalls im Vergleich zu den postoperativen Komplikationen ausgewertet und die möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Komplikationen statistisch untersucht.

Bei den Laborparametern handelt es sich um metrisch skalierte Variablen. Die Laborparameter wurden zunächst auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-

Smirnov-Test untersucht. Auf Grund der nicht vorhandenen Normalverteilung wurden die Parameter zwischen den Patientenkohorten im Anschluss mittels Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Je nach Testergebnis der Datenverteilungsform der beiden Kohorten (mittels Kolmogorov-Smirnov-Test), wurden entweder die Mediane (bei gleicher Verteilung) oder die mittleren Ränge im Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse wurden im Text und den Ergebnistabellen lediglich die Mediane der Laborparameter angegeben.

Bei nominalen Variablen wurde der Chi-Quadrat- oder bei kleinen Stichproben mit  $n < 50$  der Fisher-Exakt-Test verwendet.

Je nach Notwendigkeit wurde eine Spearman-Korrelation mit einzelnen Laborparametern durchgeführt, um die Beziehung zwischen prä- und postoperativen Werten zu analysieren.

Zur Bestimmung von Cut-off Werten, ab denen eine Komplikationen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, wurde eine Receiver Operating Characteristic-Analyse (ROC) durchgeführt.

Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als signifikant angenommen.

Weiterhin wurden die Sensitivität, Spezifität sowie der positive (PPW) und negative prädiktive Wert (NPW) für die Laborparameter berechnet. Das Odds Ratio sowie die Falsch-Positiv-Rate wurden bestimmt.

### **3. Ergebnisse**

Von den 1706 Personen, die zwischen Dezember 2013 und Mai 2019 am Universitätsklinikum Tübingen cholezystektomiert wurden, erhielten 1586 Personen (93 %) eine laparoskopische Cholezystektomie und 120 Personen (7 %) eine offen-chirurgische Cholezystektomie. Von den 120 Personen mit offener Cholezystektomie sind 54 Operationen (45 %) von einer zunächst laparoskopischen zu einer offen-chirurgischen Cholezystektomie konvertiert worden.

Es werden im Folgenden lediglich die erkrankten Personen mit laparoskopischer Operation (n = 1586) in die Analysen einbezogen.

#### **3.1. Geschlechts- und Altersverteilung**

Von den 1586 Personen mit laparoskopischer Cholezystektomie waren 588 männlich (37,1 %) und 998 weiblich (62,9 %).

Das durchschnittliche Alter betrug 53,87 Jahre bei einer Standardabweichung von 17,53 Jahren. Das Altersminimum lag bei 16 Jahren und das Altersmaximum bei 97 Jahren. Der Median der Altersverteilung lag bei 54 Jahren.

Der mittlere Body-Mass-Index der Frauen lag bei 28,57 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung (SD) ±6,33) und der Männer bei 27,69 kg/m<sup>2</sup> (SD ±4,32). Die Frauen hatten eine Spannweite von 16,69 bis 59,52 kg/m<sup>2</sup>. Bei den Männern reichte der BMI von 17,96 bis maximal 47,78 kg/m<sup>2</sup>.

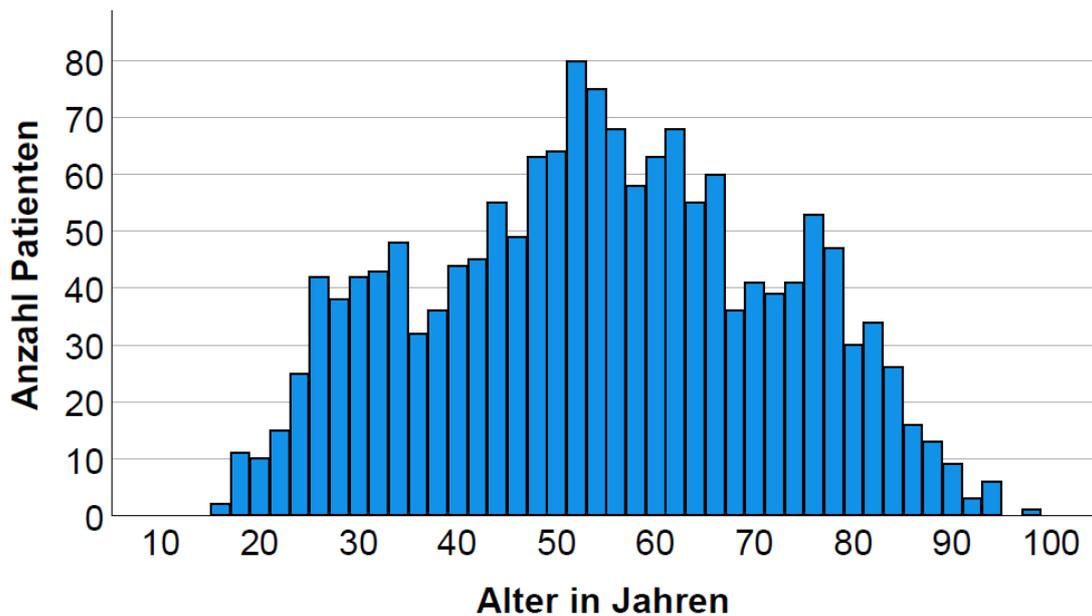


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientenkohorte

### 3.2. Diagnose

Die Indikation zur Cholezystektomie wurde bei 920 Personen (58 %) auf Grund der präoperativen Diagnose einer symptomatischen Cholezystolithiasis gestellt. Bei 353 Personen (22,3 %) war eine akute Cholezystitis und bei 270 Personen (17 %) eine chronische Cholezystitis vorbeschrieben. Bei 43 Personen (2,7 %) bestand der Verdacht auf eine Raumforderung bzw. einen Tumor.

### 3.3. Histologie

Die histologische Untersuchung postoperativ zeigte bei 669 Patienten (42,2 %) eine geringgradige Entzündung. Bei 321 Patienten (20,2 %) wurde histologisch eine akute Entzündung sowie bei 566 Patienten (35,7 %) eine chronische Entzündung diagnostiziert. 21 Patienten (1,3 %) erhielten die histologische Diagnose eines Polypen sowie 9 Personen (0,6 %) die Diagnose eines Karzinoms.

Von diesen neun Karzinomen handelte es sich in 5 Fällen um Gallenblasen-Karzinome und in 4 Fällen um Metastasen anderer Primärtumore (3 maligne Melanome & 1 Mamma-Karzinom).

In Tabelle 4 ist die Gegenüberstellung der chirurgischen Verdachtsdiagnosen und der histologischen Diagnosen dargestellt.

Tabelle 4: Gegenüberstellung der chirurgischen und histologischen Diagnosen

		Histologische Diagnose					<b>Gesamt</b>
		Geringrad. Entzündung	Akute Entzündung	Chron. Entzündung	Polyp	Karzinom	
Chir. Diagnose	Sympt. Cholezystolithiasis	510	52	357	0	1	<b>920</b>
	Akute Cholezystitis	46	250	57	0	0	<b>353</b>
	Chron. Cholezystitis	101	19	150	0	0	<b>270</b>
	Raumforderung	12	0	2	21	8	<b>43</b>
	<b>Gesamt</b>	<b>669</b>	<b>321</b>	<b>566</b>	<b>21</b>	<b>9</b>	<b>1586</b>

### 3.4. Elektivität

Der Anteil von elektiven bzw. früh-elektiven Cholezystektomien lag bei 1325 Eingriffen (83,5 %). Die nicht-elektiven Cholezystektomien machten einen Anteil von 261 Operationen (16,5 %) aus.

### 3.5. Operationsdauer

Die mediane Operationsdauer der laparoskopischen Cholezystektomien betrug 69 Minuten. Die Minimaldauer lag bei 16 Minuten und die Maximaldauer bei 302 Minuten.

Das 25%-Quantil lag bei 51 Minuten und das 75%-Quantil bei 92 Minuten. Die Operationsdauer ist in der Abbildung 3 dargestellt.

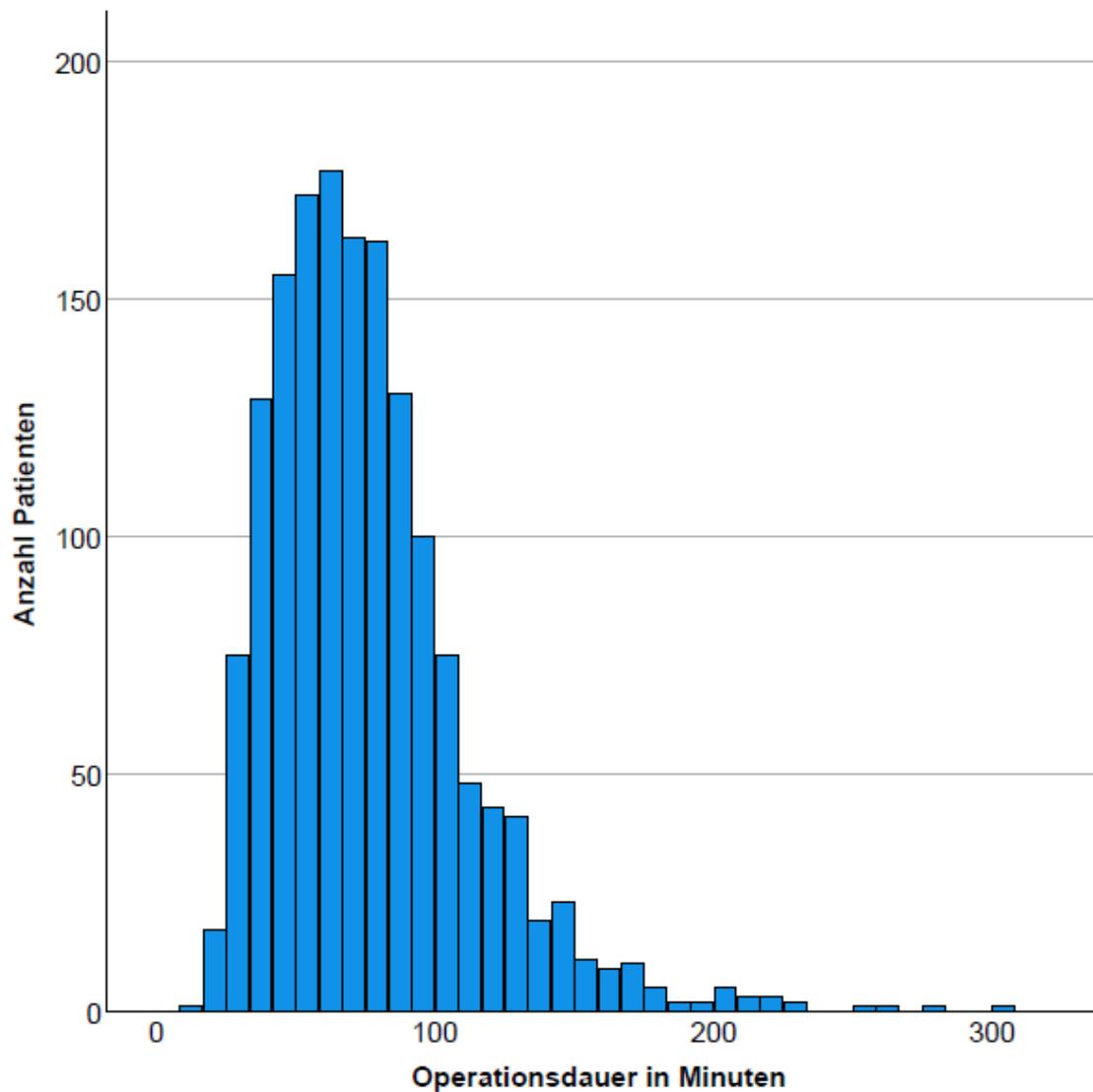


Abbildung 3: Operationsdauer in Minuten

Vergleichend zur medianen Operationsdauer der Gesamtkohorte lag die mediane Dauer bei symptomatischen Cholezystitiden bei 65 Minuten (Spannweite 16-265).

Die mediane Dauer bei akuten Cholezystektomien betrug 88 Minuten (Spannweite 23-218). Bei chronischen Cholezystitiden zeigte sich eine mediane Operationsdauer von 73 Minuten (Spannweite 21-280).

### 3.6. Postoperativer stationärer Aufenthalt

Der Median des postoperativen stationären Aufenthaltes der Gesamtkohorte lag bei 2 Tagen. Der Median für den postoperativen Aufenthalt bei Diagnose einer akuten Cholezystitis lag bei 3 Tagen. Wurde die Cholezystektomie im Rahmen einer nicht-akuten Entzündung durchgeführt, lag der mediane Aufenthalt bei 2 Tagen. Der minimale postoperative Aufenthalt betrug 0 Tage, der maximale postoperative Aufenthalt betrug 51 Tage.

Ein verlängerter postoperativer Aufenthalt wurde definiert nach der unteren Grenzverweildauer von zwei Tagen. Daher gilt ein Aufenthalt mit einer Dauer von drei Tagen oder länger als verlängerter stationärer Aufenthalt.

385 cholezystektomierte Personen (24,3 %) hatten einen verlängerten postoperativen Aufenthalt. Dieser lag im Mittel bei 4,75 Tagen (Standardabweichung 4,16).

### 3.7. ERCP-Untersuchung

Bei 241 Personen (15,2 %) wurde präoperativ eine ERCP durchgeführt. Von diesen erhielten 93 Personen (38,6 %) eine Stenteinlage in den Ductus choledochus. In Tabelle 5 sind die entsprechenden Diagnosen aufgeführt.

Tabelle 5: Diagnosen der präoperativen ERCP

Diagnose ERCP präoperativ	Häufigkeit	%
Unauffällig	46	2,9
Sludge	45	2,8
Choledocholithiasis	150	9,5
<b>Gesamt</b>	<b>241</b>	<b>15,2</b>

Das Untersuchungsdatum der präoperativen ERCP war bei 239 Patienten (99,2 %) bekannt.

Der mediane Zeitraum zwischen ERCP und Operation betrug 5 Tage bei einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 646 Tagen.

Eine postoperative ERCP wurde bei 42 Patienten (2,6 %) durchgeführt. Im Median lag diese bei 3,5 Tagen (Standardabweichung 8,12). Bei 18 Patienten (1,1 %) erfolgte postoperativ eine Stenteinlage.

In Tabelle 6 sind die Indikationen für die postoperativen ERCP's aufgeführt.

*Tabelle 6: Indikationen für postoperative ERCP*

Indikation ERCP postoperativ	Häufigkeit	%
Cholestase im Labor	20	1,3
Cholestase Sonographisch	5	0,3
V.a. Galleleckage im CT	2	0,1
Gallige Drainage	9	0,6
Vorbekannte Choledocholithiasis	2	0,1
Stententfernung	4	0,3
<b>Gesamt</b>	<b>42</b>	<b>2,6</b>

Die Diagnosen der postoperativen ERCPs sind in Tabelle 7 dargestellt.

*Tabelle 7: Diagnosen der postoperativen ERCP*

Diagnose ERCP postoperativ	Häufigkeit	%
Unauffällig	12	0,8
Choledocholithiasis	14	0,9
Galleleck	15	0,9
Stenose	1	0,1
<b>Gesamt</b>	<b>42</b>	<b>2,6</b>

### 3.8. Laborparameter

Standardmäßig wurde eine Blutentnahme präoperativ binnen 14 Tagen vor elektiven Cholezystektomien, sowie am Morgen des ersten postoperativen Tages durchgeführt. Die Blutentnahme am zweiten postoperativen Tag erfolgte nach Ermessen des behandelnden Arztes.

Präoperativ lagen bei 1580 Personen (99,6 %) die Ergebnisse der präoperativen Blutentnahme vor. Am ersten postoperativen Tag erfolgte bei 1523 Operierten (96 %) eine Bestimmung der Laborparameter. Bei 331 Personen (20,9 %) wurde erneut am zweiten postoperativen Tag Blut abgenommen. 49 Patienten (3,1 %) erhielten nur am zweiten postoperativen Tag eine Blutentnahme. Gründe für Protokollabweichungen waren unter anderem Laborfehlabnahmen, nächtliche Eingriffe sowie Operationen an Wochenend- oder Feiertagen.

Die Indikationen für die erneute Bestimmung der Laborwerte am zweiten postoperativen Tag sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8: Ursachen für Blutentnahme am POD2

Ursache erneute Blutentnahme POD2	Häufigkeit	%
Hyperbilirubinämie POD1	171	10,8
Verlaufskontrolle der Entzündungswerte	57	3,6
Verlaufskontrolle fallender Bilirubin-Werten	17	1,1
Komorbiditäten	16	1,0
GPT-Erhöhung an POD1	6	,4
Abdominalschmerz	2	,1
Hämoglobin-Abfall an POD1	2	,1
Postoperatives Fieber	1	,1
Unklar	59	3,7
<b>Gesamt</b>	<b>331</b>	<b>20,9</b>

In Tabelle 9 sind die erhobenen Laborparameter dargestellt.

Tabelle 9: Laborparameter der Gesamtkohorte

Präoperativ	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Einheit
Blutbild				
Leukozyten	8.513	7.400	± 4.418	/µl
Hämoglobin	13,58	13,6	± 1,6	g/dl
Thrombozyten	255.840	251.000	± 75.812	/µl
Cholestase				
Bilirubin	0,9	0,7	± 0,8	mg/dl
GPT	62	28	± 94	U/l
Postoperativ Tag 1				
Blutbild				
Leukozyten	9.684	9.200	±3.767	/µl
Hämoglobin	12,6	12,6	± 1,6	g/dl
Thrombozyten	236.363	229.000	± 73.820	/µl
Cholestase				
Bilirubin	1,0	0,8	± 0,8	mg/dl
GPT	73	51	± 87	U/l
Postoperativ Tag 2				
Blutbild				
Leukozyten	8.962	8.030	± 5.228	/µl
Hämoglobin	12,5	12,6	± 2,0	g/dl
Thrombozyten	230.041	226.000	± 79.444	/µl
Cholestase				
Bilirubin	1,2	1,0	± 1,0	mg/dl
GPT	93	59	± 100	U/l

### 3.9. Komplikationen

Bei 41 Patienten sind postoperative Komplikationen aufgetreten. Somit liegt die postoperative Komplikationsrate der laparoskopischen Cholezystektomien bei 2,6 %.

