

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Postoperative endoskopische Beurteilung rektaler
Anastomosen – eine prospektive Querschnittsstudie**

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

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

Vorgelegt von

Haller, Kristin Margret

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Kirschniak
2. Berichterstatterin: Professorin Dr. K. M. Thiel

Tag der Disputation: 06.11.2023

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1 Makroskopische Anatomie des Rektums	9
1.2 Mikroskopische Anatomie des Rektums	9
1.3 Topographie des Rektums	11
1.4 Funktionen des Rektums	12
1.5 Pathologien des Rektums	13
1.5.1 Benigne Darmerkrankungen	13
1.5.2 Maligne Darmerkrankungen	16
1.6 Anastomosen	20
1.6.1 Physiologische und pathologische Anastomosen	20
1.6.2 Chirurgische Anastomosen	20
1.6.3 Terminologie	21
1.7 Anastomosentechniken	22
1.7.1 Handnaht	23
1.7.2 Klammernaht/ Stapling-Technik	23
1.7.3 „Single-stapling“- und „double-stapling“-Technik	25
1.7.4 Chirurgische Anlage einer kolorektalen Anastomose	26
1.8 Wundheilung	28
1.9 Prä-/ Operatives Management	30
1.9.1 Elektive Darmoperationen	30
1.9.2 Notfalleingriffe	30
1.9.1 Operative Zugänge	31
1.10 Operationsverfahren an Rektum und Anus	33
1.10.1 Anteriore Rektumresektion/ tiefe anteriore Rektumresektion	34
1.10.2 Ultratiefe / Intersphinkteräre Rektumresektion (ISR)	35
1.10.1 Abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR) und extra-levatorische abdomino-perineale Rektumexstirpation (ELAPE)	36
1.10.2 Partielle oder totale mesorektale Exzision (PME und TME)	37
1.10.3 Hartmann-Operation	37
1.10.4 Ein-, zwei-, dreizeitiges Vorgehen	38
1.11 Postoperatives Management	38
1.11.1 Postoperative Komplikationen	39
1.12 Anastomoseninsuffizienz	40
1.12.1 Definition	40
1.12.2 Klinik	41
1.12.3 Diagnostik	42
1.12.4 Therapie	46

1.12.5	Risikofaktoren	49
1.13	Komplikationen nach Anastomoseninsuffizienz	51
1.14	Fragestellung der Studie	52
<u>2.</u>	<u>Patienten und Methoden</u>	<u>53</u>
2.1	Studiendesign	53
2.2	Ethik	53
2.3	Rekrutierung	53
2.4	Endoskopische Studienuntersuchung	54
2.5	Endoskopische Klassifikation der Rektumanastomose	55
2.6	Studienkollektiv	59
2.6.1	Geschlechterverteilung	59
2.6.2	Altersverteilung	59
2.6.3	BMI-Verteilung	60
2.6.4	Operationsindikationen	60
2.6.5	Anastomosentechnik	62
2.6.6	ASA-Klassifikation	63
2.6.7	Nebendiagnosen	64
2.7	Erhebung Patientendaten	65
2.8	Statistische Auswertung	65
2.8.1	Statistische Verfahren	66
<u>3.</u>	<u>Ergebnisse</u>	<u>69</u>
3.1	Endoskopische Beurteilung der Anastomose	69
3.2	Risikofaktoren	72
3.2.1	Geschlecht	72
3.2.2	Alter	73
3.2.3	BMI-Wert	73
3.2.4	Nikotinabusus	74
3.2.5	Alkoholabusus	75
3.2.6	ASA-Klassifikation	77
3.2.7	Benigne und maligne Operationsindikation	78
3.2.8	UICC-/ AJCC-Stadien	79
3.2.9	Neoadjuvante Therapie	81
3.2.10	Nebendiagnosen	83
3.2.11	Einnahme Immunsuppressive Medikamente	87
3.2.12	Anastomosenform	88
3.2.13	Anastomosenhöhe	89
3.2.14	Prä- und intraoperative Risikofaktoren	91

3.2.15	Präinterventionelle Faktoren	93
3.2.16	Krankenhausverweildauer	95
3.2.17	Behandlungskosten	97
4.	<u>Diskussion</u>	99
4.1	Insuffizienz rektaler Anastomosen	99
4.2	Frühe und späte Anastomoseninsuffizienz	101
4.3	Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz	105
4.4	Primärer Endpunkt	110
4.5	Risikofaktoren einer Anastomoseninsuffizienz/ sekundärer Endpunkt	112
4.6	Anlage eines protektiven Stomas	118
4.7	Dauer des stationären Aufenthaltes und Krankenhauskosten	120
4.8	Limitation der Studie	121
4.9	Fazit der Studie	122
5.	<u>Zusammenfassung</u>	123
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	125
7.	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	153
8.	<u>Tabellenverzeichnis</u>	155
9.	<u>Anhang</u>	157
10.	<u>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift</u>	159
11.	<u>Liste der Veröffentlichungen</u>	160
12.	<u>Danksagungen</u>	161
13.	<u>Curriculum vitae</u>	

Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Erläuterung</u>
A.	Arteria
AJCC	American Joint Commission on Cancer
APC-Gen	Adenomatöses Polyposis Coli Gen
APR	Abdomino-perineale Rektumexstirpation
ASA-Klassifikation	American society of anesthesiologists physical status classification
ESMO	European Society for Medical Oncology
BMI	Body Mass Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
[c]EEA-Stapler	[circular] end-to-end-anastomotic stapler
CRM	Circumferential resection margin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CT _x	Chemotherapie
DRKS	Deutsches Register für klinische Studien
ELAPE	Extra-levatorische abdomino-perineale Rektumexstirpation
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FDG-PET	Fluor-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
GALT	Gut-associated lymphoid tissue
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HNPCC	Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis
ICG	Indocyningrün
ICG-FA	Indocyningrün-Fluoreszenzangiographie
ISREC	The International Study Group of Rectal Cancer
IQR	Interquartilsabstand
JNET	Japanese NBI Expert Team Classification
LARS	Low anterior resection syndrom
LAMN	Low-grade muzinöse Neoplasie der Appendix
M.	Musculus
MAP	MUTYH-assoziierten Polyposis
MMR	Mismatch-Repair-Gen
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Nn.	Nervi
NBI	Narrow Band Imaging
NICE	International Colorectal Endoscopic Classification
NEC	Neuroendokrine Karzinome
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokrine Tumore
OP	Operation
PCT	Procalcitonin

PME	Partielle mesorektale Exzision
RCT _x	Radiochemotherapie
RT _x	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SSI	Surgical site infection
TAR	Tiefe anteriore Rektumresektion
TME	Totale mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
Vv.	Venae

1. Einleitung

1.1 Makroskopische Anatomie des Rektums

Der Dickdarm setzt sich aus dem Zökum mit Appendix vermiformis, dem Kolon, dem Rektum und dem Analkanal zusammen. Das Kolon wird in das *Colon ascendens*, das *Colon transversum*, das *Colon descendens* und zuletzt das *Colon sigmoideum* unterteilt [3].

Das Rektum sowie der Analkanal schließen sich aboral an das *Colon sigmoideum* an. Der untere Rektumanteil gliedert sich in die *Ampulla recti* und den *Canalis analis*, welche durch die Vorwölbung der Puborektalisschlinge (sog. *Junctio anorectalis*) unterteilt werden [3].

Rektum und Analkanal werden vom Sphinktersystem umgeben, welches als sogenanntes „Kontinenzorgan“ die Defäkation und Kontinenz reguliert. Es besteht aus dem Rektum und dem Anus, einem muskulären (*M. sphincter ani internus/ externus* und *M. levator ani* inklusive dem *M. puborectalis*) und vaskulären Verschluss (*Corpus cavernosum recti*), sowie der nervalen Steuerung durch das viszerale und somatische Nervensystem [3].