In Tabelle 10 wurden die Komplikationen nach der Klassifikation chirurgischer Komplikationen von Clavien-Dindo [30] aufgezeigt.

*Tabelle 10: Modifizierte Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo [30]*

	Anzahl
Grad I	3
Grad II	3
Grad III	
Grad IIIa	0
Grad IIIb	32
Grad IV	
Grad IVa	3
Grad IVb	0
Grad V	0
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>

Bei den elektiven Cholezystektomien kam es in 25 von 1325 Fällen zu einer Komplikation, während es bei den Notfallindikationen in 16 von 261 Fällen zu einer Komplikation kam. Die Komplikationsraten sind in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt.

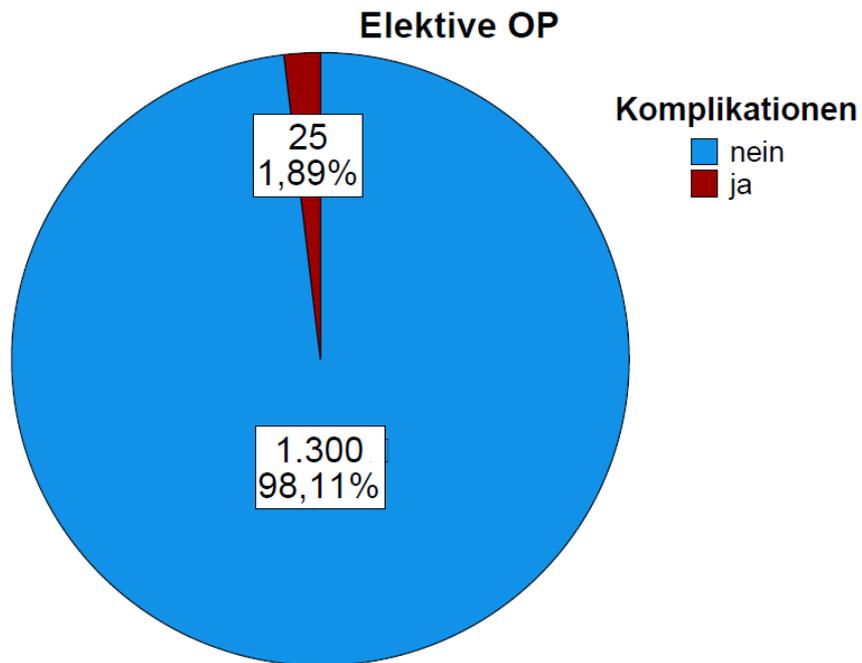


Abbildung 4: Komplikationsrate bei elektiver laparoskopischer Cholezystektomie

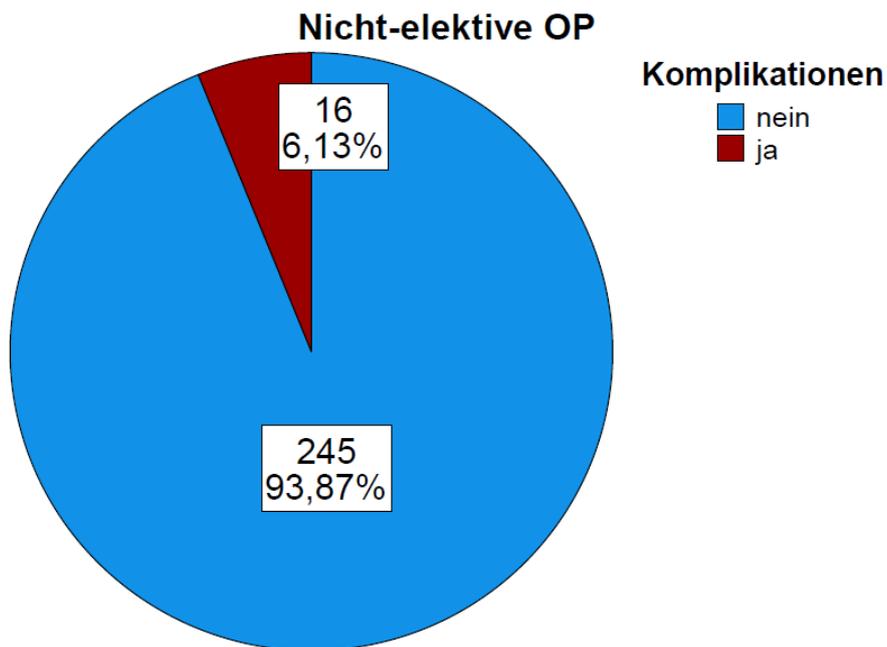


Abbildung 5: Komplikationsrate bei nicht-elektiver laparoskopischer Cholezystektomie

Gruppiert sind die postoperativen Komplikationen in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Postoperative Komplikationen

<b>Komplikationen insgesamt</b>	<b>n = 41</b>	<b>2,6 %</b>
Blutungsassoziiert	11	0,7
Akute Blutung	2	0,1
Hämatom	9	0,6
Biliär assoziiert	29	1,8
Galleleckage	14	0,9
Insuffizienz Dc. cysticus	9	
Gallengangsläsion	3	
Akzessorischer Gallengang	1	
Duodenalperforation	1	
Choledocholithiasis	13	0,8
Verschluss Dc. Choledochus	2	0,1
Thrombose durch i.v. Katheter	1	0,1

In 10 Fällen war eine Re-Operation auf Grund der Komplikationen notwendig. Dies entspricht einer Re-Operationsrate von 0,6 % aller laparoskopischen Cholezystektomien.

Die Indikation zur Re-Operation wurde in drei Fällen durch ein diagnostiziertes Galleleck (0,2 %), in weiteren drei Fällen durch eine Nachblutung (0,2 %) und in zwei Fällen durch eine klinische Verschlechterung (0,1 %) gestellt. In jeweils einem Fall war die Indikation zur Re-OP ein persistierender Choledochusstein (0,1 %) bzw. ein Verschluss des Ductus choledochus (0,1 %).

Die intraoperativen Befunde der Re-Operationen und die dadurch erforderlichen chirurgischen Maßnahmen sind in Tabelle 12 zu finden.

Tabelle 12: Re-Operationen nach Komplikation

Befund Re-OP	Anzahl	%	Konsekutives OP-Verfahren
Galleleck aus Gallengangsverletzung	1	0,1	Laparotomie mit bilio-digestiver Anastomose (BDA)
Galleleck aus Dc. Zystikusstumpf	1	0,1	Relaparoskopie mit Drainage
Aktive Blutung	1	0,1	Relaparoskopie
Hämatom	3	0,2	Relaparoskopie mit Drainage
Impaktierter Stein	1	0,1	Laparotomie mit Steinbergung
Verschluss Gallengang	1	0,1	Laparotomie mit BDA
Perforiertes Ulcus duodeni	1	0,1	Laparotomie, Übernäherung, Drainage
Unauffällig	1	0,1	Relaparoskopie mit Drainage
<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>0,6</b>	

### 3.9.1. Blutungskomplikationen und Hämoglobin

11 Patienten (0,7 %) entwickelten blutungsassoziierte Komplikationen, davon zwei eine akute Blutung und neun ein Hämatom im Gallenblasenbett oder an anderer Stelle intraabdominal.

Die akuten Blutungen wurden beide durch eine klinische Verschlechterung der cholezystektomierten Personen festgestellt. Die Hämatome wiederum wurden in vier Fällen durch einen Ultraschall nach Hämoglobin-Abfall und in einem weiteren Fall durch eine Sonographie aufgrund von postoperativ erhöhten Entzündungsparametern erkannt.

In einem Fall wurde das Hämatom durch eine Abdomen-Sonographie aufgrund von postoperativ erhöhten Entzündungsparametern, in weiteren drei Fällen durch eine klinische Verschlechterung und in einem Fall durch eine Sonographie aufgrund blutiger Sekretion aus der Drainage detektiert.

Wir verglichen die beiden Kohorten (ohne bzw. mit postoperativer Blutungskomplikation) im Hinblick auf die Hämoglobin-Werte miteinander und führten hierfür einen Mann-Whitney-U-Test durch (Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$ ).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der prä- ( $p = 0,369$ ) als auch postoperativen ( $p = 0,74$ ) Hämoglobinwerte. Auch die Differenz zwischen prä- und postoperativer Bestimmung (Delta POD1) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der Mediane ( $p = 0,39$ ). Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 13.

Es wurde eine ROC-Analyse durchgeführt zur Bestimmung eines Cut-off-Wertes für den Hämoglobin-Abfall, ab welchem eine Blutungskomplikation anzunehmen ist. Eine Area under the curve (AUC) von 0,585 (SE 0,137) bei einem Konfidenzintervall von 0,316 bis 0,853 wurde ermittelt. Es zeigte sich keine Signifikanz bei einem Wert von  $p = 0,408$  (Signifikanzniveau  $< 0,05$ ).

Aus der ROC-Analyse ergab sich ein Hb-Abfall (Delta POD1) von -1,95 g/dl als Cut-off-Wert bei einer bestmöglichen Kombination von Sensitivität (50 %) und Spezifität (84,7 %). Der positiv prädiktive Wert lag bei 1,7 % und der negativ prädiktive Wert bei 99,7 %.

Es zeigt sich, dass die Hämoglobin-Werte am ersten postoperativen Tag statistisch nicht signifikant sind und somit keine Aussage über die Entwicklung einer Blutungskomplikation allein anhand der Hämoglobin-Werte getroffen werden kann. Bei einem Hb-Abfall  $< 2$  g/dl kann eine unmittelbar postoperative Blutungskomplikation jedoch mit 99,7%iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test für Hämoglobin

Hämo- globin	Keine Blutungs- komplika- tionen (n = 1569)	Blutungskomplikatio- nen (n = 11)	U	Z	p
	<i>Median (Mdn)</i>	<i>Mdn</i>			
Präop erativ	13,6	14,7	7350,5 00	-0,848	0,369

Hämo- globin	Keine Blutungs- komplika- tionen (n = 1511)	Blutungskomplikatio- nen (n = 8)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
POD 1	12,6	12,25	5633,5 00	-0,332	0,74

Hämo- globin	Keine Blutungs- komplika- tionen (n = 1505)	Blutungskomplikatio- nen (n = 8)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Delta POD1	-1,0	-1,5	4961,0	-0,860	0,39

### 3.9.2. Blutungskomplikationen und Thrombozyten

Wir untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen den Thrombozytenwerten und der Entwicklung einer Blutungskomplikation (siehe Tabelle 14). Hierfür wendeten wir einen Mann-Whitney-U-Test an (Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ). Die Verteilungen der beiden Gruppen (mit & ohne Blutungskomplikation) unterschieden sich prä- und postoperativ sowie in deren Differenz (Delta POD1) nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$ ).

Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der präoperativen Kohorte ( $p = 0,018$ ). Die Mediane unterschieden sich postoperativ nicht signifikant ( $p = 0,083$ ). Auch die Differenz zwischen prä- und postoperativer Bestimmung (Delta POD1) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der Mediane ( $p = 0,63$ ).

Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test für Thrombozyten

Thrombozyten	Keine Blutungskomplikationen (n = 1569)	Blutungskomplikationen (n = 11)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Präoperativ	251.000	216.000	5071,000	-2,36	0,018

Thrombozyten	Keine Blutungskomplikationen (n = 1511)	Blutungskomplikationen (n = 8)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
POD 1	229.000	200.500	3897,500	-1,735	0,083

Thrombozyten	Keine Blutungskomplikationen (n = 1505)	Blutungskomplikationen (n = 8)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Delta POD1	-21.000	-17.000	5426,000	-0,482	0,63

Da sich die Thrombozytenparameter im Hinblick auf die Entwicklung einer Blutungskomplikation präoperativ signifikant unterschieden, untersuchten wir die Vorhersagewerte einer präoperativen Thrombozytopenie ( $< 150.000/\mu\text{l}$ ) für die Komplikationsentwicklung.

Es zeigt sich eine Sensitivität von 9,1 % und eine Spezifität von 94,5 %. Das Odds Ratio beträgt 1,72 und die Falsch-Positiv-Rate 5,5 % (Tabelle 15).

Tabelle 15: 4-Felder-Tafel bei Thrombozytopenie

	Keine		
	Blutungskom- plikationen	Blutungskom- plikationen	<b>Gesamt</b>
Thrombozyten präoperativ ≥ 150.000/μl	1.483	10	<b>1.493</b> Negativ prädik- tiver Wert 99,3 %
Thrombozyten präoperativ < 150.000/μl	86	1	<b>87</b> Positiv prädikti- ver Wert 1,2 %
<b>Gesamt</b>	<b>1.569</b>	<b>11</b>	<b>1.580</b>
	Spezifität 94,5 %	Sensitivität 9,1 %	

Wenn die Vorhersagewerte der präoperativen Thrombozytopenie auf die Gesamtkomplikationsrate bezogen werden, ergibt sich eine Sensitivität von 17,1 % und eine Spezifität von 94,8 % für die Detektion von postoperativen Komplikationen. Der negativ prädiktive Wert liegt hier bei 97,7 % bei einem positiv prädiktiven Wert von 8,1 %.

### 3.9.3. Biliäre Komplikationen und Bilirubin

Eine biliäre Komplikation trat bei 29 Personen (1,8 %) auf. Hiervon kam es in 14 Fällen (0,9 %) zu einer Galleleckage, in 13 Fällen (0,8 %) zu einer Choledocholithiasis und in jeweils einem Fall (0,1 %) zu einem Verschluss des Ductus choledochus sowie zu einer inkompletten Stenose des Ductus choledochus mit sufficient erhaltenem Galleabfluss.

Erkannt wurden die 14 Leckagen bei neun Personen durch eine gallige Sekretion aus der Drainage. Drei Patienten entwickelten eine klinische Verschlechterung.

Eine dieser drei Personen hatte ebenfalls eine Drainage, die jedoch unauffälliges Sekret ableitete. Jeweils bei einem Patienten wurde die Leckage während einer ERCP sowie einmal intraoperativ entdeckt. Im Fall der intraoperativ diagnostizierten Galleleckage wurde der Defekt bereits während der Cholezystektomie bemerkt. Dieser wurde unmittelbar im Anschluss mittels endoskopischem Stent suffizient verschlossen.

Die postoperative Choledocholithiasis wurde in acht Fällen laborchemisch aufgrund von erhöhten Cholestaseparametern vermutet und später in der ERCP verifiziert. In zwei Fällen zeigten die Patienten eine klinische Verschlechterung und in weiteren zwei Fällen wurden die Gallengangssteine im Rahmen einer ERCP festgestellt. In einem Fall wurde ein persistierender Stein intraoperativ diagnostiziert. Der akzidentielle Verschluss des Ductus choledochus wurde durch erhöhte Cholestaseparameter und die inkomplette Stenose durch eine intra- und extrahepatische Cholestase in der Abdomensonographie diagnostiziert.

Das Bilirubin stieg bei den Personen ohne biliäre Komplikation zwischen der präoperativen Abnahme und dem ersten postoperativen Tag um durchschnittlich 0,09 mg/dl (SD  $\pm$  0,67). Bei den Patienten mit biliärer Komplikation stieg der Bilirubinwert im Mittel um 0,24 mg/dl (SD  $\pm$  1,87).

Ein erhöhtes Bilirubin ( $> 1,1$  mg/dl) wiesen bereits präoperativ 295 Personen (18,6 %) auf. 109 Patienten dieser 295 Patienten hatten am ersten postoperativen Tag ein normwertiges Bilirubin.

Postoperativ zeigten insgesamt 351 Personen (22,1 %) eine Hyperbilirubinämie. Von diesen 351 Patienten hatten 171 präoperativ einen Bilirubinwert  $< 1,1$  mg/dl. Bei 75 Personen normalisierte sich die Hyperbilirubinämie von POD1 zu POD2 wieder auf Werte  $\leq 1,1$  mg/dl.

Zum Vergleich der beiden Kohorten (mit vs. ohne biliäre Komplikationen) wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet (Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ). Die Verteilungen der prä- sowie postoperativen Bilirubinwerte unterschieden sich nicht (Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$ ). Daher konnte hier ein direkter Medianvergleich vorgenommen werden. Die beiden Kohorten unterscheiden sich signifikant

voneinander, sowohl bei der prä- ( $p = 0,006$ ) als auch postoperativen ( $p = 0,006$ ) Bilirubinbestimmung.

Bei der Differenz zwischen prä- und postoperativer Bestimmung unterscheiden sich die Verteilungen. Daher wurden hier die mittleren Ränge im Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen (Kolmogorov-Smirnov  $p = 0,016$ ). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,324$ ) zwischen den mittleren Rängen der beiden Stichproben im Hinblick auf die Bilirubin-Differenz von prä- zu postoperativ (Delta POD1). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden in den Ergebnissen ausschließlich die Mediane angegeben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test für Bilirubin

Bilirubin	Keine Gallekompli- kationen (n = 1487)	Gallekomplikationen (n = 27)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Präope- rativ	0,7	0,9	1389 9,0	-2,756	0,006

Bilirubin	Keine Gallekompli- kationen (n = 1468)	Gallekomplikationen (n = 27)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
POD 1	0,8	1,0	1377 9,5	-2,727	0,006

Bilirubin	Keine Gallekompli- kationen (n = 1405)	Gallekomplikationen (n = 25)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Delta POD 1	0,1	0,0	1555 3,0	-0,986	0,324

Da sich die Bilirubinwerte der zwei Patientenkollektive (mit bzw. ohne Gallekomplikation) am ersten postoperativen Tag signifikant unterscheiden, untersuchten wir die Vorhersagewerte der Hyperbilirubinämie in Bezug auf die Gallengangskomplikationen.