Die arterielle Gefäßversorgung des Rektums erfolgt über die *A. rectalis superior* (aus der *A. mesenterica inferior*), die *A. rectalis media* und die *A. rectalis inferior* (beide aus der *A. iliaca interna*). Der venöse Blutabfluss erfolgt über die *V. rectalis superior* (in die *V. mesenterica superior*), die *Vv. rectales mediae* und die *Vv. rectales inferiores* (in die *V. cava inferior*) [3].

Die nervale Innervation des Rektums erfolgt sowohl sympathisch über den *Plexus hypogastricus superior et inferior* und den lumbalen und sakralen Grenzstrang, als auch parasymphatisch über die *Nn. Splanchnici pelvici* S 2 – 4 [3].

1.2 Mikroskopische Anatomie des Rektums

Die Rektumwand wird mikroskopisch, wie die Wand des restlichen Kolons, in vier bis fünf verschiedene Wandschichten unterteilt. Direkt an das Darmlumen anliegend liegt die *Tunica mucosa*. Diese ist histologisch überall gleich

aufgebaut. Sie besteht aus einem hochprismatischen Epithel mit vielen Vertiefungen, den sogenannten *Krypten*. Hier finden sich Becherzellen zur Schleimproduktion, endokrine Zellen sowie einzelne Paneth-Zellen [3].

Es folgt die *Tela submucosa*, welche aus lockerem Bindegewebe besteht. Hier liegt auch ein Verbund aus feinsten Nervenfasern und Neuronen, der *Plexus submucosus* (*Meissner-Plexus*) [3].

Die *Tunica muscularis* besteht aus einer Ring- und einer Längsmuskelschicht. Zwischen der Ring- und Längsmuskelschicht liegt ein Nervengeflecht, der *Plexus myentericus* (*Auerbach-Plexus*) [3].

Das Rektum wird bei extraperitonealer Lage außen von einer *Tunica adventitia*, oder, bei intraperitonealer Lage, von einer *Tela subserosa* und einer *Tunica serosa* bekleidet. Diese bestehen aus Bindegewebe bzw. Mesothel [3].

Das Rektum weist, anders als das Kolon, keine *Taenien*, sondern eine kontinuierliche Längsmuskulatur auf. *Haustran* oder *Appendices epiploicae* kommen ebenfalls nicht vor. Statt *Plicae semilunares* bestehen hier drei Querfalten, die *Plicae transversae recti superior, media* und *inferior*, wobei die *Plica transversa media* auch als Kohlrausch-Falte bezeichnet wird. Auch im Analkanal fehlen die typischen Dickdarmcharakteristika mit *Taenien*, *Haustran* und *Appendices epiploicae* [3].

Der Übergang zwischen der Schleimhaut des Rektums und des Analkanals wird mikroskopisch in vier Zonen unterteilt. Es findet sich zunächst die *Zona colorectalis* zwischen *Junctio anorectalis* und *Linea supratransitionalis* mit einschichtigem Plattenepithel und *Krypten*. In der *Zona transitionalis* zwischen *Linea supratransitionalis* und *Linea dentata* liegt einschichtiges Zylinderepithel und einschichtiges, sowie mehrschichtiges Plattenepithel vor. Zwischen *Linea dentata* und *Linea anocutanea* liegt die *Zona squamosa* mit mehrschichtigem, unverhorntem Plattenepithel. Da unter der Epithelschicht der *Musculus sphincter ani internus* liegt, erscheint dieser Bereich weißlich, weswegen er auch als *Zona alba* bezeichnet wird. Diese Zone ist zudem mit Schmerz- und sensorischen Rezeptoren versehen, weswegen das Gebiet schmerzempfindlich ist und weiter

die Stuhldiskrimination erlaubt. Zuletzt folgt die *Perianalhaut* mit mehrschichtig verhorntem Plattenepithel und auch Haarfollikeln und Duftdrüsen [4].

1.3 Topographie des Rektums

Im linken Unterbauch geht liegt das *Colon sigmoideum*, an welches sich aboral Rektum und Analkanal anschließen [3].

Das Rektum liegt im kleinen Becken. Es beginnt auf Höhe des III. Sakralwirbels und verläuft bis zum Perineum. Die Länge des Rektums variiert je nach anatomischer oder chirurgischer Literatur. In der Anatomie wird meist eine Länge zwischen 12 und 15 cm angegeben, in der chirurgischen Literatur wird aber auch eine Länge von bis zu 20 cm ab ano genannt [5, 6].

Das Rektum wird in drei Abschnitte gegliedert: das obere (12 – 15 cm oral der Linea anocutanea gemessen), das mittlere (7 – 11 cm oral der Linea anocutanea gemessen) und das untere (> 6 cm oral der Linea anocutanea gemessen) Rektum [3]. Gemäß *Pilipshen et. al.* wird die Länge des Rektums bis 12 cm oral der Linea anocutanea definiert, da proximaler gelegene Tumore sich in Bezug auf Prognose und Rezidiv eher wie Sigmoidtumore verhalten [7]. Frauen scheinen einen längeren „chirurgischen“ Analkanal als Männer zu haben [8].

Das Rektum weist mehrere Krümmungen auf. In der Sagittalebene zeigen sich die *Flexura sacralis* und die *Flexura perinealis*. In der Frontalebene zeigen sich die *Flexurae laterales*, welche Querfalten, die *Plicae transversae recti* bilden [3].

Das Rektum liegt mit seinen verschiedenen Anteilen sowohl intra-, als auch extra- / subperitoneal [3]. Zudem begrenzen mehrere Faszien das Rektum, welche im klinischen Alltag von großer Bedeutung sind. Die *Fascia praesacralis* liegt präsakral und wird auch *Waldeyer-Faszie* genannt. Als *mesorektale Faszie* wird der das Rektum umgebende Fettkörper bezeichnet, welcher Blut- und Lymphgefäße, sowie Nervengewebe enthält. Die *Fascia rectoprostatica* wird auch *Denonvillier-Faszie* genannt und trennt beim Mann Rektum und Prostata. Bei der Frau liegt hier die *Fascia rectovaginalis*, welche Rektum und Vagina trennt [9].

1.4 Funktionen des Rektums

Das Rektum hat hauptsächlich eine Reservoirfunktion im menschlichen Körper. Hier wird der Faeces gespeichert und löst den Stuhldrang über Dehnungssensoren in der Darmwand aus. Im oberen Analkanal befinden sich Druck- und Temperaturrezeptoren, sowie Rezeptoren zur Unterscheidung von Gasen, flüssigem und festen Faeces [10].

Durch Bildung des Kontinenzorganes werden Kontinenz und Defäkation ermöglicht. Die Defäkation ist eine willentliche Aktivität und wird durch die bewusste Entspannung des M. sphincter ani externus ausgeübt [11]. Üblicherweise ist das Rektum leer oder nur mit einer geringen Menge Stuhl gefüllt [12]. Füllt sich das Rektum mit einer größeren Menge Faeces, breiten sich Kontraktionen mit hoher Amplitude vom Sigma ausgehend aus und erhöhen den intrarektalen Druck, was von Dehnungsrezeptoren im Rektum wahrgenommen und an den Parasympathikus weitergeleitet wird. Es folgt das Entspannen des M. sphincter ani internus, was als *Rekto-analer Inhibitionsreflex* bezeichnet wird. Erst durch willkürliche Entspannung des M. sphincter ani externus und der übrigen Beckenbodenmuskulatur kommt es zur Defäkation [3, 10, 13]. Zudem kommt es zu regelmäßiger periodischer Aktivität des Rektums, welche als „Bremse“ des Darminhaltes und somit Verhindern einer vorzeitigen Defäkation, vor allem im Schlaf, beschrieben werden [14].

Üblicherweise kommt es bei einem gesunden Erwachsenen zwischen drei Mal täglich und drei Mal wöchentlich zur Defäkation [15].

Diese komplexen Zusammenhänge können durch kolorektale Resektionen beeinträchtigt werden und zu funktionellen Störungen führen. Aktuell wird in neueren Studien beispielsweise ein Zusammenhang zwischen der veränderten Anatomie nach Rektumoperation und der Ausbildung eines „*Low-anterior rectum resection syndrom*“ (LARS) beschrieben [16, 17].

1.5 Pathologien des Rektums

Es gibt zahlreiche Darmerkrankungen, welche eine operative Therapie mit Anlage einer Darmanastomose notwendig machen. Diese werden in benigne und maligne Entitäten unterteilt.

1.5.1 Benigne Darmerkrankungen

1.5.1.1 Divertikelkrankheit

Eine häufig vorkommende benigne Pathologie ist die Divertikulose der Darmwand. Diese ist zu 90 % im Sigma lokalisiert, seltener in proximalen Kolonabschnitten. Im Rektum kommen Divertikel nur sehr selten vor (< 0,1 % der Divertikelerkrankungen) [18, 19]. Durch Entzündung der Divertikel kann eine sogenannte Divertikulitis verursacht werden. Kann die Divertikulitis nicht allein konservativ, beispielsweise mittels Antibiotika, therapiert werden, oder kommt es zu rezidivierenden Schüben, sollte die Resektion des betroffenen Darmabschnittes mit Anlage einer Rektumanastomose erfolgen [20, 21].

1.5.1.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen werden in Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unterschieden. In 5-15 % der Fälle kann jedoch keine eindeutige Zuordnung erfolgen, welche dann als „*Colitis indeterminata*“ beschrieben wird [22]. Die Colitis ulcerosa ist hierbei eine Schleimhauterkrankung des Darms, welche nur die *Tunica mucosa* und *Tela submucosa* betrifft [23]. Sie breitet sich von distal (Rektum) nach proximal aus, allerdings kann auch in bis zu 3 % der erstdiagnostizierten Patienten¹ das Rektum von der Entzündung ausgespart sein [24]. Es kommt unter anderem zu abdominellen Schmerzen, Diarrhoen und Hämatochezie [25]. Als medikamentöse Therapie werden Mesalazin, Steroide, immunsuppressive Medikamente oder Biologicals eingesetzt. Bei Versagen der konservativen Therapie oder Auftreten von Komplikationen (zum Beispiel Blutungen, Perforation, Toxisches Megakolon) kann eine Kolektomie mit

¹ Die in dieser Arbeit gewählte maskuline Form bezieht sich immer sowohl auf weibliche, als auch auf männliche Personen.

Resektion von Kolon und Rektum durchgeführt werden [26]. Häufig wird zur Rekonstruktion eine ileoanale Anastomose als Pouch gebildet [27].

Morbus Crohn ist eine diskontinuierliche Schleimhautentzündung, welche transmural alle Darmwandschichten betrifft und in allen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes auftreten kann. Als Komplikationen können Abszesse, Strikturen und Ulzerationen auftreten [23]. Auch Morbus Crohn kann unter anderem durch abdominelle Schmerzen und Durchfällen symptomatisch werden. Therapieoptionen sind ebenfalls Steroide, Immunsuppressiva und Biologicals [26]. Auch hier sind, nach Versagen der medikamentösen Therapie oder bei Auftreten von Komplikationen, chirurgische Eingriffe möglich, zum Beispiel eine Proktokolektomie bei persistierender, therapierefraktärer Crohn-Colitis [28].

1.5.1.3 Polypen

Polypen sind Schleimhautvorwölbungen des Darms, die intraluminal zu erkennen sind. 35 % der Polypen kommen im Rektum vor. Die meisten Polypen sind asymptomatisch und werden per Zufall in einer (Vorsorge-)Koloskopie entdeckt, nur selten kommt es zu Komplikationen wie Schmerzen, Blutungen oder Diarrhoe [29].

Es wird zwischen den Unterformen der neoplastischen Polypen und der nicht-neoplastischen Polypen unterschieden. Zu den nicht-neoplastischen Polypen zählen zum Beispiel „Pseudopolypen“ bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, oder auch *Hamartome*. Neoplastische Polypen kommen häufiger vor (ca. 70 – 80 %) als nicht-neoplastische Polypen und weisen ein unterschiedlich hohes Entartungsrisiko auf. Meistens sind neoplastische Polypen Adenome und werden, je nach histologischen Charakteristika (basierend auf zum Beispiel der *Paris-Klassifikation*, der *Narrow Band Imaging (NBI) International Colorectal Endoscopic Classification (NICE)* oder der *Japanese NBI Expert Team Classification (JNET)*) weiter in klassische, sessil serratierte oder traditionell serratierte Adenome unterteilt. Das klassische Adenom kann in tubuläre, tubulovillöse oder villöse Adenome unterschieden werden [30]. Das sessil serratierte Adenom ist eine Sonderform mit hohem Entartungsrisiko [31, 32].

Bei kolorektalen Adenomen besteht das Risiko der malignen Entartung mit Entstehung eines kolorektalen Karzinoms. Dieser Übergang dauert ca. 10 bis 15 Jahre und wird als *Adenom-Karzinom-Sequenz* beschrieben [33].

Je nach Größe und Morphologie des Polypen erfolgt eine endoskopische Entfernung, wobei verschiedene endoskopische Verfahren zur Verfügung stehen [34, 35]. Zeigen sich multiple Polypen, welche nicht alle endoskopisch abgetragen werden können, oder zeigt sich ein kolorektales Frühkarzinom, erfolgt eine Resektion des betroffenen Darmabschnittes [32, 36, 37]. *Zauber et al.* konnten zeigen, dass in den ersten 10 Jahren nach Polypektomie eine Reduktion der Mortalität eines Kolorektalkarzinoms von 53 % erreicht werden kann [38].

1.5.1.4 Familiäre Polyposis-Syndrome

Bei Patienten mit multiplen Polypen kann ein sogenanntes *Polyposis-Syndrom* vorliegen, wobei hier familiäre und nicht-familiäre Formen unterschieden werden.

Ein familiäres Polyposis-Syndrom stellt die *Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)* dar. Diese wird autosomal-dominant vererbt. Es entstehen hunderte bis tausende adenomatöse Polypen im Gastrointestinaltrakt, bedingt durch eine Mutation im APC-Gen (*Adenomatöses Polyposis Coli-Gen*), einem Tumorsuppressor-Gen [39]. Bei hoher Anzahl können die Polypen größer und symptomatisch werden und so abdominelle Schmerzen, Blutungen oder sogar eine Anämie bewirken. Zudem können extraintestinale Manifestationen, zum Beispiel Osteome oder Zahnanomalien, bestehen [40]. Es besteht ein nahezu 100%-iges Karzinomrisiko bereits in jungen Jahren, weswegen eine frühe prophylaktische totale Proktokolektomie mit anschließender Anlage einer ileoanal Anastomose als Pouch, oder eine Kolektomie mit kolorektaler Anastomose durchgeführt werden sollten [41, 42].

Andere familiäre Polyposis-Syndrome sind zum Beispiel die *MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)* oder das *Peutz-Jeghers-Syndrom*. Auch bei diesen kann eine Darmresektion notwendig werden [41].