Die Sensitivität der Hyperbilirubinämie (> 1,1 mg/dl) in Bezug auf die Entwicklung einer galle-assoziierten Komplikation liegt bei 48,2 %, wohingegen eine Spezifität von 77 % erreicht wird. Daraus ergibt sich ein Odds Ratio von 3,1 und eine Falsch-Positiv-Rate von 23 % für die Entwicklung einer galle-assoziierten Komplikation bei einer Hyperbilirubinämie > 1,1 mg/dl am ersten postoperativen Tag (Tabelle 17).

Tabelle 17: 4-Felder-Tafel bei Hyperbilirubinämie

	Keine Galle- komplika- tionen	Gallekomplika- tionen	<b>Gesamt</b>	
Bilirubin POD1 < 1,1 mg/dl	1.130	14	<b>1.144</b>	Negativ prädik- tiver Wert 98,8 %
Bilirubin POD1 > 1,1 mg/dl	338	13	<b>351</b>	Positiv prädikti- ver Wert 3,7 %
<b>Gesamt</b>	<b>1.468</b>	<b>27</b>	<b>1.495</b>	
	Spezifität 77 %	Sensitivität 48,2 %		

Hauptsächlich verursacht eine Obstruktion bzw. Okklusion des Ductus choledochus (akzidentieller Verschluss des Dc. Choledochus oder Choledocholithiasis) eine Hyperbilirubinämie im Rahmen einer postoperativen Komplikation. Daher berechneten wir die Sensitivität und Spezifität für einen Verschluss bzw. eine Verlegung des Ductus choledochus (Tabelle 18).

Die Hyperbilirubinämie zeigt eine Sensitivität von 66,7 % und eine Spezifität von 77 % für die Komplikation einer Okklusion des Dc. choledochus. Es errechnet sich eine Falsch-Positiv-Rate von 23 % sowie ein Odds Ratio von 6,68.

Tabelle 18: 4-Felder-Tafel bei Dc. Choledochus Obstruktion

	Kein Ver- schluss Dc. Choledochus	Verschluss Dc. Choledochus	<b>Gesamt</b>	
Bili POD1 ≤ 1,1 mg/dl	1.139	5	<b>1.144</b>	Negativ prädik- tiver Wert 99,6 %
Bili POD1 > 1,1 mg/dl	341	10	<b>351</b>	Positiv prädikti- ver Wert 2,9 %
<b>Gesamt</b>	<b>1.480</b>	<b>15</b>	<b>1.495</b>	
	Spezifität 77 %	Sensitivität 66,7 %		

Wir untersuchten, ob die präoperativen mit den postoperativen Bilirubinwerten korrelieren. Zwischen der Entwicklung einer Komplikation und keiner Komplikation wurde hier nicht unterschieden. Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation nach Spearman ( $r = 0,587$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 1.430$ ). Demnach ist der postoperative Bilirubinwert höher, je höher der präoperative Bilirubinwert ist.

Um den Einfluss einer präoperativen Hyperbilirubinämie auf die postoperativen Bilirubinwerte zu untersuchen, führten wir eine lineare Regressionsanalyse durch. Hier ergab sich ein signifikant positiver Regressionskoeffizient ( $\beta = 0,507$ ,  $p < 0,001$ ). Die Varianz der postoperativen Bilirubinwerte lässt sich zu 33,7 % durch die präoperativen Bilirubinwerte erklären ( $R^2 = 0,337$ ). Die weiteren Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind in Tabelle 19 zu finden.

Tabelle 19: Regressionsanalyse präoperative Hyperbilirubinämie

Variable	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Konstante	0,533		
Bilirubin Präoperativ	0,507	0,581	0,019
R <sup>2</sup>	0,337		
F (df = 1)	727,174		

#### 3.9.4. weitere Laborparameter

Des Weiteren wurden die Alanin-Aminotransferase (GPT) und die Leukozyten prä- und postoperativ bestimmt. Da es jedoch weder zu leberspezifischen noch zu infektionsassoziierten Komplikationen bei unserem Patientenkollektiv kam, wurden diese beiden Parameter auf die Gesamtkomplikationsrate bezogen.

Die beiden Patientengruppen (mit bzw. ohne Komplikation) wurden im Hinblick auf den GPT-Wert prä- und postoperativ sowie deren Differenz (Delta POD1) mittels Mann-Whitney-U-Test (Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ) verglichen. Die Verteilungen der prä- und postoperativen GPT-Werte unterschieden sich signifikant (Kolmogorov-Smirnov  $p < 0,05$ ), sodass die mittleren Ränge verglichen wurden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden in den Ergebnissen ausschließlich die Mediane angegeben.

Die Patientengruppen unterschieden sich im Mann-Whitney-U-Test sowohl prä- ( $p = 0,101$ ) als auch postoperativ ( $p = 0,08$ ) nicht signifikant voneinander. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Differenz zwischen prä- und postoperativer GPT-Bestimmung ( $p = 0,85$ ). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 20 zu finden.

Tabelle 20: Mann-Whitney-U-Test für GPT

GPT	Keine Komplikationen (n = 1072)	Komplikationen (n = 30)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Präoperativ	28,0	38,5	13257,500	-1,642	0,101

GPT	Keine Komplikationen (n = 1110)	Komplikationen (n = 29)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
POD 1	51,0	70,0	13035,0	-1,750	0,080

GPT	Keine Komplikationen (n = 799)	Komplikationen (n = 24)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Delta POD1	13,0	12,0	9371,0	-0,189	0,85

Ebenso wurde der Leukozytenwert bei beiden Patientenkollektiven prä- und postoperativ mittels Mann-Whitney-U-Test (Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ) verglichen. Die Verteilungen unterschieden sich im Kolmogorov-Smirnov-Test prä- ( $p = 0,002$ ) und postoperativ ( $p = 0,026$ ) signifikant voneinander, jedoch nicht signifikant in der Differenz zwischen prä- und postoperativ (Delta POD1,  $p = 0,994$ ).

Bei Personen mit Komplikation unterschieden sich die mittleren Ränge der präoperativen Leukozytenwerte signifikant von den mittleren Rängen der Personen ohne Komplikation ( $p = 0,014$ ).

Die postoperativen Leukozytenwerte unterschieden sich in den mittleren Rängen ebenfalls signifikant ( $p = 0,044$ ) zwischen den Personen mit und ohne Komplikation.

Die Mediane der Leukozytendifferenz von prä- zu postoperativ unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,78$ ) zwischen beiden Patientenkohorten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 zu finden.

Tabelle 21: Mann-Whitney-U-Test für Leukozyten

Leuko- zyten	Keine Komplikationen (n = 1539)	Komplikationen (n = 41)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Präop erativ	7.380	8.990	24434, 500	-2,468	0,014

Leuko- zyten	Keine Komplikationen (n = 1484)	Komplikationen (n = 35)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
POD 1	9.185	9.600	20793, 000	-2,018	0,044

Leuko- zyten	Keine Komplikationen (n = 1478)	Komplikationen (n = 35)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Delta POD1	1.320	890	25152, 000	-0,279	0,78

Die Leukozytenwerte der zwei Patientenkollektive (mit bzw. ohne Gallekomplika- tion) unterschieden sich am ersten postoperativen Tag signifikant. Daher unter- suchten wir die Vorhersagewerte der postoperativen Leukozytose in Bezug auf die Komplikationen.

Die Sensitivität der erhöhten Leukozytenwerte in Bezug auf die Entwicklung einer Komplikation lag bei 45,7 %, wohingegen eine Spezifität von 62,3 % erreicht wurde. Daraus ergibt sich ein Odds Ratio von 1,39 und eine Falsch-Positiv-Rate von 37,7 % für die Entwicklung einer Komplikation bei einer Leukozytose  $\geq 10.000/\mu\text{l}$  am ersten postoperativen Tag (Tabelle 22).

Tabelle 22: 4-Felder-Tafel bei Leukozytose

	Komplikationen		Gesamt
	nein	ja	
Leukozyten POD1 < 10.000/ $\mu$ l	925	19	<b>944</b> Negativ prädiktiver Wert 97,9 %
Leukozyten POD1 $\geq$ 10.000/ $\mu$ l	559	16	<b>575</b> Positiv prädiktiver Wert 2,8 %
<b>Gesamt</b>	<b>1.484</b>	<b>35</b>	<b>1.519</b>
	Spezifität 62,3 %	Sensitivität 45,7 %	

### 3.10. Akute Cholezystektomien vs. Nicht-akute Cholezystektomien

In einer Subgruppenanalyse verglichen wir die Fälle akuter Cholezystektomien mit den Fällen nicht-akuter Cholezystektomien. Die Laborparameter finden sich in Tabelle 23.

Von den 353 akuten Cholezystektomien entwickelten 16 Patienten (4,5 %) eine Komplikation. Vergleichend entwickelten 24 Patienten (1,9 %) von den 1233 Patienten mit nicht-akuter Cholezystektomie eine Komplikation.

Die Patienten mit Diagnose einer akuten Cholezystitis hatten eine signifikant längere Operationsdauer ( $p < 0,001$ ) von 88 Minuten im Median im Vergleich zu den nicht-akuten Fällen mit einer medianen Dauer von 65 Minuten.

Des Weiteren war der postoperative stationäre Aufenthalt signifikant länger in der Kohorte der akuten Cholezystektomien (Median: 3 Tage bei akuter Cholezystektomie vs. 2 Tage bei nicht-akuter Cholezystektomie,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 23: Laborparameter bei akuten vs. nicht-akuten Cholezystitiden

Präoperativ	Median (Range)		Einheit
	Akut	Nicht-akut	
<b>Blutbild</b>			
Leukozyten	11.020 (2.700-45.620)	6.980 (2.200-86.640)	/ $\mu$ l
Hämoglobin	13,3 (7,5-18,2)	13,7 (7,5-20,9)	g/dl
Thrombozyten	237.000 (26.000-765.000)	254.000 (21.000-684.000)	/ $\mu$ l
<b>Cholestase</b>			
Bilirubin	0,8 (0,2-9,2)	0,6 (0,1-9,0)	mg/dl
GPT	27 (2-681)	35 (4-756)	U/l
<b>Postoperativ Tag 1</b>			
<b>Blutbild</b>			
Leukozyten	10.400 (4.630-41.370)	8.870 (2.540-72.120)	/ $\mu$ l
Hämoglobin	12,1 (6,8-16,4)	12,8 (6,6-17,6)	g/dl
Thrombozyten	221.000 (46.000-727.000)	230.500 (21.000-684.000)	/ $\mu$ l
<b>Cholestase</b>			
Bilirubin	0,7 (0,2-6,5)	0,8 (0,2-11,8)	mg/dl
GPT	53 (7-445)	51 (8-1.509)	U/l

In der statistischen Analyse wurden die einzelnen Laborparameter zwischen den beiden Kohorten (akut vs. nicht-akut) mittels Mann-Whitney-U-Test (Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ) verglichen. Je nach Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Tests zur Untersuchung der Verteilungsform wurden entweder die Mediane oder die mittleren Ränge der Laborparameter auf statistische Signifikanz geprüft. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden in den Ergebnissen ausschließlich die Mediane angegeben.

Im Mann-Whitney-U-Test unterschieden sich sowohl die prä- ( $p < 0,001$ , Effektstärke  $r = 0,38$ ) als auch postoperativen Leukozytenwerte ( $p < 0,001$ , Effektstärke  $r = 0,22$ ), die prä- ( $p < 0,001$ , Effektstärke  $r = 0,1$ ) und postoperativen Hämoglobinwerte ( $p < 0,001$ , Effektstärke  $r = 0,17$ ), die prä- ( $p < 0,001$ , Effektstärke  $r = 0,13$ ) und postoperativen Bilirubinwerte ( $p < 0,001$ , Effektstärke  $r = 0,11$ ), sowie die präoperativen GPT- ( $p = 0,02$ , Effektstärke  $r = 0,07$ ) als auch die präoperativen Thrombozytenparameter ( $p < 0,001$ , Effektstärke  $r = 0,09$ ) statistisch signifikant zwischen den akuten und nicht-akuten Cholezystektomien. Die postoperativen GPT- ( $p = 0,27$ ) und Thrombozytenparameter ( $p = 0,12$ ) zeigen sich statistisch nicht signifikant im Mann-Whitney-U-Test. Die Testergebnisse lassen sich in Tabelle 24 finden.

Es zeigt sich, dass sich die Laborparameter zwischen den beiden Kohorten der akuten und nicht-akuten Cholezystektomien im Großteil signifikant unterscheiden. Dies trifft bei den Leukozyten, dem Hämoglobin sowie dem Gesamtbilirubin sowohl prä- als auch postoperativ zu. Lediglich bei der Auswertung der Thrombozyten sowie der GPT zeigen sich postoperativ nicht-signifikante Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test.

Allerdings kann nur die Differenz der präoperativen Leukozytenbestimmung eine mittlere Effektstärke ( $r = 0,38$ ) aufweisen. Alle weiteren signifikanten Unterschiede weisen nur geringe Effektstärken zwischen  $r = 0,07$  und  $r = 0,22$  auf.

Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test bei akuten vs. nicht-akuten Cholezystitiden

	Akute Cholezystitis (n = 353)	Nicht-akute Cholezystitis (n = 1227)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Leukozyten Präoperativ	11.020	6.980	101282, 500	-15,261	< 0,001
	n = 331	n = 1188	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Leukozyten POD 1	10.400	8.870	136992, 500	-8,448	< 0,001
	n = 353	n = 1227	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Hämoglobin Präoperativ	13,3	13,7	185565, 500	-4,105	< 0,001
	n = 331	n = 1188	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Hämoglobin POD 1	12,1	12,8	150893, 000	-6,480	< 0,001
	n = 327	n = 1187	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Bilirubin Präoperativ	0,8	0,6	157660, 500	-5,227	< 0,001
	n = 318	n = 1177	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Bilirubin POD 1	0,7	0,8	157460, 000	-4,362	< 0,001

	n = 186	n = 916	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
GPT Präoperativ	35,0	27,0	76016,0 00	-2,318	0,02

	n = 232	n = 907	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
GPT POD 1	53,0	51,0	100306, 000	-1,097	0,27

	n = 353	n = 1227	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Thrombozy- ten Präope- rativ	237.000	254.000	188308, 500	-3,741	< 0,001

	n = 331	n = 1188	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Thrombozy- ten POD 1	221.000	230.500	185763, 500	-1,537	0,12

### 3.10.1. Subgruppenanalyse der Komplikationen bei akuter Cholezystitis

Es wurden die prä- und postoperativen Laborparameter der zugehörigen Komplikationsart (Gallengangskomplikation, Blutungskomplikation, Komplikationen insgesamt) zwischen der Patientengruppe mit und ohne Komplikationsentwicklung verglichen. Dies erfolgte innerhalb der Kohorte der akuten Cholezystitiden sowie in Kapitel 3.14.2 für die nicht-akuten Cholezystektomien.

Es zeigte sich, dass sich die Mediane der Bilirubinwerte sowohl prä- als auch postoperativ zwischen der Kohorte mit einer postoperativen

Gallengangsookklusion und ohne -okklusion im Mann-Whitney-U-Test (Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ) signifikant unterscheiden. Personen mit einer postoperativen Gallengangsookklusion zeigten sowohl prä- ( $p = 0,049$ ) als auch postoperativ ( $p < 0,001$ ) ein signifikant höheres Gesamtbilirubin (Tabelle 25). Die Effektstärke belief sich beim präoperativen Bilirubinvergleich auf  $r = 0,11$  sowie beim postoperativen Vergleich auf  $r = 0,17$ . Damit zeigt der signifikante Unterschied des Bilirubins nur geringe Effektstärken in beiden Mann-Whitney-U-Tests.

Tabelle 25: Gallengangsookklusionen bei akuter Cholezystitis

	Gallengangs- okklusion (n = 6)	Keine Gallen- gangsookklusion (n = 321)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Bilirubin Präoperativ	1,4 (n = 6)	0,8 (n = 312)	511,500	-1,973	0,049
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Bilirubin POD1	3,8	0,7	264,500	-3,022	< 0,001

Die postoperative Hyperbilirubinämie zeigte eine Sensitivität von 83,3 % sowie eine Spezifität von 79,8 % für die Vorhersage einer postoperativen Gallengangsookklusion. Weiterhin ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 7,4 % sowie ein negativ prädiktiver Wert von 99,6 % (Tabelle 26).

Tabelle 26: 4-Felder-Tafel Hyperbilirubinämie bei Gallengangsokklusion

	Postoperative Gallengangsokklusion		<b>Gesamt</b>	
	nein	ja		
Bili POD1 ≤ 1,1 mg/dl	249	1	<b>250</b>	Negativ prädiktiver Wert 99,6 %
Bili POD1 > 1,1 mg/dl	63	5	<b>68</b>	Positiv prädiktiver Wert 7,4 %
<b>Gesamt</b>	<b>312</b>	<b>6</b>	<b>318</b>	
	Spezifität 79,8 %	Sensitivität 83,3 %		

Im Vergleich des prä- und postoperativen Hämoglobins sowie der Thrombozyten in Bezug auf eine Blutungskomplikation zeigte sich in der Kohorte der akuten Cholezystitiden im Mann-Whitney-U-Test (Shapiro-Wilk < 0,05) keine Signifikanz. Es wurden hierbei die Mediane verglichen, da sich die Verteilungen im Kolmogorov-Smirnov-Test nicht signifikant unterschieden ( $p > 0,05$ ). Die Ergebnisse der Auswertung von Hämoglobin und Thrombozyten finden sich in Tabelle 27.

Tabelle 27: Blutungskomplikationen bei akuter Cholezystitis

	Blutungskom- plikationen (n = 3)	Keine Blutungs- komplika- tionen (n = 350)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Hämoglobin Präoperativ	15,2 (n = 2)	13,3 (n = 329)	184,500	-1,935	0,053
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Hämoglobin POD1	13,7 (n = 3)	12,1 (n = 350)	191,500	-1,019	0,308
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Thrombozy- ten Präope- rativ	161.000 (n = 2)	238.500 (n = 329)	182,000	-1,949	0,051
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Thrombozy- ten POD1	150.500	221.000	85,500	-1,805	0,071

Ebenso zeigten sich die prä- und postoperativen Leukozyten- und GPT-Werte in Bezug auf die gesamten Komplikationen nicht signifikant im Mann-Whitney-U-Test (Shapiro-Wilk < 0,05). Es wurde ein Medianvergleich vorgenommen, da sich die Verteilungen im Kolmogorov-Smirnov-Test nicht signifikant unterscheiden ( $p > 0,05$ ). Die Ergebnisse der Auswertung der Leukozyten sowie der GPT sind in Tabelle 28 zu finden.