1.5.1.5 Rektumprolaps

Bei einem Rektumprolaps werden komplette Rektumanteile durch den Anus nach außen verlagert. Begleitend können verschiedene Symptome wie abdominelle Schmerzen, blutiger oder schleimiger rektaler Ausfluss, oder eine Stuhlinkontinenz auftreten. Chirurgisch bestehen mehrere Therapieoptionen. So können zum Beispiel eine Fixierung des Rektums mittels Fäden am Promontorium (Rektopexie), oder die Rektosigmoid-Resektion erfolgen [36, 43].

1.5.1.6 Rektovaginale Fistel

Die rektovaginale Fistel ist eine abnorme, mit Epithel ausgekleidete Verbindung zwischen Vagina und Rektum. Als Symptome können Abgang von Luft oder Stuhlabgang aus der Vagina auftreten. Ursächlich können unter anderem Geburtstraumen, CED oder onkologische Erkrankungen sein [44]. Auch eine Anastomoseninsuffizienz nach anteriorer Rektumresektion kann sich durch Ausbildung einer rektovaginalen Fistel äußern [45]. Die S3-Leitlinie „Rektovaginale Fisteln“ von *Ommer et. al.* schlägt, je nach Ursache, Lage und Ausprägung der Fistel, multiple Therapieoptionen vor [44]. Unter anderem wird auch die Rektumresektion mit Anlage einer Anastomose zur Therapie genannt [44, 46, 47].

1.5.2 Maligne Darmerkrankungen

1.5.2.1 Kolorektales Karzinom

Eine der häufigsten Indikationen zur Rektumresektion stellen Malignome des Kolons und des Rektums, die sogenannten „Kolarektale Karzinome“ dar.

2019 erkrankten 58.967 Männer und Frauen in Deutschland an einem kolorektalen Karzinom, hiervon 17.895 Männer und Frauen an einem Rektumkarzinom [48]. Als Rektumkarzinome werden hierbei laut Definition der „*Union internationale contre le cancer*“ (UICC) Karzinome bis 16 cm proximal der Anokutanlinie bezeichnet [49]. Die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) definiert Rektumkarzinome bis maximal 15 cm ab ano ausgehend [50].

Es wurden verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms herausgearbeitet. Ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Erkrankung

an einem kolorektalen Karzinom haben beispielsweise Menschen mit betroffenen Angehörigen in der Familiengeschichte. Ein erhöhtes Risiko haben auch Patienten mit familiären Tumorsyndromen wie beispielsweise beim Lynch-Syndrom/ HNPCC (*hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis*) [51]. Das Lynch-Syndrom verursacht circa 2-3 % aller kolorektaler Karzinome [52]. Es wird autosomal-dominant vererbt und durch eine Mutation in einem von vier Mismatch-Repair-Genen (*MMR-Genen*) bzw. dem vorgeschaltetem EPCAM-Gen verursacht. Die Betroffenen haben eine Prädisposition für verschiedene Krebserkrankungen (darunter kolorektale Karzinome), und erkranken früher als die Allgemeinbevölkerung an onkologischen Erkrankungen [53]. Auch andere Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms wurden beschrieben, zum Beispiel Nikotinabusus [54], Alkoholabusus [55] oder eine zugrunde liegende CED [56].

Patienten mit einem kolorektalen Karzinom können Beschwerden wie Hämatochezie oder Veränderungen der Stuhlgewohnheiten entwickeln. Bei asymptomatischen Patienten zeigt sich gegebenenfalls ein Stuhltest auf okkultes Blut positiv [57].

Die Diagnostik erfolgt initial endoskopisch, gefolgt von Schnittbildgebungen mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Die Therapie ist abhängig vom Tumorstadium. Die chirurgische Therapie ist von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem von der Tumorage und -ausbreitung, sowie Begleiterkrankungen des Patienten [36, 58, 59]. Neuroendokrine Neoplasien (NEN)

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) werden in Neuroendokrine Tumore (NET) und Neuroendokrine Karzinome (NEC) unterteilt. Sie stellen eine seltene Tumorentität dar, welche von neuroendokrinen Zellen ausgeht. Diese Tumore können im gesamten Verdauungssystem auftreten, und bilden häufig Amine und Peptide. Unterschieden werden NET und NEC nach der WHO-Klassifikation: Neuroendokrine Tumore weisen eine gute Gewebsdifferenzierung und einen niedrigen Proliferationsindex (G 1/2, Ki67 2 – 20 %) auf, während Neuroendokrine Karzinome schlechter differenziert sind und einen höheren

Proliferationsindex zeigen (G 2, Ki67 > 20 %) [60]. Circa 70 % der Neuroendokrinen Neoplasien liegen im Gastroenteropankreatischen System, am häufigsten in Pankreas und Appendix. Je nach Lokalisation und Hormonausschüttung können sie verschiedene Symptome und Hormon-Syndrome auslösen [61]. Nahezu 50 % der betroffenen Patienten sind asymptomatisch. Hormonelle Syndrome kommen selten vor. Sie können auch in Kolon und Rektum vorkommen, wobei NET häufiger im Rektum, und NEC häufiger im Kolon vorkommen. Die Tumore fallen häufig im Rahmen einer Endoskopie auf [60, 62].

Je nach Lage, Hormonproduktion und Tumorausmaß sind die Symptome und Therapie unterschiedlich. Kleine Tumore bis 10 mm Größe können endoskopisch entfernt werden. Größere Tumore sollten aufgrund des erhöhten Risikos für Lymphknotenmetastasen radikal-chirurgisch entfernt werden [63, 64]. Bei rektalen NEN > 2 cm Größe mit lokoregionalen Lymphknotenmetastasen oder NET G 3 wird eine onkologische Resektion analog des Rektumkarzinoms empfohlen [65].

1.5.2.3 Sarkome

Als Sarkom werden verschiedene maligne Tumore des Weichteilgewebes bezeichnet. Es existieren verschiedene Untergruppen, welche je nach Ursprungsgewebe eingeteilt werden. Sie entstehen aus dem mesenchymalen Gewebe.

Eine der häufigsten Unterformen von Weichteilsarkomen sind Leiomyosarkome (24 % der Weichteilsarkome), welche von glatten Muskelgewebe ausgehen, sowie Liposarkome (ca. 20 % der Weichteilsarkome), welche aus Fettgewebe entstehen [66, 67]. Leiomyosarkome machen > 95 % aller kolorektalen Sarkome aus [68], kommen aber trotzdem nur sehr selten vor (< 0,1 % aller kolorektalen Malignome) [69]. Sie lösen meist erst in fortgeschrittenen Stadien Beschwerden aus, was eine Therapie erschwert. Mögliche Symptome von Sarkomen im Rektum sind beispielsweise abdominelle Schmerzen, rektaler Blutabgang, Gewichtsverlust und Diarrhoe [70]. Kolorektale Sarkome haben eine schlechtere Prognose als kolorektale Adenokarzinome [71]. Patienten mit einem kolorektalen

Sarkom profitieren von einer chirurgischen Therapie [72, 73]. Als chirurgische Therapieoptionen stehen beispielsweise die lokale Resektion oder die anteriore Rektumresektion zur Verfügung [74].

1.5.2.4 Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind seltene mesenchymale Tumore. Sie machen circa 20 % der Sarkome aus, und sind meistens im Magen lokalisiert (50-60 %), können aber auch seltener im kolorektalen Bereich vorkommen (5 %). Die Malignität der Tumore ist sehr unterschiedlich, ebenso können die verursachten Beschwerden von symptomlos, über akute gastrointestinale Beschwerden mit Bauchschmerzen und Durchfall, bis hin zu akuten Komplikationen mit Perforation und Blutungen variieren. Rund 25 % der Tumore werden als Zufallsbefunde entdeckt [75].