Tabelle 28: Komplikationen bei akuter Cholezystitis

	Komplikationen (n = 16)	Keine Komplikationen (n = 337)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Leukozyten Präoperativ	11.295 (n = 14)	11.020 (n = 317)	2402,500	-0,736	0,462
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Leukozyten POD1	11.135 (n = 14)	10.400 (n = 172)	2131,000	-0,251	0,802
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
GPT Präoperativ	37,5 (n = 11)	35,0 (n = 221)	1176,500	-0,142	0,887
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
GPT POD1	37,0	53,0	1073,000	-0,656	0,512

### 3.10.2. Subgruppenanalyse der Komplikationen bei nicht-akuter Cholezystektomie

Die prä- und postoperativen Laborparameter der jeweiligen Komplikationsart (Gallengangskomplikation, Blutungskomplikation, Komplikationen insgesamt) wurden zwischen der Patientengruppe mit und ohne Komplikationsentwicklung verglichen. Dies erfolgte hier innerhalb der Kohorte der nicht-akuten Cholezystitiden.

Es zeigte sich, dass sich die Mediane der Bilirubinwerte postoperativ zwischen der Kohorte mit einer postoperativen Gallengangsokklusion und ohne -okklusion im Mann-Whitney-U-Test (Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ) signifikant unterscheiden. Patienten mit einer postoperativen Gallengangsokklusion zeigten postoperativ

ein signifikant höheres Gesamtbilirubin ( $p = 0,048$ ) (siehe Tabelle 29). Die Effektstärke belief sich dabei auf  $r = 0,06$ . Damit zeigt der signifikante Unterschied des Bilirubins nur eine sehr geringe Effektstärke im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 29: Gallengangsokklusion bei nicht-akuter Cholezystitis

	Gallengangs- okklusion (n = 7)	Keine Gallen- gangsookklusion (n = 1180)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Bilirubin Präoperativ	0,9	0,6	2998,50 0	-1,259	0,208
	(n = 8)	(n = 1169)			
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Bilirubin POD1	1,25	0,8	2786,00 0	-1,980	0,048

Weiterhin zeigte die postoperative Hyperbilirubinämie eine Sensitivität von 62,5 % sowie eine Spezifität von 76,1 % für die Vorhersage einer postoperativen Gallengangsokklusion. Es ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 1,8 % sowie ein negativ prädiktiver Wert von 99,7 % (Tabelle 30).

Tabelle 30: 4-Felder-Tafel Hyperbilirubinämie bei Gallengangsokklusion

	Postoperative Gallengangsokklusion			
	nein	ja	Gesamt	
Bili POD1 ≤ 1,1 mg/dl	890	3	<b>893</b>	Negativ prädik- tiver Wert 99,7 %
Bili POD1 > 1,1 mg/dl	279	5	<b>284</b>	Positiv prädikti- ver Wert 1,8 %
<b>Gesamt</b>	<b>1.169</b>	<b>8</b>	<b>1.177</b>	
	Spezifität 76,1 %	Sensitivität 62,5 %		

Im Vergleich des prä- und postoperativen Hämoglobins sowie der Thrombozyten in Bezug auf eine Blutungskomplikation zeigte sich in der Kohorte der akuten Cholezystitiden im Mann-Whitney-U-Test (Shapiro-Wilk < 0,05) keine Signifikanz. Es wurden die Mediane verglichen, da sich die Verteilungen im Kolmogorov-Smirnov-Test nicht signifikant unterschieden ( $p > 0,05$ ). Die Ergebnisse der Auswertung von Hämoglobin und Thrombozyten finden sich in Tabelle 31.

Tabelle 31: Blutungskomplikationen bei nicht-akuter Cholezystitis

	Blutungskomplikationen (n = 8)	Keine Blutungskomplikationen (n = 1219)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Hämoglobin Präoperativ	13,8 (n = 6)	13,7 (n = 1182)	4636,50 0	-0,240	0,810
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Hämoglobin POD1	12,0 (n = 8)	12,8 (n = 1219)	2772,00 0	-0,924	0,356
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Thrombozyten Präoperativ	232.000 (n = 6)	254.000 (n = 1182)	3300,00 0	-1,578	0,115
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Thrombozyten POD1	216.000	231.000	2759,50 0	-0,938	0,348

Ebenso zeigten sich die prä- und postoperativen Leukozytenwerte in Bezug auf die gesamten Komplikationen nicht signifikant im Mann-Whitney-U-Test

(Shapiro-Wilk < 0,05). Es wurden die mittleren Ränge verglichen, da sich die Verteilungen im Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant unterschieden ( $p < 0,05$ ). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden in den Ergebnissen die Mediane angegeben.

Die postoperativen GPT-Werte unterscheiden sich jedoch signifikant zwischen der Komplikations- und Nicht-Komplikationskohorte ( $p = 0,009$ ). Jedoch ist die Interpretation dieser Differenz vorsichtig vorzunehmen, da ein aussagekräftiger GPT-Wert hauptsächlich sinnhaft interpretiert werden kann, wenn auch größere Blutgefäße intraoperativ verletzt wurden.

Die Ergebnisse der Auswertung der Leukozyten sowie der GPT sind in Tabelle 32 zu finden.

Tabelle 32: Komplikationen bei nicht-akuter Cholezystitis

	Komplikationen (n = 25)	Keine Komplikationen (n = 1202)	U	Z	p
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Leukozyten Präoperativ	7.330 (n = 21)	6.980 (n = 1167)	13159,50 0	-1,064	0,287
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
Leukozyten POD1	9.280 (n = 16)	8.850 (n = 900)	9423,000	-1,816	0,069
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
GPT Präoperativ	39,0 (n = 18)	27,0 (n = 889)	5303,500	-1,808	0,071
	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>			
GPT POD1	86,5	50,0	5126,500	-2,612	0,009

## **4. Diskussion**

### **4.1. Relevanz der routinemäßigen postoperativen Laborkontrolle**

Das Ziel der vorliegenden Studie war die retrospektive Untersuchung der Vorhersagekraft und Relevanz von frühen postoperativen Laborkontrollen zur Detektion bzw. Vorhersage postoperativer Komplikationen.

Die Bestimmung der Laborparameter zählt zu den Standarduntersuchungen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie. Auch wenn die postoperative Laborkontrolle in den S3-Leitlinien zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen nicht explizit erwähnt wird, wird sie dennoch routinemäßig von einem überwiegenden Teil der chirurgisch tätigen Kliniken zur postoperativen Nachsorge und Überwachung angewandt.

Die laparoskopische Cholezystektomie zählt zu den Standardeingriffen in der Viszeralchirurgie. Die Komplikationsraten sind niedrig. Kommt es jedoch zu postoperativen Komplikationen, bedeutet dies ein erneutes Risiko für die Patienten. Auf Grund des steigenden Interesses an der ambulanten Durchführung der laparoskopischen Cholezystektomie ist die Relevanz postoperativer Kontrolluntersuchungen zur frühzeitigen Detektion von Komplikationen zu evaluieren. Die Dauer des stationären Aufenthaltes sowie aller durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen spielen eine zunehmende Rolle bei der Kosten-Effektivität von Standardeingriffen wie der laparoskopischen Cholezystektomie [66].

Zwischen Dezember 2013 und Mai 2019 wurden 1586 Patientinnen und Patienten am Universitätsklinikum Tübingen laparoskopisch cholezystektomiert.

Eine routinemäßige Laborkontrolle erfolgt regelhaft am ersten postoperativen Tag. Die ergänzende Laborkontrolle am zweiten postoperativen Tag wird nur auf Anweisung des behandelnden Arztes bei Unstimmigkeiten oder klinischen Auffälligkeiten durchgeführt.

Am Morgen des ersten postoperativen Tages erhielten 96 % (1523 Personen) der Patientenkohorte eine Laborkontrolle.

Bei 41 Personen sind postoperative Komplikationen aufgetreten. Die Komplikationsrate der laparoskopische Cholezystektomie am UKT lag in diesem Zeitraum somit bei 2,6 %. Davon handelte es sich in 11 Fällen (0,7 %) um blutungsassoziierte, in 29 Fällen (1,8 %) um galle-assoziierte und in einem Fall (0,1 %) um eine thrombembolische Komplikation.

In zehn Fällen war eine Re-Operation auf Grund der Komplikation notwendig.

Wir verglichen die Laborparameter der jeweiligen Patientenkohorten (mit bzw. ohne Blutungs-/Galle-/Thrombosekomplikation) und es zeigte sich, dass sich die beiden Gruppen in Einzelfällen statistisch signifikant unterscheiden.

#### **4.2. Hämoglobin**

Die Hämoglobinwerte unterscheiden sich bei den beiden Patientengruppen (mit bzw. ohne Blutungskomplikation) sowohl prä- als auch postoperativ statistisch nicht signifikant.

Weitere Studien zur Aussagekraft des Hämoglobins über die Entwicklung einer Blutungskomplikation nach laparoskopischer Cholezystektomie existieren bisher nicht.

Die Studie von Wan et al. aus dem Jahr 2019 mit 139 Personen hat die Inzidenz und Einflussfaktoren auf einen unerkannten Blutverlust nach laparoskopischer Cholezystektomie untersucht. Die Ergebnisse zeigten einen durchschnittlichen Hämoglobinabfall von 9,1 g/l (= 0,91 g/dl) zwischen der präoperativen Laborkontrolle und der postoperativen Kontrolle am POD3. Jedoch ist dies der durchschnittliche Wert der gesamten Patientenkohorte ohne Differenzierung, ob eine Blutungskomplikation aufgetreten ist. Weiterhin handelt es sich bei der untersuchten Kohorte nur um Patienten mit akuter und chronischer Cholezystitis. Die Ergebnisse sind daher mit unserer Kohorte nur bedingt vergleichbar, da wir sowohl Patienten mit Cholezystolithiaden als auch mit Cholezystitiden eingeschlossen haben [67].

Die retrospektive Studie von Liu et al. von 2020 zeigt bei 1744 Personen mit elektiver Cholezystektomie einen postoperativen Hämoglobinabfall zwischen 8 g/l und 10 g/l (= 0,8 g/dl – 1 g/dl) bei der Patientenkohorte mit einer postoperativen Blutungsanamnese. Hier wurden jedoch sowohl offene (1 %) als auch laparoskopische (99 %) elektive Cholezystektomien in die Studie einbezogen [68].

Die Ergebnisse der beiden Studien stimmen mit unserer Berechnung des Cut-off-Wertes, ab wann mit einer postoperativen Nachblutung zu rechnen ist, nicht überein. Beide Studien zeigen bei unterschiedlich großen Kohorten (139 Patienten vs. 1744 Patienten) und unterschiedlichen Ausschlusskriterien einen Hämoglobinabfall von rund -0,9 g/dl. Auch unsere Kohorten haben einen vergleichbaren Hämoglobinabfall (Delta POD1) von -1,0 g/dl in der Gruppe ohne Blutungskomplikation und -1,5 g/dl in der Gruppe mit Blutungskomplikation. Jedoch war die Differenz zwischen den beiden Gruppen in unserer Analyse statistisch nicht signifikant. In unserer Gesamtkohorte kam es zu einem durchschnittlichen Hämoglobinabfall von -1,0 g/dl zwischen der prä- und postoperativen Bestimmung [69].

Der postoperative Hämoglobinabfall lässt sich auch in Zusammenhang mit dem intraoperativen Volumenmanagement bringen. Generell wird intraoperativ eine Normovolämie angestrebt, welche jedoch patientenindividuell nicht immer einzustellen ist. Es kann zu einer leichten Hypervolämie kommen, welche kreislaufunterstützend wirken soll. Gleichzeitig verringert eine solche Hypervolämie jedoch auch den Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration im Blut [70].

Unsere ROC-Analyse zur Bestimmung des Cut-off Wertes ergab einen Hb-Abfall (Delta POD1) von -1,95 g/dl bei einer bestmöglichen Kombination von Sensitivität (50 %) und Spezifität (84,7 %) [69]. Jedoch ist das Ergebnis unserer ROC-Analyse vorsichtig zu interpretieren. Die Area under the curve kann maximal 1 betragen und liegt bei uns mit 0,585 (SE 0,137) weit entfernt von einem mittleren bis guten Testergebnis. Demnach ist die Diskriminierungswahrscheinlichkeit des Cut-off Wertes bei -1,95 g/dl gering, um auf eine postoperative Blutung schließen zu können. Dies wird auch durch die geringe Sensitivität von 50 % bestätigt. Die Spezifität von 84,7 % könnte grundsätzlich zum Ausschluss einer Nachblutung mittels Hämoglobinbestimmung angewandt werden. Jedoch zeigt sich in der

klinischen Praxis häufig, dass ein postoperativer Hämoglobinabfall von rund 2 g/dl am POD1 bei fehlender klinischer Symptomatik kaum als Prädiktor für eine Nachblutung angesehen wird und daraufhin keine weitere Diagnostik durchgeführt wird.

#### **4.3. Thrombozyten**

Bei den Thrombozytenparametern unterschieden sich die präoperativen Werte statistisch voneinander. Die präoperative Thrombozytopenie ( $< 150.000/\mu\text{l}$ ) hat jedoch nur eine Sensitivität von 9,1 % bei einer Spezifität von 94,52 % für die Erkennung von postoperativen Blutungskomplikationen. Mit einem negativ prädiktiven Wert von 99,33 % kann die präoperative Thrombozytenbestimmung als Ausschlusstest angewendet werden, nicht jedoch als Screeningtest oder prädiktiver Test zur Vorhersage einer Blutungskomplikation.

Vergleichbare Studien zur Aussagekraft einer präoperativen Thrombozytopenie über den postoperativen Verlauf nach einer Cholezystektomie gibt es bisher kaum.

Die Tokyo Leitlinien von 2018 beinhalten eine Bewertungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer akuten Cholezystitis bzw. Sepsis. In dieser Skala wird im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine präoperative Thrombozytopenie ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ) als Diagnosekriterium für eine schwere akute Cholezystitis bzw. Sepsis gelistet [17]. Die Thrombozyten unserer beider Kohorten befanden sich mit  $237.000/\mu\text{l}$  (akute Cholezystitis) und  $254.000/\mu\text{l}$  (nicht-akute Cholezystitis) im Normbereich.

Unsere Ergebnisse, welche die präoperative Thrombozytopenie nur als Ausschlusstest für eine postoperative Blutungskomplikation in Erwägung ziehen, unterscheiden sich somit von der Empfehlung der Tokyo Leitlinie, eine präoperative Thrombozytopenie als Diagnosekriterium für eine schwere Cholezystitis bzw. Sepsis anzuwenden. Eine postoperative Blutungskomplikation ist jedoch nicht mit der Schwere einer akuten Cholezystitis gleichzusetzen. Dennoch wird die präoperative Thrombozytopenie in den Tokyo Leitlinien und unseren Ergebnissen unterschiedlich interpretiert.

Kim et al. konnte 2017 bei 983 Personen feststellen, dass die präoperative Thrombozytenzahl  $< 200.000/\text{mm}^3$  ( $= 200.000/\mu\text{l}$ ) sowohl in der uni- als auch multivariaten Analyse ein signifikanter Prädiktor für schwere Verläufe einer Cholezystitis ist. Ebenfalls unterschieden sich die präoperativen Thrombozytenmengen zwischen der Kohorte mit leichter und schwerer Cholezystitis signifikant. Die Gruppe mit leichter Cholezystitis hatte eine mediane Thrombozytenzahl von  $237.000/\text{mm}^3$  und die Gruppe mit schwerer Cholezystitis eine mediane Thrombozytenzahl von  $215.000/\text{mm}^3$  [71].

Die Schwere einer Cholezystitis lässt sich jedoch nicht mit einer postoperativen Blutungskomplikation gleichsetzen. Dennoch ist es möglich, dass schwerere Verläufe von akuten Cholezystitiden mit einem erhöhten postoperativen Komplikationspotential einhergehen. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass die präoperative Thrombozytopenie ( $< 150.000/\mu\text{l}$ ) nur in einem von elf Patienten richtig-positive Ergebnisse (Sensitivität 9,1 %) liefert. Ist die Thrombozytenzahl präoperativ im Normbereich ( $\geq 150.000/\mu\text{l}$ ), kommt es mit 99,33%iger Wahrscheinlichkeit nicht zu einer postoperativen Blutungskomplikation.

Liu et al. hat 2020 an 1744 Patienten analysiert, welche Faktoren Einfluss auf die postoperative Blutungsentwicklung nehmen. Hier ergab sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied in der präoperativen Thrombozytenzahl zwischen den Kohorten mit ( $243,5 \times 10^9/\text{l} = 243.500/\mu\text{l}$ ) und ohne ( $269,8 \times 10^9/\text{l} = 269.800/\mu\text{l}$ ) postoperative Blutungskomplikation [68].

Zu einer statistischen Signifikanz der präoperativen Thrombozytenparameter sind auch wir gekommen. Unsere medianen Werte liegen jedoch mit  $216.000/\mu\text{l}$  (mit Blutungskomplikation) und  $251.000/\mu\text{l}$  (ohne Blutungskomplikation) etwas niedriger als bei Liu et al. Insgesamt befinden sich die Thrombozytenparameter der oben genannten Studien und auch unserer Analyse im Normbereich von  $150.000 - 450.000/\mu\text{l}$ . In Zusammenschau der hohen Spezifität (94,52 %) und des hohen negativ prädiktiven Wertes (99,33 %) kann ein normwertiger präoperativer Thrombozytenwert somit nur als Ausschlusstest für eine Blutungskomplikation dienen.