1.5.2.5 Anorektales mukosales malignes Melanom

Das maligne Melanom ist ein bösartiger, von den Melanozyten ausgehender Tumor der Haut und Schleimhäute. Es wurde nachgewiesen, dass maligne Melanome primär im Rektum entstehen können [76]. Am häufigsten kommen maligne Melanome jedoch an der Haut und den Augen vor. Mukosale Melanome bilden mit ca. 1,5 % der malignen Melanome eine kleine Gruppe, wobei anorektale maligne Melanome 22 % dieser kleinen Subgruppe ausmachen [77].

Als Symptome können rektale Blutabgänge als auch Tenesmen, Inkontinenz, Pruritus, und Gewichtsverlust, aber auch andere Beschwerden auftreten [78]. Anorektale Melanome zeigen sich besonders aggressiv mit einer frühen Ausbildung von Fernmetastasen [36, 79]. Die chirurgische Therapie nimmt daher einen großen Stellenwert ein, wobei hier unter anderem eine (erweiterte) lokale Exzision oder eine abdomino-perineale Resektion, je nach Lokalisation des Tumors, durchgeführt werden können [78, 80]. Anorektale Melanome haben jedoch eine schlechte Prognose [81].

1.6 Anastomosen

1.6.1 Physiologische und pathologische Anastomosen

Das Wort „*Anastomose*“ kommt aus dem altgriechischen und bedeutet „Öffnung, Mündung“ [82]. Es beschreibt die Verbindung zweier [anatomischer] Strukturen.

Eine physiologische/ anatomische Anastomose ist z.B. die Riolan-Anastomose, ein Gefäß, welches die *A. colica media* und *A. colica sinistra* miteinander verbindet [3].

Die portokavalen Anastomosen sind physiologische Umgehungskreisläufe der V. portae hepatis und der V. cava inferior, welche im Rahmen eines Pfortaderhochdrucks (z.B. bei Leberzirrhose) pathologisch verstärkt werden und so pathologische Anastomosen ausbilden können [3]. Ein Beispiel für eine solch pathologische Anastomose ist die Ausbildung rektaler Varizen. Die anorektalen Varizen sind Kollateralen zwischen der V. rectalis superior, welche in die V. mesenterica superior mündet, und der V. rectalis media und inferior, welche in die V. iliaca münden. Erhöht sich der portale Druck, erweitern sich diese Gefäße als rektale Varizen und stellen eine Blutungsgefahr dar [3, 83].

1.6.2 Chirurgische Anastomosen

Eine chirurgische Anastomose bezeichnet eine künstlich geschaffene Verbindung zweier Strukturen oder Hohlorgane, um eine Passage zu ermöglichen [84].

Je nach Fachgebiet existieren verschiedene Anastomosen. In der Gefäßchirurgie werden Anastomosen zwischen Gefäßen angelegt, z.B. der Cimino-Shunt, eine Verbindung zwischen *A. radialis* und *V. cephalica* [85]. Die chirurgische Verbindung oder Überbrückung zweier Gefäße wird hierbei auch als Bypass bezeichnet. Auch in der Neurochirurgie können Anastomosen zwischen Gefäßen operativ angelegt werden, zum Beispiel der EC-IC-Bypass, eine Verbindung zwischen intra- und extrakraniellern Hirngefäß [86].

In der Viszeralchirurgie werden vor allem Anastomosen zwischen Hohlorganen angelegt. Sie werden z.B. bei operativen Eingriffen mit Resektion eines Kolon-/

Rektumabschnittes oder des gesamten Kolons oder Rektums als kolorektale oder koloanale Anastomose gebildet.

1.6.3 Terminologie

Man unterscheidet verschiedene chirurgische Nahttechniken. Eine Naht kann sowohl in einer, als auch in mehreren Nahtreihen, und sowohl in einer, als auch in mehreren Gewebeschichten (*Tunica mucosa*, *Tela submucosa* etc.) angelegt werden. Zudem werden fortlaufende Nähte und Einzelknopfnähte unterschieden [36, 87].

Weiter ist es möglich, Anastomosen mit einer *evertierenden* („nach außen gestülpten“) Nahttechnik anzulegen [87]. Diese Nahttechnik wird in der Gefäßchirurgie angewendet, um die Gefäßintima exakt zu vereinigen und so eine große Dichtigkeit und Thromboseprophylaxe zu erreichen. Bei Darmoperationen wird bei Nutzung dieser Naht eine Fistelbildung befürchtet, daher wird hier eine leicht *invertierende* („nach innen gestülpte“) Naht verwendet [36, 88].

Anastomosen können nach den Lageverhältnissen der miteinander verbundenen Abschnitte unterteilt werden. Bei der End-zu-End-Anastomose werden zwei Hohlorgane mit ihren Resektionsenden miteinander verbunden. Bei der Seit-zu-End-Anastomose wird hingegen ein seitlich eröffneter Darmabschnitt mit dem Resektionsende des aboralen Abschnittes anastomosiert. Beide Verfahren können zum Beispiel bei einer Darmteilresektion wie der rechten Hemikolektomie zur Anlage einer Ileotransversostomie angewendet werden [36]. Auch in der kolorektalen Chirurgie kann eine Seit-zu-End- oder End-zu-Seit-Anastomose zur kolorektalen Anastomose zwischen seitlichem Kolon- und oberem Rektumanteil angelegt werden [89]. Eine Seit-zu-Seit-Anastomose beschreibt die chirurgische Verbindung zweier seitlich eröffneter Darmabschnitte, was zum Beispiel bei Anlage einer Ileo-Ileostomie angewendet wird [36, 89].

Die Anastomosentechniken sind schematisch in *Abbildung 1* dargestellt.

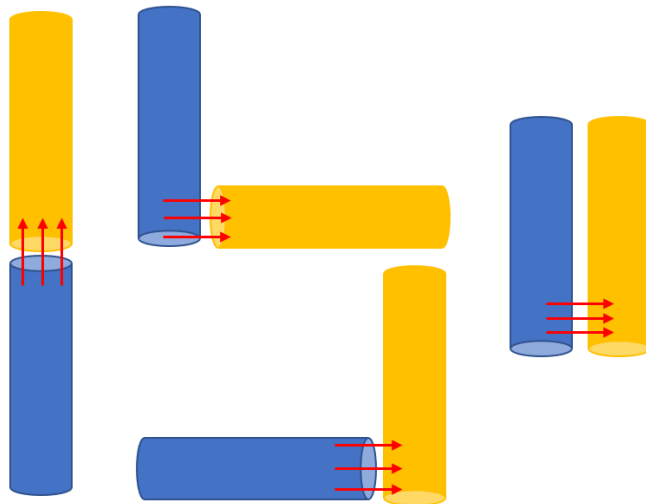


Abbildung 1 - Schematische Darstellung von End-zu-End-, End-zu-Seit-, Seit-zu-End- und Seit-zu-Seit-Anastomose. Pfeil = Nahtverbindungen (eigene Skizze).

Eine Anastomose kann analog der physiologischen Richtung des Gastrointestinaltraktes isoperistaltisch, oder entgegengesetzt der physiologischen Richtung des Gastrointestinaltraktes anisoperistaltisch angelegt werden. Nach einer rechtsseitigen Hemikolektomie kann beispielsweise eine ileokolische Anastomose als Seit-zu-Seit-Anastomose iso- oder anisoperistaltisch angelegt werden. *Matsuda et al.* verglichen iso- und anisoperistaltische Seit-zu-Seit-Anastomosen und fanden in der Gruppe der Patienten mit isoperistaltischen Anastomosen mehr Anastomoseninsuffizienzen [90]. In einer anderen Studie wiesen Patienten mit einer isoperistaltischen Anastomose häufiger einen postoperativen Ileus auf, während es bei anisoperistaltischen Anastomosen postoperativ zu mehr Diarrhoen kam [91]. Eine eindeutige Empfehlung kann aktuell aber nicht gegeben werden und wird weiter erforscht.

1.7 Anastomosentechniken

Als Anforderungen für eine unkomplizierte Heilung einer Darmanastomose werden Spannungsfreiheit, eine intakte Durchblutung und ein geringes Gewebetrauma beschrieben [87, 92]. Um eine Darmanastomose operativ anzulegen gibt es prinzipiell die Möglichkeit, die Anastomose durch eine händische Naht [93], oder maschinell mittels eines Klammernahtgerätes (Stapler) anzulegen [94].

Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat sich das chirurgische Verfahren zur Anlage einer Darmanastomose gewandelt. Zunächst wurden Darmanastomosen mit verschiedenen händisch angelegten Nähten versorgt. In den 80er-Jahren etablierten sich dann Klammernahtgeräte (Stapler) [95]. Im Folgenden wird auf die Nahttechniken eingegangen.

1.7.1 Handnaht

Wird eine händische Naht angelegt, kann dies in mehrschichtigen Einzelknopfnähten oder als einschichtige fortlaufende Naht erfolgen. Bei der Naht von Hohlorganen im Gastrointestinaltrakt wird die fortlaufende, allschichtige Nahttechnik bevorzugt [96]. Die fortlaufende, einschichtige Naht stellt eine schnellere und günstigere Variante dar, während die Komplikations- und Insuffizienzrate bei intestinalen Anastomosen ähnlich verglichen zu einer zweischichtigen Naht ist [97-99]. Zudem sollte die „Stoß-auf-Stoß“-Nahttechnik, bei der die beiden Wundränder auf gleichem Niveau adaptiert werden, angewendet werden. Hierbei werden alle Wandschichten außer der *Tunica mucosa* miterfasst, damit die Naht nicht im Lumen des Hohlorgans liegt. Die *Tela submucosa* muss miterfasst werden, da sich hier die Kollagenfasern befinden, die der Naht später ihren Halt geben [36, 88].

1.7.2 Klammernaht/ Stapling-Technik

Das erste Klammernahtgerät wurde 1908 von *Hümer Hüttl* und *Viktor Fischer* in Budapest vorgestellt. Es zeigte sich umständlich und teuer in der Herstellung und erzeugte nur eine Klammernahtreihe [100, 101]. Es folgte seitdem eine kontinuierliche Weiterentwicklung bis hin zu den modernen Klammernahtgeräten, die heute bekannt sind.

In der gastrointestinalen Chirurgie werden verschiedene Klammernahtgeräte unterschieden. *Linearstapler* stellen Klammernahtgeräte dar, welche Gewebe über (heute zumeist) mehrere Klammerreihen mechanisch verschließen können. Linearstapler können zudem über eine Messerklinge verfügen, wodurch das Gewebe geklammert, und anschließend mittig durchtrennt werden kann. Diese Geräte werden auch *Linearcutter* genannt [36, 102].

Zur Erstellung einer gastrointestinalen Anastomose können sogenannte zirkuläre Stapler verwendet werden. Dies sind Klammernahtgeräte, welche aus einem Schaft mit Kopf und herausfahrbarem Dorn, sowie einer passenden Gegendruckplatte bestehen (siehe *Abbildung 2*).

Zirkuläre Stapler können Darmanteile zirkulär verschließen und mit einem Rundmesser einen Zylinder der zu verbindenden Darmenden ausschneiden [102, 103]. Durch Verbinden der Gegendruckplatte mit dem Staplerkopf ist die Anlage von End-zu-End-, Seit-zu-End- und Seit-zu-Seit-Anastomosen möglich



Abbildung 2 - Abbildung des ECHILON *circular powered stapler* als Beispiel eines zirkulären Staplers mit Schaft, Dorn und Gegendruckplatte. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon. [2] (https://www.youtube.com/watch?v=GtrrwEeUJ-E&ab_channel=Ethicon)

[104]. Ein Vergleich der Klammernahtreihe eines zirkulären oder linearen Klammernahtgerätes wird in *Abbildung 3* aufgeführt.

In der laparoskopischen Chirurgie ermöglichen Klammernahtgeräte auch komplexe Eingriffe unter schwierigen anatomischen Bedingungen [104]. Vorteil der Stapler-Technik ist, dass diese Anastomose in kürzerer Zeit angelegt werden

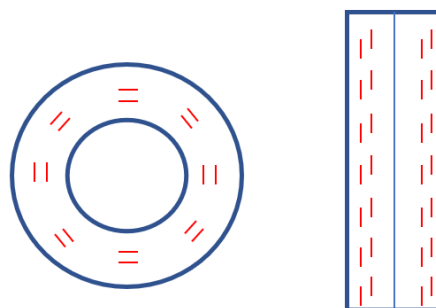


Abbildung 3 – Vergleich der Klammernahtreihen bei zirkulären und linearen Klammernahtgeräten (rot = Klammernaht)

kann als eine händisch genähte Anastomose [105]. Eine zu dicht gestochene Naht oder eine zu hohe Nahtspannung, die bei der händischen Naht auftreten können, wird bei der standardisierten maschinellen Naht vermieden. Daher ist diese nicht von den händischen Fähigkeiten des operierenden Chirurgen abhängig [106]. Bei der Anlage einer maschinellen Anastomose können technische Fehler auftreten, die mit einem höheren Risiko für gastrointestinale Blutungen, Transfusionen und Stomaanlagen verbunden sind [107]. Ein eindeutiger Vorteil im Vergleich der händischen oder der maschinell angelegter kolorektaler Anastomose wurde bisher nicht beschrieben [108].

1.7.3 „Single-stapling“- und „double-stapling“-Technik

Ein Beispiel für eine kolorektale Darmanastomose ist die Descendorektostomie im Rahmen einer anterioren Rektumresektion. Diese kann mit einer isoperistaltischen End-zu-End-Anastomose und einer händischen Anastomose in leicht invertierender Nahttechnik, oder einer maschinell angelegten Anastomose zwischen Colon descendens und Rektum angelegt werden.

Zur Anastomosenanlage der tiefen anterioren Rektumresektion können die sogenannte „*single-stapling*“- oder die „*double-stapling*“-Technik angewendet werden. Bei der „*single-stapling*“-Technik wird das Rektum mit einer Tabaksbeutelnaht versehen, in welche der von anal eingeführte zirkuläre Stapler über seinem Dorn fixiert wird. Dann wird die Gegendruckplatte des Staplers in den oral gelegenen Darmanteil ebenfalls mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert, und anschließend werden beide Enden des Klammernahtgeräts miteinander verbunden und die Anastomose angelegt [109].

Die „*double-stapling*“-Technik wurde erstmals 1980 von *Knight und Griffin* vorgestellt [110]. Hierbei wird das Rektum mit einem Linearstapler geklammert und abgesetzt. Nach Einbringen der Gegendruckplatte in den oralen Darmabschnitt wird der Dorn des zirkulären Staplers neben der Klammernahtreihe des verschlossenen Rektums durchstoßen und die Anastomose angelegt [111]. Es konnte gezeigt werden, dass die „*double-stapling*“-Anastomose ein sicheres operatives Verfahren darstellt [112, 113].