#### 4.4. Bilirubin und GPT

In diversen Studien wurden mögliche Ursachen für die transiente Erhöhung der Leberfunktions- und Cholestaseparameter nach Cholezystektomie beschrieben. Bei Vergleichen zwischen laparoskopischen und offen-chirurgischen Cholezystektomien zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden chirurgischen Zugangswegen im Hinblick auf die Leber- und Cholestaseparameter. Daraus wurden folgende mögliche Ursachen für die transiente postoperative Erhöhung der Laborparameter abgeleitet [72]–[76]:

Den Haupteinfluss scheint das Pneumoperitoneum während der Laparoskopie zu nehmen. Der mittlere Portalvenendruck liegt mit 7 bis 10 mmHg deutlich unter dem üblichen intraabdominellen Druck von 12 bis 15 mmHg während einer Laparoskopie. Auf Grund des erhöhten intraabdominellen Druckes kann es zu einem verminderten Blutfluss in der Portalvene und damit zu einer verminderten Leberperfusion kommen. Diese kann durch die hepatisch arterielle Puffer Reaktion (hepatic arterial buffer response) im Sinne einer Veränderung des arteriellen Blutflusses nicht kompensiert werden [77]. Die Hypoperfusion der Leber führt zu einer Hypoxie und dadurch zu einem Hepatozytenschaden. Dieser äußert sich in den erhöhten Leberfunktionsparametern.

Auch der Druck und die Traktion auf die Leber während der Operation mit chirurgischen Instrumenten kann einen Leberzellschaden hervorrufen. Ein Schaden an der Leber kann auch durch elektrochirurgische Instrumente verursacht werden. Dadurch werden Leberenzyme freigesetzt und die postoperativen Laborwerte erhöhen sich. Jedoch kommt die intraoperative Manipulation der Organe sowohl bei laparoskopischer als auch bei offener Cholezystektomie vor.

Der Einsatz von Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) zur Erzeugung eines Pneumoperitoneums wurde ebenfalls als Einflussfaktor diskutiert. Der vasokonstriktive Effekt des CO<sub>2</sub> könnte eine Auswirkung auf die Leberperfusion haben. Auch die Anästhesie und verabreichte Medikamente könnten eine transiente Leberfunktionsänderung hervorrufen. Ebenso könnte die Anti-Trendelenburg-Lagerung auf Grund des

geringeren Druckes durch die intraabdominellen Organe im Oberbauch einen Einfluss auf die Lebersynthese haben. Gleichzeitig ist der gesamte intraabdominelle Druck jedoch durch das Pneumoperitoneum erhöht.

Biliäre Komplikationen traten in unserer Kohorte mit 1,8 % aller laparoskopischen Cholezystektomien am häufigsten auf. Die Bilirubinwerte der Patienten ohne Komplikationen unterschieden sich signifikant von den Bilirubinwerten der Patienten mit Komplikationen. Diese Signifikanz trat sowohl bei der prä- als auch bei der postoperativen Bestimmung auf.

Jedoch wiesen bereits 295 Personen (18,6 %) präoperativ ein erhöhtes Bilirubin ( $> 1,1$  mg/dl) auf. 109 Patienten dieser 295 Patienten hatten am ersten postoperativen Tag wieder ein normwertiges Bilirubin [69]. Von den 295 Patienten mit präoperativer Hyperbilirubinämie, wurde bei 105 Personen (35,6 %) eine ERCP präoperativ durchgeführt.

Postoperativ am Tag eins zeigten 351 Patienten (22,1 %) eine Hyperbilirubinämie. Von diesen 351 Patienten hatten 171 präoperativ einen Bilirubinwert  $< 1,1$  mg/dl. Die signifikant positive Korrelation nach Spearman (Seite 60) sowie die signifikant positive Regressionsanalyse (Seite 60) der prä- und postoperativen Bilirubinwerte weisen in unseren Ergebnissen darauf hin, dass ein relevanter Zusammenhang zwischen der prä- und postoperativen Hyperbilirubinämie besteht [69]. Die Hyperbilirubinämie am ersten postoperativen Tag hat jedoch nur eine Sensitivität von 48,15 % zur Detektion einer galleassoziierten Komplikation bei einer Spezifität von 77 % und einem Odds Ratio von 3,1. Der PPW beträgt 3,7 % und der NPW 98,78 %.

Da sich der Bilirubinwert insbesondere bei einer Obstruktion oder Okklusion des Dc. choledochus erhöht [78], wurde die Vorhersagekraft der Hyperbilirubinämie am POD1 für einen Verschluss des Dc. choledochus berechnet. Es ergab sich eine Sensitivität von 66,67 % und eine Spezifität von 77 % bei einem PPW von 2,85 % und einem NPW von 99,56 %. Die Sensitivität ist bei der alleinigen Betrachtung der Obstruktion des Dc. choledochus zwar höher als bei der Gesamtkohorte der biliären Komplikationen, jedoch kann dies auf den

Pathomechanismus der unterschiedlichen biliären Komplikationen (Gallengangsleckage vs. Gallengangsobstruktion) zurückgeführt werden.

Es zeigte sich eine statistische Signifikanz des Bilirubins zwischen der Kohorte der akuten und nicht-akuten Cholezystitiden. Diese war sowohl bei der prä- als auch der postoperativen Bestimmung signifikant.

Weiterhin unterschieden sich auch die Bilirubinwerte zwischen den Personen mit und ohne Gallengangskomplikation signifikant in der Kohorte der akuten Cholezystektomien. Die signifikante Bilirubindifferenz trat sowohl prä- als auch postoperativ auf. Die postoperative Hyperbilirubinämie zeigte hier eine Sensitivität von 83,3 % sowie eine Spezifität von 79,8 % für die Vorhersage einer postoperativen Gallengangskomplikation. Weiterhin ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 7,4% sowie ein negativ prädiktiver Wert von 99,6 % [69].

Dem hingegen kam es in der Kohorte der nicht-akuten Cholezystektomien nur bei der postoperativen Bilirubinbestimmung zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Erkrankten mit und ohne Gallengangskomplikation. Die postoperative Hyperbilirubinämie zeigte eine Sensitivität von 62,5 % sowie eine Spezifität von 76,1 % für die Vorhersage einer postoperativen Gallengangsokklusion. Es ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 1,8 % sowie ein negativ prädiktiver Wert von 99,7 %

Bereits 1994 hat Halevy et al. die postoperativen Leber- und Galleparameter nach laparoskopischer Cholezystektomie in einer kleinen Population von 67 Personen untersucht. Damals wurde eine transiente Erhöhung des Bilirubins (Normwert  $< 20 \mu\text{mol/L} = 1,176 \text{ mg/dl}$ ) bei 14 % der Patienten festgestellt. Keine Person mit einer postoperativen Hyperbilirubinämie zeigte klinische Auffälligkeiten oder postoperative Komplikationen. Die Bilirubinerhöhung trat in der damaligen Studie nur vorübergehend auf und normalisierte sich innerhalb von 72 Stunden postoperativ wieder [72].

Zu ähnlichen Ergebnissen wie in unserer Studie ist auch Kaldor et al. gekommen. In dieser Studie wurde 2006 die Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach

laparoskopischer Cholezystektomie bei 199 Patienten untersucht. Mit 4,5 % liegt die Komplikationsrate von Kaldor etwas höher als unsere (2,6 %). Jedoch ist die Sensitivität des postoperativen Bilirubins zur Detektion von Komplikationen mit 44,45 % ähnlich niedrig wie in unseren Ergebnissen zur galleassoziierten Komplikation (48,15 %). Der positiv prädiktive Wert des postoperativen Bilirubins ist bei Kaldor et al. mit rund 10 % höher als in unseren Ergebnissen (3,7 %). Wir untersuchten die Bilirubinparameter jedoch lediglich in Bezug auf die galleassoziierten Komplikationen. Es ist daher anzunehmen, dass die Sensitivität des Bilirubins am ersten postoperativen Tag noch niedriger als 48 % ist und auch der positiv prädiktive Wert niedriger ist, wenn man die Berechnung mit unserer Gesamtkomplikationsrate durchführen würde [79].

Pochhammer et al. führten 2016 eine größere Studie mit 772 Personen zur diagnostischen Genauigkeit von postoperativen Sonografien und Laborkontrollen nach laparoskopischer Cholezystektomie durch. Hier zeigten sich Sensitivitäten von 10 % bis 64 % bei der Verwendung von Bilirubin, GOT und AP am zweiten postoperativen Tag zur Detektion einer postoperativ erneuten obstruktiven Choledocholithiasis. Es wurden unterschiedliche Kombinationen der Laborparameter verwendet, um die bestmögliche postoperative Diagnostik herauszufinden. Hierbei ergab sich in einer ROC-Analyse eine bestmögliche Kombination von Bilirubin, GOT und AP. Die Cut-off Werte von 1,3 mg/dl (Bilirubin), 37 U/l (GOT) und 136 U/l (AP) hatten mit einer Sensitivität von 36 %, einer Spezifität von 98 % und einer Testgenauigkeit von 97 % die beste Aussagekraft zur Diagnostik einer postoperativen Gallengangsobstruktion in der ROC-Analyse [59].

Im Vergleich liegt die Sensitivität des Bilirubins an POD1 zur Diagnostik der Gallengangsobstruktion (ohne Kombination mit anderen Laborparametern) in unserer Analyse bei 66,67 % und die Spezifität bei 77 %. Der negativ prädiktive Wert beträgt in unseren Ergebnissen jedoch 99,56 %, sodass bei einem unauffälligen Bilirubinwert mit 99,56%iger Wahrscheinlichkeit ein Gallengangsverschluss ausgeschlossen werden kann. Es gilt zu beachten, dass Pochhammer et al. die Parameter des zweiten postoperativen Tages zur Analyse heranzog, wohingegen in unserer Analyse die Werte des ersten postoperativen Tages verwendet

wurden. Da es meist nur zu einem transienten postoperativen Bilirubinanstieg kommt, normalisieren sich viele Laborparameter mutmaßlich bis zum zweiten post-OP Tag bereits wieder. Unsere Ergebnisse zeigten, dass sich bei 75 Personen (45,7 %) das Bilirubin zwischen dem ersten und zweiten post-OP Tag bereits wieder auf Werte unter 1,1 mg/dl normalisierte.

Ob ausgewählte Parameter oder eine Kombination zur Detektion von Komplikationen angewandt werden sollten, bleibt Gegenstand für weitere Untersuchungen. Ebenso wären weitere Studien zur Berechnung und Beurteilung von Cut-off Werten sinnvoll, um die klinische Relevanz der postoperativen Leber- und Gallenparameter besser evaluieren zu können.

Weiterhin hat Pochhammer et al. die Alanin-Aminotransferase (GPT) am POD2 in der Patientenkohorte mit und ohne postoperative Choledochusobstruktion untersucht. Es zeigten sich durchschnittliche GPT-Werte von 43 U/l in der Gruppe ohne Komplikation sowie 91 U/l in der Gruppe mit Gallengangsobstruktion. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit unseren durchschnittlichen GPT-Parametern der Gesamtkohorte am ersten (73 U/l) und zweiten (93 U/l) postoperativen Tag [59].

Einen Vergleich zwischen akuten und nicht-akuten Cholezystitiden führten Ahn et al. 2016 durch. Hier wurden bei 854 Patienten die präoperativen Leberfunktionsparameter in den Kohorten mit akuter bzw. chronischer Cholezystitis bestimmt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Gesamtbilirubins zwischen beiden Kohorten. Patienten mit akuter Cholezystitis hatten mediane Bilirubinwerte von 1,72 mg/dl (ohne Choledochussteine) bzw. 4,08 mg/dl (mit Choledochussteinen). Dem hingegen hatten Patienten mit chronischer Cholezystitis mediane Bilirubinwerte von 0,72 mg/dl.

Konträr zu den Ergebnissen von Ahn et al. ergab sich in unseren Analysen nur ein Gesamtbilirubin von 0,8 mg/dl bei den akuten Cholezystitiden. Ein ähnliches Ergebnis wie Ahn et al. konnten wir jedoch in der Kohorte der nicht-akuten Cholezystitiden erzielen. Hier ergab sich in unseren Berechnungen ein medianes Bilirubin von 0,6 mg/dl. Dies kommt dem Ergebnis von Ahn et al. in der Kohorte

der chronischen Cholezystitiden nahe [80]. Interessanterweise kam es in unseren Ergebnissen bei der postoperativen Bestimmung zu einem Bilirubinabfall in der Kohorte der akuten Cholezystitiden von 0,8 mg/dl auf 0,7 mg/dl. Im Gegensatz dazu kam es in der Kohorte der nicht-akuten Cholezystitiden zu einem Anstieg von 0,6 mg/dl auf 0,8 mg/dl [69]. Der minimale Bilirubinabfall kann jedoch durch das präoperativ höhere Bilirubin in der Gruppe der akuten Fälle erklärt werden.

Ahn et al. untersuchten auch die präoperativen GPT-Werte. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Erhöhung der akuten (96,2 U/l bzw. 317,4 U/l) Cholezystitiden im Vergleich zu den chronischen Cholezystitiden (28,6 U/l). Auch hier konnten wir in der Kohorte der nicht-akuten Cholezystitiden ähnliche mediane Werte reproduzieren (27 U/l). Allerdings zeigen sich in unseren Ergebnissen bei den akuten Fällen wesentlich geringere GPT-Parameter (35 U/l) als bei Ahn et al. [80].

Im Gegensatz zur Analyse von Ahn et al. kam es in einer Studie von Kim et al. im Jahr 2017 zu keiner signifikanten Differenz des präoperativen Bilirubins zwischen der Kohorte mit leichter Cholezystitis und schwerer Cholezystitis. Hier wurden die Laborparameter von 983 Personen analysiert. Sowohl in der Kohorte mit leichter als auch mit schwerer Cholezystitis zeigten sich mediane Bilirubinwerte von 0,4 mg/dl. Die Ergebnisse von Kim et al. stimmen mit unseren Ergebnissen nicht überein. Wir ermittelten ein medianes präoperatives Bilirubin von 0,6 mg/dl bei den nicht-akuten Cholezystitiden und ein medianes präoperatives Bilirubin von 0,8 mg/dl bei den akuten Cholezystitiden. Diese Differenz war in unserer Analyse statistisch signifikant [69], [71].

Jedoch unterscheiden sich die Diagnosen in den Studien von Ahn et al. und auch bei Kim et al. von unseren verwendeten Daten. Wir differenzierten die beiden Kohorten nur zwischen akuter und nicht-akuter Cholezystitis. Zu den nicht-akuten Cholezystitiden zählten sowohl chronische Cholezystitiden als auch symptomatische Cholezystolithiaden oder unter anderem Gallenblasenpolypen. Daher lassen sich die angeführten Studien nur bedingt mit unseren Untersuchungsergebnissen vergleichen.

Eine Analyse von akuten Cholezystitiden mit und ohne begleitende Choledochussteine nahmen Zgheib et al. 2019 vor. 32.839 Proband/innen mit akuter Cholezystitis wurden in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich ein präoperativer medianer Bilirubinwert von 0,97 mg/dl in der Kohorte ohne Choledochussteine und ein präoperativer Bilirubinwert von 1,82 mg/dl mit Choledochussteinen. Diese Differenz war statistisch signifikant.

Wir kamen zu ähnlichen Ergebnissen in der präoperativen Bestimmung des Bilirubins bei den komplikationslosen sowie komplikativen akuten Cholezystektomien. Wir ermittelten ein Gesamtbilirubin von 0,8 mg/dl in der Kohorte ohne Gallengangsokklusion sowie ein Gesamtbilirubin von 1,4 mg/dl bei einer Gallengangsokklusion. Demnach liegen die Werte von Zgheib et al. etwas höher als unsere, jedoch zeigen sich in beiden Ergebnissen signifikant erhöhte Bilirubinwerte  $> 1,1$  mg/dl in der Kohorte mit einer Gallengangsokklusion. In beiden Studien zeigten sich bei den Patienten ohne Okklusion physiologische präoperative Bilirubinwerte  $< 1,1$  mg/dl [81].

Auch postoperativ kam es in unseren Ergebnissen zu signifikant erhöhten Bilirubinwerten in der Kohorte mit Gallengangsokklusion (3,8 mg/dl mit Okklusion vs. 0,7 mg/dl ohne Okklusion). Diese Differenz lässt sich durch die Pathophysiologie einer Gallengangsobstruktion mit Galleaufstau in die Leber erklären.

Bei einer Hyperbilirubinämie  $> 1,1$  mg/dl ergab sich eine gute Sensitivität von 83,3 % sowie eine Spezifität von 79,8 %. Bei einem niedrigen positiv prädiktiven Wert von 7,4 % sollte die Hyperbilirubinämie jedoch nicht als alleiniges Diagnosekriterium für eine Gallengangsokklusion bei akuter Cholezystitis angewendet werden. Der negativ prädiktive Wert war mit 99,6 % hoch, sodass bei physiologischen Bilirubinwerten eine Okklusion mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann [69].

Die transiente Erhöhung der Leber- und Cholestaseparameter (je nach Studie Analyse von GOT, GPT, AP, LDH (Laktatdehydrogenase) und Bilirubin) nach laparoskopischer Cholezystektomie wird in diversen Studien beschrieben. Es wurden Patientenkohorten von 50 bis 128 Personen untersucht. In einem Großteil

der Studien kehren die Laborparameter innerhalb von 48 bis 72 Stunden, spätestens jedoch nach sieben bis zehn Tagen postoperativ wieder zu physiologischen Werten zurück [73], [76], [82], [83].

In der Studie von Sakorafas et al. wurden im Jahr 2005 72 Patienten vor und nach einer laparoskopischen Cholezystektomie untersucht.

Bis zum dritten postoperativen Tag (72 Stunden) stiegen die durchschnittlichen GPT-Werte auf 99,3 U/l ( $\pm 19,5$  U/l) und die GOT-Werte auf 103,5 U/l ( $\pm 21,6$  U/l) an. Am siebten postoperativen Tag waren beide Parameter wieder stark rückläufig und am zehnten postoperativen Tag wieder im physiologischen Bereich.

Zwischen den prä- und postoperativen Werten des Bilirubins, der  $\gamma$ -GT sowie der AP gab es in der Studie von Sakorafas et al. keine signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in unseren Analysen. Auch wir können keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den prä- und postoperativen GPT-Parametern feststellen.

Ebenfalls zeigte kein Patient bei Sakorafas postoperativ eine klinische Auffälligkeit. Jedoch wurden Personen mit postoperativen Komplikationen von der Studie ausgeschlossen, sodass keine Aussage über Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Komplikation getroffen werden kann [76].

Unsere GPT-Werte der Gesamtkohorte liegen am zweiten postoperativen Tag bei 93 U/l ( $\pm 100$  U/l) und sind damit ähnlich zu den Ergebnissen von Sakofaras et al. Jedoch ist dieser Vergleich vorsichtig zu interpretieren, da in unserer Kohorte am zweiten postoperativen Tag nur vereinzelt Laborparameter je nach Ermessen des behandelnden Arztes ermittelt wurden.

Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Singal et al. 2015 gekommen. In die Analyse wurden 100 Proband/innen mit laparoskopischer Cholezystektomie eingeschlossen. 24 Stunden nach der Cholezystektomie kam es zu einem signifikanten Bilirubin (1,93 U/l,  $\pm 0,7$  U/l)-, GOT (72,9 U/l,  $\pm 13,1$  U/l)- sowie GPT (72,4 U/l,  $\pm 12,9$  U/l)-Anstieg im Vergleich zur präoperativen Bestimmung. Diese Erhöhungen waren am dritten postoperativen Tag jedoch bereits wieder rückläufig und im physiologischen Bereich.

Mit 73 U/l sind die durchschnittlichen GPT-Werte unserer Kohorte am ersten postoperativen Tag nahezu identisch mit den Werten von Singal et al. Jedoch war der Anstieg bei uns statistisch nicht signifikant und es kam es bei unserer Bestimmung am POD2 noch einmal zu einem weiteren Anstieg auf 93 U/l. Singal beschrieb am dritten postoperativen Tag bereits wieder vollständig physiologische Werte [73].

Auch Koirala et al. hat 2012 bei einer Kohorte von 30 Patienten einen transienten postoperativen Anstieg von Gesamtbilirubin, GOT und GPT beschrieben. Bei allen drei Laborparametern war der Unterschied zur präoperativen Bestimmung signifikant. Postoperativ ist es bei keinem Patienten zu einer schweren Komplikation gekommen. Bei der Messung am siebten postoperativen Tag waren die Laborparameter auch hier wieder annähernd im Normbereich. Jedoch wurden auch hier Patienten mit chronischer Cholezystitis, Choledocholithiasis oder chronischen Lebererkrankungen von den Analysen ausgeschlossen [83].

Der Vorteil unserer Studie im Vergleich zu den oben genannten Studien liegt insbesondere in der großen Kohorte von 1586 Personen. Außerdem wurde bei uns keine relevante Patientenkohorte von der Analyse ausgeschlossen, wie bei verschiedenen Studien zur Untersuchung der Laborparameter aus den letzten Jahren. Demnach kann die breite Analyse eine gute Aussage über den Nutzen der Leber- und Cholestaseparameter bieten.

Jedoch wird die GPT vorrangig zur Detektion von großen Gefäßverletzungen bestimmt, um beispielsweise frühzeitig eine versehentliche Ligierung von Ästen der Arteria hepatica propria zu erkennen. Da es in unserer Gesamtkohorte zu keinerlei großen Gefäßverletzungen bzw. Gefäßverschlüssen kam, lässt sich die Aussagekraft der GPT in unserer Studie nur unzureichend einordnen.

Insgesamt lässt sich aus den vorangegangenen Studien erkennen, dass sich die Leberfunktions- und Cholestaseparameter bei Cholezystektomiepatienten zwar z.T. signifikant zwischen der prä- und postoperativen Bestimmung

unterscheiden, jedoch möchten wir auch die klinische Relevanz der routinemäßigen Blutabnahme evaluieren.

In unserer Kohorte haben sich die Bilirubinwerte in der Gruppe ohne biliäre Komplikation im Median von präoperativ 0,7 mg/dl auf postoperativ 0,8 mg/dl erhöht. In der Kohorte mit biliärer Komplikation hat sich das Bilirubin von 0,9 mg/dl auf 1,0 mg/dl erhöht. Diese Parameter liegen alle noch im Normbereich des Bilirubins. Mit einer Sensitivität von rund 50 % kann nur jede zweite Person mit biliärer Komplikation anhand einer Hyperbilirubinämie erkannt werden. Dies entspricht einem Münzwurf. Die biliäre Komplikation kann also auch bei unauffälligen Laborparametern vorliegen. Eher kann die postoperative Bilirubinbestimmung bei der Sensitivität von 77 % und einem negativ prädiktiven Wert von 98,78 % zur Ausschlussdiagnostik einer galle-assoziierten Komplikation angewandt werden.

#### **4.5. Leukozyten**

Eine transiente Leukozytose zeigt sich häufig nach operativen Eingriffen. Diesem Phänomen liegt ein komplexer physiologischer Mechanismus zu Grunde, welcher als Systemic Inflammatory Response (systemische Entzündungsreaktion) bezeichnet wird. Hierbei werden Cytokine (vorrangig Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ) durch aktivierte Makrophagen und Monozyten in verletztem Gewebe freigesetzt. Makrophagen befinden sich besonders im Hautgewebe. Dies kann erklären, warum bereits Hautverletzungen zu einer systemischen transienten Leukozytose führen. Besonders das freigesetzte Interleukin-6 führt zu einer systemischen Reaktion im Sinne einer akute-Phase-Reaktion. Interleukin-6 stimuliert die Leukozytenfreisetzung, was als proinflammatorische Reaktion die Immunabwehr unterstützen soll.

Die systemische Entzündungsreaktion mit Leukozytose findet bei unkomplizierten Gewebetraumata innerhalb der ersten 24 Stunden statt. Im Anschluss fallen die Leukozyten im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion rapide ab [84]–[86].

Margraf et al. hat eine starke Leukozyteninfiltration nach Leberverletzung durch Hitze in einem Mausmodell beschrieben. Die laparoskopische Cholezystektomie wird häufig mit hochfrequenz-chirurgischen Instrumenten durchgeführt.

Gegebenenfalls kommt es hierbei zu oberflächlichen Leberkapselverletzungen im Rahmen der Präparation und Auslösung der Gallenblase aus dem Leberbett. Dies könnte eine Leukozytenerhöhung zusätzlich verstärken [86].

Unsere Leukozytenparameter unterschieden sich sowohl prä- als auch postoperativ signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne Komplikation. Jedoch trat bei uns keine infektassoziierte Komplikation auf und der Leukozytenwert konnte nur auf die Gesamtkomplikationsrate bezogen werden.

In der Kohorte ohne Komplikation hat sich ein mittlerer postoperativer Anstieg von 8.428/ $\mu\text{l}$  (präoperativ) auf 9.603/ $\mu\text{l}$  (POD1) gezeigt. Am zweiten post-OP Tag fielen die Leukozytenwerte jedoch bereits wieder auf 8.609/ $\mu\text{l}$ .

Die Patienten mit Komplikation zeigten einen Anstieg von präoperativ 11.750/ $\mu\text{l}$  auf 13.126/ $\mu\text{l}$  (POD1) sowie einen weiteren Anstieg auf 13.300/ $\mu\text{l}$  (POD2). Jedoch ergab sich nur eine Sensitivität von 45,71 % und eine Spezifität von 62,33 % für die Vorhersage einer Komplikation anhand einer Leukozytose  $\geq 10.000/\mu\text{l}$  am ersten postoperativen Tag. Der positiv prädiktive Wert betrug 2,78 % bei einem negativ prädiktiven Wert von 97,99 %.

Wir verglichen weiterhin die perioperative Leukozytenveränderung zwischen der Kohorte der akuten und nicht-akuten Cholezystitiden. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl bei der prä- als auch postoperativen Bestimmung. Die Leukozyten sind in der Kohorte der akuten Cholezystektomien präoperativ signifikant höher als in der nicht-akuten Kohorte (11.020/ $\mu\text{l}$  vs. 6.980/ $\mu\text{l}$ ). Auch am ersten postoperativen Tag zeigten sich in der Patientengruppe mit akuter Cholezystitis signifikant höhere Leukozytenwerte als in der nicht-akuten Gruppe (10.400/ $\mu\text{l}$  vs. 8.870/ $\mu\text{l}$ ).

Weiterhin ließ sich feststellen, dass die Leukozyten bei den akuten Cholezystitiden von der prä- zur postoperativen Bestimmung abfielen. Im Gegensatz dazu stiegen die Leukozytenwerte in der Kohorte der nicht-akuten Cholezystitiden von der prä- zur postoperativen Bestimmung [69].

Zu Ergebnissen mit ähnlichen Leukozytenwerten ist Sista et al. 2013 gekommen. In der Studie wurden 45 Personen mit akut kalkulöser Cholezystitis und der Komplikation einer galligen Peritonitis untersucht. Lediglich in der Kohorte mit offenchirurgisch entfernter Gallenblase kam es postoperativ zu signifikant angestiegenen Leukozytenwerten (15.800-19.600/ $\mu$ l am POD1 & POD3). Die Kohorte mit laparoskopischer Cholezystektomie zeigte durchschnittliche Werte von 12.100-14.400/ $\mu$ l, gemessen an POD1 und POD3, welche jedoch statistisch nicht signifikant angestiegen waren. Obwohl die Patienten in der Studie von Sista et al. unter einer galligen Peritonitis litten, waren die Leukozytenparameter in der laparoskopischen Gruppe nicht signifikant angestiegen. Die Werte normalisierten sich zudem bis zum vierten postoperativen Tag.

Unsere Leukozytenparameter liegen mit 13.126/ $\mu$ l (POD1) und 13.300/ $\mu$ l (POD2) in der Komplikations-Kohorte ähnlich hoch wie bei Sista et al. Unser Anstieg zwischen der prä- und postoperativen Bestimmung (Delta POD1) war ebenfalls nicht signifikant [87].

Zu widersprüchlichen Ergebnissen ist Boo et al. 2007 gekommen. In deren Studie kam es bei 33 Patienten mit akut kalkulöser Cholezystitis zu einem postoperativen Abfall der Leukozyten nach laparoskopischer Cholezystektomie. Jedoch wurden hier viele Patienten, u.a. mit akalkulöser Cholezystitis und Choledochussteinen von der Studie ausgeschlossen. Die Leukozytenzahl fiel im Mittel von präoperativ 9.789/ $\mu$ l ( $\pm$ 2.241/ $\mu$ l) auf postoperativ 8.397/ $\mu$ l ( $\pm$ 1.976/ $\mu$ l). Diese Differenz war nicht signifikant.

Ein solcher Abfall zeigte sich auch in unseren Analysen im Vergleich der akuten und nicht-akuten Cholezystitiden. Bei uns kam es bei den akuten Cholezystitiden zu einem Abfall von präoperativ 11.020/ $\mu$ l auf postoperativ 10.400/ $\mu$ l. Die Werte von Boo et al. liegen ähnlich hoch wie bei unserer Gesamtkohorte ohne Komplikation. Jedoch ist es bei uns in der Gesamtkohorte zum entgegengesetzten Phänomen gekommen und die Leukozytenwerte sind auf 9.603/ $\mu$ l am POD1 angestiegen. [88].

In der Kohorte von Kim et al. zeigte sich 2017 bei 983 Personen ein signifikanter Unterschied in den präoperativen Leukozytenwerten zwischen der Gruppe mit leichter und schwerer Cholezystitis. Die Kohorte mit leichter Cholezystitis hatte bei präoperativer Bestimmung eine mittlere Leukozytenzahl von 7.979/ $\mu\text{l}$  ( $\pm 3.413/\mu\text{l}$ ). Im Vergleich dazu hatten die Patienten mit schwerer Cholezystitis 10.906 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  ( $\pm 5.625/\mu\text{l}$ ).

Diese Werte stimmen mit unserer Erhebung weitestgehend überein. Beim Vergleich der akuten und nicht-akuten Cholezystektomien ergaben sich bei uns ebenfalls signifikant unterschiedliche Leukozytenwerte. Bei akuter Cholezystitis lagen die Leukozyten bei 11.020/ $\mu\text{l}$  im Vergleich zu den nicht-akuten Cholezystitiden mit 6.980/ $\mu\text{l}$ . Diese Werte liegen nah an den Ergebnissen der leichten und schweren Cholezystitiden von Kim et al.

Bei komplikationsloser Cholezystektomie hatten unsere Patienten durchschnittliche Leukozytenwerte von 8.428/ $\mu\text{l}$ . Ist eine Komplikation aufgetreten, zeigten sich präoperativ Werte von durchschnittlich 11.750/ $\mu\text{l}$ .

Jedoch kann die alleinige Diagnose einer schweren Cholezystitis nicht mit der Entwicklung einer postoperativen Komplikation gleichgesetzt werden. Zudem hat Kim et al. Patienten ohne Entzündungszeichen von der Studie ausgeschlossen. Hierzu würden also auch alle Patienten mit alleiniger Cholezystolithiasis ohne Cholezystitis zählen [71].

Insgesamt lassen sich unsere Ergebnisse der Leukozyten-Auswertung auch in anderen Studien reproduzieren. Auch der transiente Anstieg der Leukozytenzahl am ersten postoperativen Tag und der anschließende Abfall zeigt sich zum Teil in vorherigen Studien. Jedoch haben die zuvor beschriebenen Studien diverse Patientenkollektive von ihren Analysen ausgeschlossen, was die Aussagekraft für das breite Patientenkollektiv mit Cholezystektomie abschwächt.

Hier konnten wir eine breitere Übersicht der diversen Indikationen für eine laparoskopische Cholezystektomie darstellen.

Insgesamt zeigt sich sowohl in den diskutierten Studien als auch in unseren Ergebnissen, dass eine postoperative Leukozytose zum Großteil nur transient ohne klinische Relevanz vorkommt.

Mit einer Sensitivität von 45,71 % kann die postoperative Leukozytose ( $\geq 10.000/\mu\text{l}$ ) eine Komplikation nur mit geringer Genauigkeit anzeigen. Auch der Ausschluss einer Komplikation kann mit einer Spezifität von 62,33 % nur unzureichend vorhergesagt werden. Einer von drei Patienten hat trotz einer Komplikation einen normwertigen Leukozytenwert von  $< 10.000/\mu\text{l}$ . Der negativ prädikative Wert wiederum zeigt mit 97,99%iger Genauigkeit an, dass Patienten mit normwertiger Leukozytenzahl auch keine Komplikation entwickeln. Daher kann ein normwertiger Leukozytenwert am ersten postoperativen Tag nur als Ausschlussparameter für eine Komplikationsentwicklung verwendet werden.

#### **4.6. Bewertung und Einordnung in den klinischen Kontext**

Auch unsere Studie beinhaltet Limitationen.

Allgemein besteht bei einer retrospektiven Analyse immer das Risiko einer unvollständigen Datenerhebung, da keine Kontrolle auf Vollständigkeit während der Erhebung stattfindet. Dies kann zu einem Selektionsbias führen.

Zudem untersuchten wir nur ausgewählte Laborparameter des Standardprofils vor und nach laparoskopischer Cholezystektomie. Hier könnten in Zukunft noch breiter aufgestellte Studien mit allen Leberfunktions- und Cholestaseparametern (GOT,  $\gamma$ -GT, AP) sowie der Untersuchung des C-reaktiven Proteins durchgeführt werden, da diese Werte meist routinemäßig bestimmt werden.

Ebenso wäre eine langfristige Nachkontrolle der Parameter über den zweiten postoperativen Tag hinaus sinnvoll, um die transiente Abweichung der Werte noch besser darstellen zu können. Dadurch ließe sich die Abweichung ohne klinische Konsequenz und postoperativer Komplikation darstellen und die routinemäßige Bestimmung der Parameter nur bei Risikopatienten besser begründen. Dennoch lässt sich mit unserer Kohortengröße von 1586 Personen eine breitangelegte Übersicht über den postoperativen Verlauf nach laparoskopischer Cholezystektomie darstellen.

Insgesamt müssen die Laborwerte im Kontext des klinischen Alltags betrachtet werden. Bei fehlender klinischer Symptomatik postoperativ wird ein Großteil der Patienten auch mit Laborparametern außerhalb des Normbereiches zeitgerecht am zweiten postoperativen Tag entlassen, was die Blutabnahme per se in Frage stellt.

Insbesondere konnte gezeigt werden, dass die Leber- und Cholestaseparameter nach laparoskopischer Cholezystektomie häufig ohne klinische Konsequenz signifikant erhöht sind. Dies zeigte sich sowohl in unseren Ergebnissen, ließ sich jedoch auch durch weitere Studien belegen. Die Leber- und Cholestaseparameter fallen in den meisten Fällen in den ersten drei bis 10 Tagen postoperativ wieder auf ihre Normwerte ab. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich der Großteil der Patienten jedoch bereits in der häuslichen Umgebung und eine Kontrolle der Laborparameter findet nicht mehr statt.

Ebenso konnten wir in unseren Ergebnissen einen postoperativen Hämoglobinabfall sowohl in der Kohorte mit als auch ohne Blutungskomplikation zeigen, welcher sich jedoch nicht signifikant darstellte. Ein postoperativer geringer Hämoglobinabfall zeigt sich häufig nach chirurgischen Eingriffen. Unsere Berechnung eines Cut-off Wertes, ab dem eine Blutungskomplikation anzunehmen ist, ergab einen postoperativen Hämoglobinabfall von  $-1,95$  g/dl. In der klinischen Praxis zeigt sich jedoch häufig, dass ein Hämoglobinabfall von rund zwei Punkten keinen Anlass zu weiterführender Diagnostik und Suche nach einer Blutungsquelle gibt.

Typischerweise postoperativ ansteigend zeigen sich die Leukozyten. Eine transiente postoperative Leukozytose kann grundsätzlich auf ein entzündliches Geschehen hindeuten. Jedoch steigen die Leukozyten auch bei komplikationslosen Cholezystektomien im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion und des chirurgischen Traumas an.