Die „*single-stapling*“- und die „*double-stapling*“-Technik wurden seitdem in mehreren Studien miteinander verglichen. Die „*double-stapling*“-Technik zeigt den Vorteil einer verkürzten Operationszeit. Bezüglich des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz oder der postoperativen Mortalität zeigten sich bisher in größeren Studien keine signifikanten Unterschiede [114]. *Kim et. al.* verglichen die „*single-stapling*“- und die „*double-stapling*“-Technik bei der laparoskopischen tiefen anterioren Rektumresektion und zeigten, dass die „*single-stapling*“-Technik in der Laparoskopie technisch anspruchsvoller erscheint, und daher mehr Operationszeit in Anspruch nimmt. Dafür konnte mit der „*single-stapling*“-Technik ein größerer onkologischer Sicherheitsabstand eingehalten werden [115].

1.7.4 Chirurgische Anlage einer kolorektalen Anastomose

Soll eine Anastomose zwischen Kolon und Rektum nach erfolgter Resektion mittels Stapler maschinell in „*double-stapling*“-Technik angelegt werden, wird eine Tabaksbeutelnaht am proximalen Resektionsrand (Kolon) angelegt und der Kopf des zirkulären Staplers mittels Tabaksbeutelnaht fixiert (*siehe Abbildung 4*) [116].

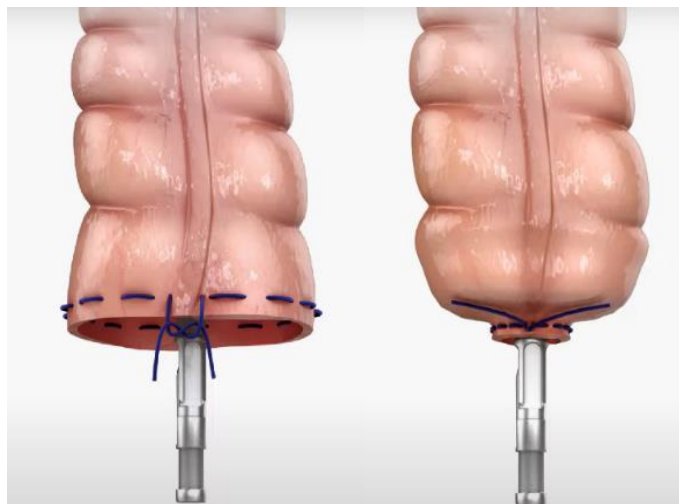


Abbildung 4 – Schematische Darstellung der Anlage der Tabaksbeutelnaht im Colon descendens (proximaler Resektionsrand). Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon.[2]
(https://www.youtube.com/watch?v=GtrrwEeUJ-E&ab_channel=Ethicon)

Von anal wird der Staplerschaft in das verschlossene Rektum eingeführt (siehe *Abbildung 5*) [116].



Abbildung 5 – Schematische Darstellung des Staplergerätes von anal im verschlossenen Rektum. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon. [2]
(https://www.youtube.com/watch?v=GtrrwEeUJ-E&ab_channel=Ethicon)

Anschließend wird der Dorn des Staplergerätes unter Sicht aus dem verschlossenen Rektumstumpf herausgedreht und mit dem Staplerkopf mit Gegendruckplatte konnektiert (siehe *Abbildung 6*) [116].

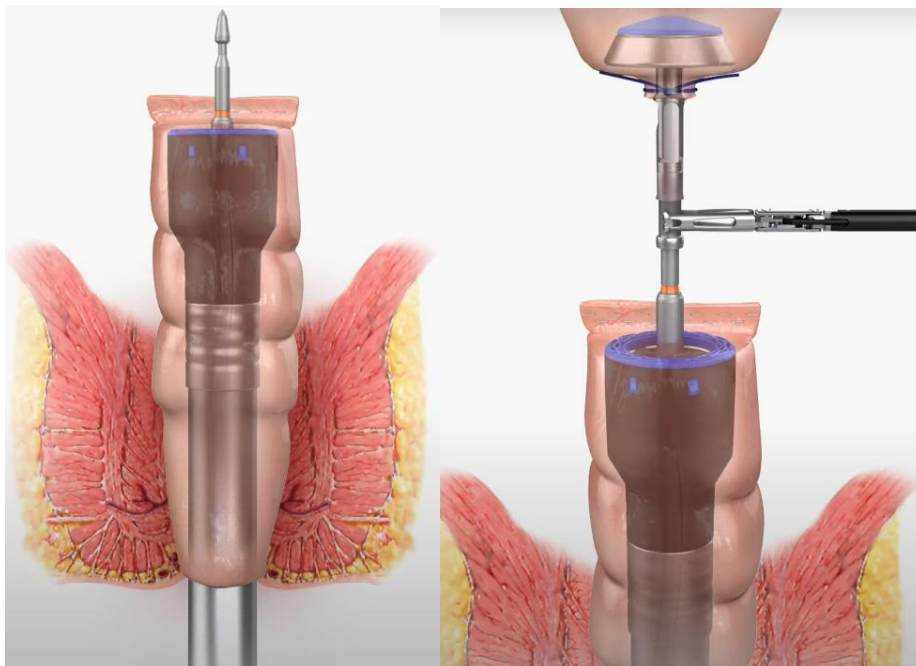


Abbildung 6 – Schematische Darstellung der Konnektierung von Staplerdorn mit Gegendruckplatte. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon.[2]
(https://www.youtube.com/watch?v=GtrrwEeUJ-E&ab_channel=Ethicon)

Es folgt eine Überprüfung des korrekten Sitzes der Anastomose und der Ausschluss von verdrehten Darmanteilen. Erscheint die Lage der Darmanteile korrekt, liegt die Anastomose spannungsfrei und ist eine gute Durchblutung gegeben, wird der zirkuläre Stapler ausgelöst und die Anastomose angelegt (siehe *Abbildung 7*) [116].

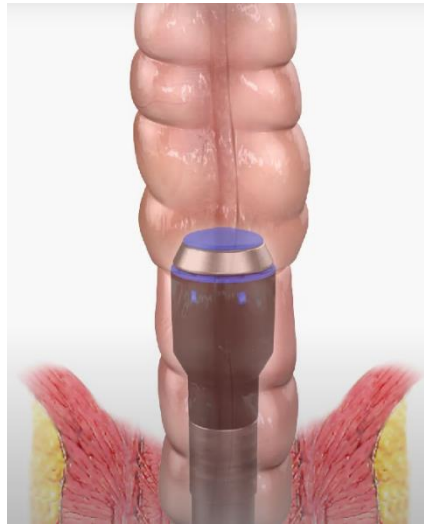


Abbildung 7 – Schematische Darstellung der angelegten Rektumanastomose mittels zirkulären Staplers. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon. [2]
(https://www.youtube.com/watch?v=GtrrwEeUJ-E&ab_channel=Ethicon)

Anschließend erfolgt die Überprüfung der Anastomosenringe auf ihre Vollständigkeit (siehe *Abbildung 8*) [106, 116, 117].



Abbildung 8 – Schematische Darstellung der vollständigen Anastomosenringe im zirkulären Stapler nach Anlage der Anastomose. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon. [2]
(https://www.youtube.com/watch?v=GtrrwEeUJ-E&ab_channel=Ethicon)

1.8 Wundheilung

Die chirurgische Wunde bildet als akute, iatrogene, also durch den Chirurgen unter sterilen Bedingungen herbeigeführte Wunde eine Sonderform in der Wundversorgung. In der Regel wird sie mit einer Wundnaht verschlossen und stellt somit eine *primäre Wunde* dar. Auch die mit dem Stapler angelegte Darmanastomose ist eine primäre Wunde [36].