Insbesondere in der Kohorte der nicht-akuten Cholezystektomien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Cholezystektomien mit und ohne Komplikation gezeigt werden. Dies unterstützt unsere Annahme, dass die routinemäßige Laborkontrolle bei unkomplizierter Cholezystektomie keinen diagnostischen Vorteil für die Detektion früh-postoperativer Komplikationen darstellt.

Alle Laborparameter unserer Analyse zeigen niedrige Sensitivitäten zwischen 9,1 % und 66,67 %. Damit lassen sich postoperative Komplikationen nur unzureichend alleinig anhand der Laborparameter diagnostizieren.

Bei gleichzeitig höheren Spezifitäten zwischen 62,33 % und 94,52 % und sehr hohen negativ prädiktiven Werten von 97,99 % bis 99,56 % sollten die Routine-Laborparameter nur als Tests zum Ausschluss einer postoperativen Komplikation angewendet werden.

Natürlich dürfen auffällige Untersuchungsergebnisse niemals übergangen werden, um die Patienten keinem unnötig hohen Risiko und möglichen Schaden auszusetzen.

Als ausschlaggebender Entscheidungsparameter sollte die postoperative klinische Situation der Patienten zur Diagnostik einer Komplikation eingesetzt werden.

Um die postoperative Laborkontrolle primär für Risikogruppen einzusetzen, hat Fischer et al. kürzlich einen Risikoscore beschrieben. In diesem Punktescore von 3 bis 15 Punkten werden sowohl prä-, intra- als auch postoperative Risikofaktoren für eine Komplikation berücksichtigt. Ein Cut-off Wert von 9 Punkten wurde als Grenze ermittelt, ab dem eine postoperative Laborkontrolle auf Grund eines erhöhten Risikos indiziert ist. Der Scoringbogen hat eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 80 % zur Detektion von postoperativen Komplikationen [89].

Auf Grund des weiterhin steigenden ökonomischen Druckes durch die Kostenträger könnte der Scoringbogen eine sinnvolle und einfache Möglichkeit sein, eine postoperative Laborkontrolle nur den Risikopatienten zukommen zu lassen. Ob der Risikoscore breitflächig in den viszeralchirurgischen Kliniken in Deutschland einsetzbar ist, muss durch weitere und größer angelegte Studien geprüft werden.

## 5. Zusammenfassung

Die laparoskopische Cholezystektomie ist einer der häufigsten chirurgischen Eingriffe in Deutschland. Unter dem Wandel des Lebens- und Ernährungsstils der Bevölkerung steigen die Fallzahlen der Cholezystolithiasis weiterhin. In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die laparoskopische Cholezystektomie zu einem hochstandardisierten Eingriff weiterentwickelt. Dadurch konnte die postoperative Komplikationsrate auf einem konstant niedrigen Niveau gehalten werden.

Auf Grund dieses niedrigen Risikoprofils und den zunehmenden Bestrebungen der kosten- und zeiteffektiven Medizin, wird die ambulante Durchführung der elektiven laparoskopischen Cholezystektomie seit mehreren Jahren diskutiert. Obwohl eine ambulante Operation nach den S3-Leitlinien möglich wäre, hat sich dieses Verfahren in Deutschland im Vergleich zum anglo-amerikanischen Raum noch nicht etablieren können.

Die routinemäßige postoperative Laborkontrolle wird flächendeckend in der chirurgischen Nachsorge und zur Detektion von möglichen postoperativen Komplikationen eingesetzt. Es handelt sich um eine breitflächig verfügbare und einfache Diagnostikmethode des postoperativen Verlaufes. Die Bestimmung der Laborparameter läuft heutzutage kostengünstig und fast voll automatisiert ab. Doch auf Grund der hohen Fallzahlen der Cholezystektomien machen die routinemäßigen Blutabnahmen ohne Indikation und therapeutische Konsequenz einen relevanten arbeitszeitlichen und ökonomischen Anteil aus.

Es stellte sich die Frage, ob die routinemäßige Bestimmung der Laborparameter einen signifikanten Mehrwert für die Patienten bietet. Die Fast-Track-Chirurgie der Gallenblase mit mittleren stationären Aufenthalten von zwei Tagen, kann eine postoperative Laborkontrolle nur bis zum zweiten post-OP Tag gewährleisten. Häufig werden Patienten auf Grund von abweichenden Laborparametern am ersten postoperativen Tag länger stationär behandelt. Letztlich zeigt sich jedoch meist keine klinische oder therapeutische Konsequenz aus den Laborparametern und die Patienten werden ohne weitere Intervention verspätet entlassen.

In unserer Analyse konnten wir zeigen, dass bei einem risikoarmen und standardisierten Eingriff wie der laparoskopischen Cholezystektomie die Personen mit postoperativer Komplikation mittels Laborparametern nur mit geringer bis mittlerer Sensitivität (maximal 66,67 %) ermittelt werden konnten. Bei hohen Spezifitäten bis zu 94,52 % und hohen negativ prädiktiven Werten (maximal 99,56 %) kann die postoperative Laborkontrolle allenfalls zur Ausschlussdiagnose einer Komplikation angewendet werden.

Wenn man diese statistischen Ergebnisse in Bezug auf unsere Komplikationsrate von 2,6 % der laparoskopischen Cholezystektomien auswertet, ergibt sich, dass nur ein sehr geringes Patientenkontingent von der postoperativen Diagnostik mittels Laborparameter profitiert.

Die postoperativ routinemäßige Laborkontrolle könnte somit auf die Patientengruppe mit Risikofaktoren oder relevanten Vorerkrankungen beschränkt werden. Dadurch müsste der stationäre Aufenthalt von Patienten ohne Komplikationen nicht folgenlos verlängert werden und es kann kosten- und zeiteffizienter gearbeitet werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] M. W. Russo *u. a.*, „Digestive and Liver Diseases Statistics, 2004“, *Gastroenterology*, Bd. 126, Nr. 5, S. 1448–1453, Mai 2004, doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.025.
- [2] M. Farthing *u. a.*, „Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe“, *United Eur. Gastroenterol. J.*, Bd. 2, Nr. 6, S. 539–543, 2014, doi: 10.1177/2050640614554154.
- [3] M. Saia *u. a.*, „Time trend and variability of open versus laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic gallstone disease“, *Surg. Endosc.*, Bd. 27, Nr. 9, S. 3254–3261, März 2013, doi: 10.1007/s00464-013-2902-y.
- [4] F. Lammert *u. a.*, „Gallstones“, *Nat. Rev. Dis. Prim.*, Bd. 2, 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.24.
- [5] D. Festi *u. a.*, „Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project)“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 14, Nr. 34, S. 5282–5289, Sep. 2008, doi: 10.3748/wjg.14.5282.
- [6] J. Waschke, T. M. Böckers, und F. Paulsen, *Anatomie : das Lehrbuch : Sobotta*. München: Elsevier Inc., 2019.
- [7] G. Aumüller *u. a.*, *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2017.
- [8] M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, und K. H. Wesker, *PROMETHEUS Innere Organe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2018.
- [9] R. Brandes, F. Lang, und R. F. Schmidt, *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019.
- [10] J. E. Hall und M. E. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 14th Aufl. Elsevier Inc., 2020.
- [11] V. Kumar, A. K. Abbas, und J. C. Aster, *ROBBINS & COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE*, 10. Aufl. Elsevier Inc., 2021.
- [12] K. C. Grottemeyer und F. Lammert, „Gallensteine - Ursachen, Folgen und Therapieoptionen“, *Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, Bd. 141, Nr. 23, S. 1677–1682, Nov. 2016, doi: 10.1055/s-0042-113238.
- [13] G. S. Litynski, „Erich Mühe and the rejection of laparoscopic cholecystectomy (1985): a surgeon ahead of his time.“, *JSLs*, Bd. 2, Nr. 4, S. 341–346, 1998, [Online]. Verfügbar unter: [www.endo-highlights.com](http://www.endo-highlights.com).
- [14] F. Holzinger und C. Klaiber, „Der Trendsetter in der Minimal-invasiven Chirurgie - Die laparoskopische Cholezystektomie“, *Therapeutische Umschau*, Bd. 62, Nr. 2, S. 65–68, Feb. 2005, doi: 10.1024/0040-5930.62.2.65.
- [15] C. Gutt *u. a.*, „Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV): AWMF Registry 021/008“, *Zeitschrift für Gastroenterologie*,

- Bd. 56, Nr. 8. S. 912–966, 2018, doi: 10.1055/a-0644-2972.
- [16] J. Klauber, M. Geraedts, J. Friedrich, und J. Wasem, *Krankenhaus-Report 2019*. Springer Berlin Heidelberg, 2019.
- [17] M. Yokoe *u. a.*, „Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos)“, *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.*, Bd. 25, Nr. 1, S. 41–54, 2018, doi: 10.1002/jhbp.515.
- [18] Y. S. Lee, B. K. Kang, und I. K. Hwang, „Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge“, Bd. 49, Nr. 7, S. 594–598, 2015.
- [19] A. Cariati, E. Piromalli, und F. Cetta, „Gallbladder cancers: Associated conditions, histological types, prognosis, and prevention“, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 26, Nr. 5, S. 562–569, 2014, doi: 10.1097/MEG.0000000000000074.
- [20] C. Terzi, S. Sökmen, S. Seçkin, L. Albayrak, und M. Uğurlu, „Polypoid lesions of the gallbladder: Report of 100 cases with special reference to operative indications“, *Surgery*, Bd. 127, Nr. 6, S. 622–627, Juni 2000, doi: 10.1067/msy.2000.105870.
- [21] L. Bencini *u. a.*, „The Cholegas trial: long-term results of prophylactic cholecystectomy during gastrectomy for cancer—a randomized-controlled trial“, *Gastric Cancer*, Bd. 22, Nr. 3, S. 632–639, Mai 2019, doi: 10.1007/s10120-018-0879-x.
- [22] R. J. Huang, M. T. Barakat, M. Girotra, und S. Banerjee, „Practice Patterns for Cholecystectomy After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Patients With Choledocholithiasis“, *Gastroenterology*, Bd. 153, Nr. 3, S. 762-771.e2, 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.048.
- [23] G. D. Friedman, C. A. Raviola, und B. Fireman, „Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization“, *J. Clin. Epidemiol.*, Bd. 42, Nr. 2, S. 127–136, Jan. 1989, doi: 10.1016/0895-4356(89)90086-3.
- [24] F. Alemi, N. Seiser, und S. Ayloo, „Gallstone Disease: Cholecystitis, Mirizzi Syndrome, Bouveret Syndrome, Gallstone Ileus“, *Surgical Clinics of North America*, Bd. 99, Nr. 2. S. 231–244, 2019, doi: 10.1016/j.suc.2018.12.006.
- [25] H. S. Han *u. a.*, „Laparoscopic surgery for gallbladder cancer: An expert consensus statement“, *Dig. Surg.*, Bd. 36, Nr. 1, S. 1–6, Dez. 2018, doi: 10.1159/000486207.
- [26] G. Curro, U. Baccarani, G. Adani, und E. Cucinotta, „Laparoscopic Cholecystectomy in Patients With Mild Cirrhosis and Symptomatic Cholelithiasis“, *Transplant. Proc.*, Bd. 39, Nr. 5, S. 1471–1473, Juni 2007, doi: 10.1016/j.transproceed.2007.01.086.
- [27] D. Atasoy, A. Aghayeva, I. Sapcı, O. Bayraktar, T. B. Cengiz, und B. Baca, „Effects of prior abdominal surgery on laparoscopic cholecystectomy“, *Turkish J. Surg.*, Bd. 34, Nr. 3, S. 217–220, 2018, doi: 10.5152/turkjsurg.2017.3930.
- [28] „2/1-Cholezystektomie Qualitätsindikatoren“, Göttingen, 2015. [Online]. Verfügbar unter: [www.aqua-institut.de](http://www.aqua-institut.de).
- [29] U. F. Giger, J. M. Michel, I. Opitz, D. T. Inderbitzin, T. Kocher, und L. Krähenbühl, „Risk Factors for Perioperative Complications in Patients

- Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: Analysis of 22,953 Consecutive Cases from the Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery Database“, *J. Am. Coll. Surg.*, Bd. 203, Nr. 5, S. 723–728, 2006, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.07.018.
- [30] D. Dindo, N. Demartines, und P. A. Clavien, „Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey“, *Annals of Surgery*, Bd. 240, Nr. 2. S. 205–213, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [31] A. Shamiyeh und W. Wayand, „Laparoscopic cholecystectomy: Early and late complications and their treatment“, *Langenbeck's Archives of Surgery*, Bd. 389, Nr. 3. Springer Verlag, S. 164–171, 2004, doi: 10.1007/s00423-004-0470-2.
- [32] S. Suuronen, A. Kivivuori, J. Tuimala, und H. Paajanen, „Bleeding complications in cholecystectomy: A register study of over 22 000 cholecystectomies in Finland“, *BMC Surg.*, Bd. 15, Nr. 1, Aug. 2015, doi: 10.1186/s12893-015-0085-2.
- [33] F. W. Spelsberg u. a., „Aktuelle Therapie der Cholezysto- und Choledocholithiasis - Umfrageergebnisse mit Analyse von 16615 Eingriffen in Bayern“, *Zentralblatt für Chir. - Zeitschrift für Allg. Visz. und Gefasschirurgie*, Bd. 134, Nr. 2, S. 120–126, 2009, doi: 10.1055/s-0028-1098879.
- [34] D. Boerma u. a., „Impaired quality of life 5 years after bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: A prospective analysis“, in *Annals of Surgery*, 2001, Bd. 234, Nr. 6, S. 750–757, doi: 10.1097/00000658-200112000-00006.
- [35] J. Bingham, L. D. McKie, J. McLoughlin, und T. Diamond, „Biliary complications associated with laparoscopic cholecystectomy - An analysis of common misconceptions“, *Ulster Med. J.*, Bd. 69, Nr. 2, S. 106–111, Nov. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01383-25.x.
- [36] H. Bismuth und P. E. Majno, „Biliary strictures: Classification based on the principles of surgical treatment“, *World J. Surg.*, Bd. 25, Nr. 10, S. 1241–1244, 2001, doi: 10.1007/s00268-001-0102-8.
- [37] H. Bektas, H. Schrem, M. Winny, und J. Klempnauer, „Surgical treatment and outcome of iatrogenic bile duct lesions after cholecystectomy and the impact of different clinical classification systems“, *Br. J. Surg.*, Bd. 94, Nr. 9, S. 1119–1127, Sep. 2007, doi: 10.1002/bjs.5752.
- [38] A. J. McMahon, G. Fullarton, J. N. Baxter, und P. J. O'Dwyer, „Bile duct injury and bile leakage in laparoscopic cholecystectomy“, *Br. J. Surg.*, Bd. 82, Nr. 3, S. 307–313, März 1995, doi: 10.1002/bjs.1800820308.
- [39] K. Chun, „Recent classifications of the common bile duct injury“, *Korean J. Hepato-Biliary-Pancreatic Surg.*, Bd. 18, Nr. 3, S. 69, 2014, doi: 10.14701/kjhbps.2014.18.3.69.
- [40] P. Neuhaus u. a., „Classification and treatment of bile duct lesions following laparoscopic cholecystectomy“, *Chirurg*, Bd. 71, Nr. 2, S. 166–173, 2000, doi: 10.1007/s001040051033.
- [41] P. K. Pappasavas, P. F. Caushaj, und D. J. Gagné, „Spilled gallstones after laparoscopic cholecystectomy“, *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. - Part A*, Bd. 12, Nr. 5, S. 383–386, 2002, doi:

- 10.1089/109264202320884144.
- [42] M. Schäfer, C. Suter, C. Klaiber, H. Wehrli, E. Frei, und L. Krähenbühl, „Spilled gallstones after laparoscopic cholecystectomy: A relevant problem? A retrospective analysis of 10,174 laparoscopic cholecystectomies“, *Surg. Endosc.*, Bd. 12, Nr. 4, S. 305–309, 1998, doi: 10.1007/s004649900659.
- [43] F. Lammert *u. a.*, „EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones“, *J. Hepatol.*, Bd. 65, Nr. 1, S. 146–181, Juli 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
- [44] H. Wacha, P. Kujath, und C. Lebert, „Perioperative Antibiotika-Prophylaxe“, *Chemother. J.*, Bd. 19, Nr. June, S. 70–84, 2010.
- [45] H. E. Adamek, C. Rochlitz, A. C. Von Bubnoff, D. Schilling, und J. F. Riemann, „Predictions and associations of cholecystectomy in patients with cholecystolithiasis treated with extracorporeal shock wave lithotripsy“, *Dig. Dis. Sci.*, Bd. 49, Nr. 11–12, S. 1938–1942, Nov. 2004, doi: 10.1007/s10620-004-9596-x.
- [46] J. Murphy, „The diagnosis of gall-stones“, *Med. News*, Bd. 82, S. 825–833, 1903, [Online]. Verfügbar unter: <https://archive.org/details/p2medicalnews82philuoft/page/826/mode/2up>.
- [47] J. L. Kendall und R. J. Shimp, „Performance and interpretation of focused right upper quadrant ultrasound by emergency physicians“, *J. Emerg. Med.*, Bd. 21, Nr. 1, S. 7–13, 2001, doi: 10.1016/S0736-4679(01)00329-8.
- [48] B. Terjung, M. Neubrand, und T. Sauerbruch, „Acute biliary colic“, *Internist*, Bd. 44, Nr. 5. Springer Verlag, S. 570–584, Mai 01, 2003, doi: 10.1007/s00108-003-0915-7.
- [49] G. Ćwik, T. Skoczylas, J. Wyroślak-Najs, und G. Wallner, „The value of percutaneous ultrasound in predicting conversion from laparoscopic to open cholecystectomy due to acute cholecystitis“, *Surg. Endosc.*, Bd. 27, Nr. 7, S. 2561–2568, 2013, doi: 10.1007/s00464-013-2787-9.
- [50] J. Tozatti, A. L. P. Mello, und O. Frazon, „Predictor factors for choledocholithiasis“, *Arq. Bras. Cir. Dig.*, Bd. 28, Nr. 2, S. 109–112, Apr. 2015, doi: 10.1590/S0102-67202015000200006.
- [51] C. Jenssen, M. V. Alvarez-Sánchez, B. Napoléon, und S. Faiss, „Diagnostic endoscopic ultrasonography: Assessment of safety and prevention of complications“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 18, Nr. 34, S. 4659–4676, 2012, doi: 10.3748/wjg.v18.i34.4659.
- [52] O. Aziz *u. a.*, „Laparoscopic ultrasonography versus intra-operative cholangiogram for the detection of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of diagnostic accuracy“, *Int. J. Surg.*, Bd. 12, Nr. 7, S. 712–719, 2014, doi: 10.1016/j.ijso.2014.05.038.
- [53] K. Nkyekyer, „Day-case laparoscopy in a Ghanaian teaching hospital: The patients' perspective“, *Trop. Doct.*, Bd. 26, Nr. 4, S. 147–150, 1996, doi: 10.1177/004947559602600403.
- [54] T. Bisgaard, B. Klarskov, H. Kehlet, und J. Rosenberg, „Recovery after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy“, *Surgery*, Bd. 132, Nr. 5, S. 817–825, 2002, doi: 10.1067/msy.2002.127682.
- [55] H. Feussner, „Laparoskopische Eingriffe: Möglichkeiten und Grenzen der

- ambulanten und kurzzeitstationären Chirurgie“, *Chirurg*, Bd. 75, Nr. 3. S. 248–256, März 2004, doi: 10.1007/s00104-003-0806-4.
- [56] M. Ahmed und R. Diggory, „The correlation between ultrasonography and histology in the search for gallstones“, *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, Bd. 93, Nr. 1, S. 81–83, Jan. 2011, doi: 10.1308/003588411X12851639107070.
- [57] C. S. Wong, G. Cousins, J. C. Duddy, und S. R. Walsh, „Intra-abdominal drainage for laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis“, *International Journal of Surgery*, Bd. 23, Nr. Pt A. Elsevier Ltd, S. 87–96, 2015, doi: 10.1016/j.ijssu.2015.09.033.
- [58] S. Müller, C. Falch, J. Kreuzer, P. Storz, A. Königsrainer, und A. Kirschniak, „Utility of routine ultrasound after laparoscopic cholecystectomy to detect early postoperative complication“, *Dig. Surg.*, Bd. 29, Nr. 3, S. 183–186, 2012, doi: 10.1159/000338971.
- [59] J. Pochhammer, G. Blumenstock, und M. Schäffer, „Routine ultrasound and blood tests after laparoscopic cholecystectomy—are they worthwhile? A diagnostic accuracy study“, *Langenbeck’s Arch. Surg.*, Bd. 401, Nr. 4, S. 489–494, Juni 2016, doi: 10.1007/s00423-016-1411-6.
- [60] P. D. Thurley und R. Dhingra, „Laparoscopic cholecystectomy: Postoperative imaging“, *American Journal of Roentgenology*, Bd. 191, Nr. 3. S. 794–801, Sep. 2008, doi: 10.2214/AJR.07.3485.
- [61] A. Kaldor, G. Akopian, J. Recabaren, und M. Alexander, „Utility of liver function tests after laparoscopic cholecystectomy“, *Am. Surg.*, Bd. 72, Nr. 12, S. 1238–1240, Dez. 2006, doi: 10.1177/000313480607201219.
- [62] P. Videhult, G. Sandblom, C. Rudberg, und I. C. Rasmussen, „Are liver function tests, pancreatitis and cholecystitis predictors of common bile duct stones? Results of a prospective, population-based, cohort study of 1171 patients undergoing cholecystectomy“, *HPB*, Bd. 13, Nr. 8, S. 519–527, 2011, doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00317.x.
- [63] N. Z. Ahmad, „Routine testing of liver function before and after elective laparoscopic cholecystectomy: Is it necessary?“, *J. Soc. Laparoendosc. Surg.*, Bd. 15, Nr. 1, S. 65–69, Jan. 2011, doi: 10.4293/108680811X13022985131291.
- [64] M. Oikkonen, M. Purola-Löfstedt, M. T. Mäkinen, und U. Aromaa, „Convalescence in the first week after laparoscopic cholecystectomy: Results from a detailed questionnaire on morbidity and recovery of daily activities“, *Surg. Endosc.*, Bd. 15, Nr. 1, S. 94–97, 2001, doi: 10.1007/s004640000190.
- [65] M. Tylicka, E. Matuszczak, M. Karpińska, A. Hermanowicz, W. Dębek, und H. Ostrowska, „Proteasome and C-reactive protein inflammatory response in children undergoing shorter and longer lasting laparoscopic cholecystectomy“, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, Bd. 77, Nr. 8, S. 610–616, 2017, doi: 10.1080/00365513.2017.1385839.
- [66] W. Xiong, M. Li, M. Wang, S. Zhang, und Q. Yang, „The Safety of Laparoscopic Cholecystectomy in the Day Surgery Unit Comparing with That in the Inpatient Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis“, *BioMed Research International*, Bd. 2020. Hindawi Limited, 2020, doi: 10.1155/2020/1924134.
- [67] R. R. Wan u. a., „Hidden blood loss and the influencing factors after

- laparoscopic cholecystectomy“, *ANZ J. Surg.*, Bd. 90, Nr. 1–2, S. 103–108, Jan. 2020, doi: 10.1111/ans.15502.
- [68] D. S. Liu *u. a.*, „Pre-operative and intra-operative chemical thromboprophylaxis increases bleeding risk following elective cholecystectomy: a multicentre (PROTECTinG) study“, *ANZ J. Surg.*, Bd. 90, Nr. 12, S. 2449–2455, 2020, doi: 10.1111/ans.15998.
- [69] J. Strohäker, L. Wiegand, C. Beltzer, A. Königsrainer, R. Ladurner, und R. Bachmann, „Routine postoperative blood tests fail to reliably predict procedure-related complications after laparoscopic cholecystectomy“, *Langenbeck's Arch. Surg.*, Bd. 406, Nr. 4, S. 1155–1163, Juni 2021, doi: 10.1007/s00423-021-02115-x.
- [70] B. E. Wellge, C. J. Trepte, C. Zöllner, J. R. Izbicki, und M. Bockhorn, „Perioperative fluid management“, *Chirurg*, Bd. 91, Nr. 2, S. 121–127, 2020, doi: 10.1007/s00104-020-01134-6.
- [71] K. H. Kim, S. J. Kim, S. C. Lee, und S. K. Lee, „Risk assessment scales and predictors for simple versus severe cholecystitis in performing laparoscopic cholecystectomy“, *Asian J. Surg.*, Bd. 40, Nr. 5, S. 367–374, 2017, doi: 10.1016/j.asjsur.2015.12.006.
- [72] A. Halevy *u. a.*, „Are elevated liver enzymes and bilirubin levels significant after laparoscopic cholecystectomy in the absence of bile duct injury?“, *Ann. Surg.*, Bd. 219, Nr. 4, S. 362–364, 1994, doi: 10.1097/00000658-199404000-00006.
- [73] R. Singal *u. a.*, „Evaluation and comparison of postoperative levels of serum bilirubin, serum transaminases and alkaline phosphatase in laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy“, *J. Gastrointest. Oncol.*, Bd. 6, Nr. 5, S. 479–486, 2015, doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.058.
- [74] S. Hasukic, D. Kosuta, und K. Muminhodzic, „Comparison of postoperative hepatic function between laparoscopic and open cholecystectomy“, *Med. Princ. Pract.*, Bd. 14, Nr. 3, S. 147–150, Mai 2005, doi: 10.1159/000084630.
- [75] P. C. Vincenzo Neri, Antonio Ambrosi, Alberto Fersini, Nicola Tartaglia und I. F. Francesco Lapolla, „Laparoscopic cholecystectomy: evaluation of liver function tests“, 2014. [Online]. Verfügbar unter: [www.annitalchir.com](http://www.annitalchir.com).
- [76] G. H. Sakorafas *u. a.*, „Elevation of serum liver enzymes after laparoscopic cholecystectomy“, *N. Z. Med. J.*, Bd. 118, Nr. 1210, Feb. 2005, Zugegriffen: Okt. 20, 2020. [Online]. Verfügbar unter: [https://assets-global.website-files.com/5e332a62c703f653182faf47/5e332a62c703f6abc02fc6e2\\_Vol-118-No-1210-25-February-2005.pdf](https://assets-global.website-files.com/5e332a62c703f653182faf47/5e332a62c703f6abc02fc6e2_Vol-118-No-1210-25-February-2005.pdf).
- [77] S. Richter, A. Olinger, U. Hildebrandt, M. D. Menger, und B. Vollmar, „Loss of physiologic hepatic blood flow control (‘hepatic arterial buffer response’) during CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum in the rat“, *Anesth. Analg.*, Bd. 93, Nr. 4, S. 872–877, 2001, doi: 10.1097/00000539-200110000-00014.
- [78] Y. Zhang, J. Hong, C. E. Rockwell, B. L. Coppole, H. Jaeschke, und C. D. Klaassen, „Effect of Bile Duct Ligation on Bile Acid Composition in mouse Serum and Liver“, *Liver Int.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 58–69, 2013, doi:

- 10.1111/j.1478-3231.2011.02662.x.EFFECT.
- [79] A. Kaldor, G. Akopian, J. Recabaren, und M. Alexander, „Utility of liver function tests after laparoscopic cholecystectomy“, *Am. Surg.*, Bd. 72, Nr. 12, S. 1238–1240, 2006, doi: 10.1177/000313480607201219.
- [80] K. S. Ahn, Y. S. Yoon, H. S. Han, und J. Y. Cho, „Use of Liver Function Tests as First-line Diagnostic Tools for Predicting Common Bile Duct Stones in Acute Cholecystitis Patients“, *World J. Surg.*, Bd. 40, Nr. 8, S. 1925–1931, 2016, doi: 10.1007/s00268-016-3517-y.
- [81] H. Zgheib u. a., „Utility of liver function tests in acute cholecystitis“, *Ann. Hepato-Biliary-Pancreatic Surg.*, Bd. 23, Nr. 3, S. 219, 2019, doi: 10.14701/ahbps.2019.23.3.219.
- [82] S. A. Maleknia und N. Ebrahimi, „Evaluation of Liver Function Tests and Serum Bilirubin Levels After Laparoscopic Cholecystectomy“, *Med. Arch. (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*, Bd. 74, Nr. 1, S. 24–27, 2020, doi: 10.5455/medarh.2020.74.24-27.
- [83] R. Koirala, V. C. Shakya, S. Khania, S. Adhikary, und C. S. Agrawal, „Rise in liver enzymes after laproscopic cholecystectomy: a transient phenomenon.“, *Nepal Med. Coll. J.*, Bd. 14, Nr. 3, S. 223–226, 2012.
- [84] J. P. Desborough, „The stress response to trauma and surgery“, *Br. J. Anaesth.*, Bd. 85, Nr. 1, S. 109–117, Juli 2000, doi: 10.1093/bja/85.1.109.
- [85] M. D. Menger und B. Vollmar, „Surgical trauma: Hyperinflammation versus immunosuppression?“, *Langenbeck's Archives of Surgery*, Bd. 389, Nr. 6, S. 475–484, 2004, doi: 10.1007/s00423-004-0472-0.
- [86] A. Margraf, N. Ludwig, A. Zarbock, und J. Rossaint, „Systemic Inflammatory Response Syndrome after Surgery: Mechanisms and Protection“, *Anesthesia and Analgesia*, Bd. 131, Nr. 6, Anesth Analg, S. 1693–1707, 2020, doi: 10.1213/ANE.00000000000005175.
- [87] F. Sista u. a., „Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis“, *World J. Gastrointest. Surg.*, Bd. 5, Nr. 4, S. 73, 2013, doi: 10.4240/wjgs.v5.i4.73.
- [88] Y. J. Boo u. a., „Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: A prospective randomized study“, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, Bd. 67, Nr. 2, S. 207–214, 2007, doi: 10.1080/00365510601011585.
- [89] L. Fischer u. a., „Which patient needs controls of laboratory values after elective laparoscopic cholecystectomy?—Can a score help?“, *Chirurg*, S. 1–5, Aug. 2020, doi: 10.1007/s00104-020-01258-9.

## 7. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Diagnosekriterien für akute Cholezystitis nach den Tokyo-Leitlinien 2018 [17]</i> .....	11
<i>Tabelle 2: Modifizierte Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo [30]</i> ....	16
<i>Tabelle 3: Referenzwerte Zentrallabor Universitätsklinikum Tübingen</i> .....	25
<i>Tabelle 4: Gegenüberstellung der chirurgischen und histologischen Diagnosen</i> .....	43
<i>Tabelle 5: Diagnosen der präoperativen ERCP</i> .....	45
<i>Tabelle 6: Indikationen für postoperative ERCP</i> .....	46
<i>Tabelle 7: Diagnosen der postoperativen ERCP</i> .....	46
<i>Tabelle 8: Ursachen für Blutentnahme am POD2</i> .....	47
<i>Tabelle 9: Laborparameter der Gesamtkohorte</i> .....	48
<i>Tabelle 10: Modifizierte Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo [30]</i> ..	49
<i>Tabelle 11: Postoperative Komplikationen</i> .....	51
<i>Tabelle 12: Re-Operationen nach Komplikation</i> .....	52
<i>Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test für Hämoglobin</i> .....	54
<i>Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test für Thrombozyten</i> .....	55
<i>Tabelle 15: 4-Felder-Tafel bei Thrombozytopenie</i> .....	56
<i>Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test für Bilirubin</i> .....	58
<i>Tabelle 17: 4-Felder-Tafel bei Hyperbilirubinämie</i> .....	59
<i>Tabelle 18: 4-Felder-Tafel bei Dc. Choledochus Obstruktion</i> .....	60
<i>Tabelle 19: Regressionsanalyse präoperative Hyperbilirubinämie</i> .....	61
<i>Tabelle 20: Mann-Whitney-U-Test für GPT</i> .....	62
<i>Tabelle 21: Mann-Whitney-U-Test für Leukozyten</i> .....	63
<i>Tabelle 22: 4-Felder-Tafel bei Leukozytose</i> .....	64
<i>Tabelle 23: Laborparameter bei akuten vs. nicht-akuten Cholezystitiden</i> .....	65
<i>Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test bei akuten vs. nicht-akuten Cholezystitiden</i> .....	67
<i>Tabelle 25: Gallengangsokklusionen bei akuter Cholezystitis</i> .....	69
<i>Tabelle 26: 4-Felder-Tafel Hyperbilirubinämie bei Gallengangsokklusion</i> .....	70
<i>Tabelle 27: Blutungskomplikationen bei akuter Cholezystitis</i> .....	71
<i>Tabelle 28: Komplikationen bei akuter Cholezystitis</i> .....	72
<i>Tabelle 29: Gallengangsokklusion bei nicht-akuter Cholezystitis</i> .....	73
<i>Tabelle 30: 4-Felder-Tafel Hyperbilirubinämie bei Gallengangsokklusion</i> .....	73
<i>Tabelle 31: Blutungskomplikationen bei nicht-akuter Cholezystitis</i> .....	74
<i>Tabelle 32: Komplikationen bei nicht-akuter Cholezystitis</i> .....	75

## 8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Hannover-Klassifikation nach Bektas et al. [37]</i> .....	20
<i>Abbildung 2: Altersverteilung der Patientenkohorte</i> .....	42
<i>Abbildung 3: Operationsdauer in Minuten</i> .....	44
<i>Abbildung 4: Komplikationsrate bei elektiver laparoskopischer Cholezystektomie</i> .....	50
<i>Abbildung 5: Komplikationsrate bei nicht-elektiver laparoskopischer Cholezystektomie</i> .....	50

## 9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen, unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Ruth Ladurner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Prof. Dr. med. Ruth Ladurner in Zusammenarbeit mit Dr. med. Jens Strohäker. Die Betreuung und Unterstützung fand durch Dr. med. Jens Strohäker statt.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Dr. med. Jens Strohäker eigenständig durch mich durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Anleitung und Beratung durch Dr. med. Jens Strohäker.

Die Tabellen 1 bis 3 sowie die Abbildung 1 sind den oben genannten Quellen entnommen und von mir entsprechend modifiziert worden. Alle weiteren Tabellen und Abbildungen wurden eigenständig von mir angefertigt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Das Manuskript wurde durch Dr. med. Jens Strohäker korrigiert.

Tübingen, den 8. Februar 2022

Lisa Wiegand

## 10. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Strohäker J, Wiegand L, Beltzer C, Königsrainer A, Ladurner R, Bachmann R. *Routine postoperative blood tests fail to reliably predict procedure-related complications after laparoscopic cholecystectomy*. *Langenbecks Arch Surg*. 2021 Jun;406(4):1155-1163. doi: 10.1007/s00423-021-02115-x.

## 11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Frau Prof. Dr. med. Ruth Ladurner danke ich sehr für die Bereitstellung des Themas und das in mich gesetzte Vertrauen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Jens Strohäker, für die stets zielorientierte und umfassende Betreuung, die vielen hilfreichen Gespräche und Anregungen sowie das Korrekturlesen meiner Dissertationsschrift. Durch Dich habe ich trotz viel theoretischer Forschungsarbeit nie den roten Faden und die Motivation verloren. Dein Engagement während meines gesamten Studiums, insbesondere während der Erstellung meiner Dissertation, war stets bereichernd und hat diese Promotionsarbeit erst zu dem gemacht, was sie heute ist.

Weiterhin möchte ich Annika Deufel für ihre Unterstützung bei meinen unzähligen statistischen Fragen danken. Du warst mir allzeit eine Unterstützung in allen Höhen und Tiefen des gesamten Erstellungsprozesses.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern. Ihr habt mich nicht nur während meiner Dissertation, sondern während meiner gesamten schulischen und universitären Laufbahn fortwährend unterstützt. Danke, dass ihr immer für mich da seid, mir mit Rat und Tat zur Seite steht und mir bei all meinen Plänen und Entscheidungen den Rücken stärkt.