Die Wundheilung der chirurgisch herbeigeführten Wunde gliedert sich, wie alle anderen Wunden auch, in verschiedene Phasen:

Bis zum vierten postoperativen Tag besteht die inflammatorische/ exsudative Phase, in welcher durch die Exsudation von Blutbestandteilen und Einwanderung von Makrophagen eine Entzündungsreaktion hervorgerufen wird. Es schließt sich die Proliferationsphase (bis ca. 14. postoperativen Tag) an, in welcher stark durchblutetes Granulationsgewebe durch Fibroblasten und Myofibroblasten aufgebaut und verstärkt wird. Schließlich folgt die Reparationsphase, welche bis zu einem Jahr postoperativ andauern kann. Hier wird das neu gebildete Granulationsgewebe in Bindegewebe umgebaut, mit Blutgefäßen durchsetzt und schließlich eine Narbe gebildet [36, 118].

Insgesamt unterscheidet sich die Wundheilung der Darmanastomose allerdings deutlich zu der Wundheilung der Haut. Unter anderem bildet der Gastrointestinaltrakt während der Wundheilung andere Subtypen von Kollagen. Zusätzlich geht die Bildung von Kollagen bei kolorektalen Anastomosen langsamer vonstatten als z.B. bei ösophagealen oder Dünndarmanastomosen [119] und es überwiegt in den ersten drei postoperativen Tagen ein Kollagenabbau [120]. Dadurch dauert die Heilung der Anastomose im kolorektalen Bereich deutlich länger als beispielsweise die von Dünndarmanastomosen. Daher ist die kolorektale Anastomose aufgrund dieser Gegebenheiten in den ersten vier postoperativen Tagen besonders gefährdet, eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln [121]. Erst ab dem siebten postoperativen Tag überwiegt die Kollagensynthese dem Kollagenabbau und festigt die Anastomose [120].

1.9 Prä-/ Operatives Management

1.9.1 Elektive Darmoperationen

Die präoperative Darmvorbereitung vor kolorektalen Eingriffen wurde bereits 1959 von *Hirsch et. al.* beschrieben und angewendet [122]. Seitdem wurden zahlreiche Studien zu ihrem Nutzen durchgeführt. Aktuell gilt eine alleinige mechanische Darmvorbereitung mit Abführmitteln und/ oder rektalen Einläufen nicht als sinnvoll [123, 124]. Die präoperative mechanische Darmentleerung in kombinierter Gabe mit oralen Antibiotika wird zur Senkung des Risikos des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz hingegen empfohlen [125, 126].

Der operativ eröffnete Gastrointestinaltrakt gilt nach der Klassifikation nach *Cruse et. al.* als sauber-kontaminierte Wunde [127]. Zur Prävention postoperativer Wundinfektionen wird auf Empfehlung des Robert-Koch-Institutes präoperativ bei elektiven kolorektalen Eingriffen zusätzlich zur Darmvorbereitung und oralen Antibiotikagabe eine intravenöse Single-Shot-Antibiose verabreicht [128].

1.9.2 Notfalleingriffe

Vor Notfalleingriffen ist, aufgrund der Notwendigkeit eines zeitnah durchgeführten Eingriffes, keine präoperative Darmvorbereitung möglich. Wie bei elektiven Darmoperationen gilt der unter operativen Bedingungen eröffnete Darm als sauber-kontaminierte Wunde. Tritt allerdings intraoperativ ein deutlicher Austritt von Darminhalt auf, gilt die Wunde nach der Wundklassifikation nach *Cruse et. al.* als kontaminierte Wunde. Zeigt sich sogar eine Darmperforation, wird sie als septische/ infizierte Wunde bezeichnet [127]. Aufgrund des erhöhten Risikos einer postoperativen Wundinfektion wird vom Robert-Koch-Institut bei sauberen Wunden im Rahmen von Notfalleingriffen, sowie bei einer hohen zu erwartenden Erregerexposition im Gastrointestinaltrakt ebenfalls eine perioperative intravenöse Antibiose empfohlen [128].

Es gibt verschiedene Ursachen, die die Durchführung eines Notfalleingriffes bedingen, beispielsweise Blutungen, Obstruktionen, Darmischämien oder Perforationen [129]. Nicht selten können diese auch aufgrund eines kolorektalen Malignoms auftreten [130]. Die postoperative Morbidität und Mortalität zeigt sich nach notfallmäßigen Eingriffen deutlich erhöht [131-133]. Gründe hierfür können

unter anderem eine vorliegende Sepsis [134] und begleitende physiologische Störungen (Hypovolämie, Elektrolytverschiebungen, Blutverlust usw.) sein [135, 136].

1.9.1 Operative Zugänge

Prinzipiell besteht bei der chirurgischen Resektion eines Darmabschnittes die Möglichkeit, den Eingriff konventionell-offen, laparoskopisch oder roboter-assistiert durchzuführen. Die Entscheidung für eines der drei Verfahren hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, die den Patienten mit der zu operierenden Krankheit und bestehende Vorerkrankungen, aber auch technische, materielle und personelle Ausstattung, sowie ökonomische Faktoren betrifft.

Beim konventionellen (offenen) Operationsverfahren wird die Operation über eine mediane Laparotomie, und, je nach Operation, über eine anale Präparation durchgeführt. Ein Vorteil ist die kürzere Operationszeit verglichen mit laparoskopischen Operationen [137], wobei dies nicht mit einem besseren Outcome gleichzusetzen ist [138]. Zudem ist der technische und personelle Aufwand weniger hoch. Es entfällt auch das Risiko einer intraoperativen Verletzung von Gefäßen oder Organen durch Einbringen des Trokars, welche allerdings sehr selten vorkommt [139].

Letztendlich ist in der chirurgischen Ausbildung eine Aneignung der Technik der offenen Operation wichtig, insbesondere, da bei bis zu 30 % der zunächst laparoskopisch durchgeführten Operationen eine Konversion auf ein offenes Verfahren notwendig ist [140]. Risikofaktoren für eine Konversion während einer laparoskopischen Operation sind ein hoher BMI-Wert, ein niedriger Abstand des Tumors zum Analrand, eine Tumorgöße > 3 cm, ein schmales Becken mit einem interspinaler Abstand von < 10 cm, vorhergehende abdominelle Operationen und eine neoadjuvante Radiatio [141].

Für die laparoskopische kolorektale Resektion muss ein Kapnooperitoneum mittels Insufflation von CO₂ erstellt und die Operation über eingebrachte Arbeitstrokare durchgeführt werden. Die Arbeitstrokare können mittels offener und geschlossener Techniken eingebracht werden. Die am häufigsten genutzte geschlossene Technik ist der laparoskopische Zugang via Veress-Nadel. Hierbei

erfolgt eine kleine Hautinzision, wonach unter Anhebung der Haut die Veress-Nadel eingeführt wird. Beim Erreichen des Interperitonealraumes, bei dem der Widerstand durch die Bauchdecke nachlässt, kann der in der Kanüle einliegende atraumatische Mandrin vorschnellen und so das Perforationsrisiko senken. Anschließend erfolgt die Gasinsufflation in die Peritonealhöhle. [102] Eine offene Zugangstechnik ist die Hasson-Technik, welche 1971 von *Harrith M. Hasson* entwickelt wurde. Hierbei wird das Gewebe unter Sicht bis zur eröffneten Peritonealhöhle präpariert, und der stumpfe Trokar wird hierüber eingeführt [142]. Komplikationen der laparoskopischen Zugangswege können unter anderem Verletzungen von Gefäßen oder Organen darstellen, wobei dies selten vorkommt und keine eindeutigen Unterschiede bezüglich des Verletzungsrisikos zwischen den unterschiedlichen Techniken ausgemacht werden konnten [143]. Narbenhernien werden nach offenen Operationsverfahren mit 3-20 % Häufigkeit beschrieben, Trokarhernien kommen mit ca. 1 % sehr selten vor. Trokarhernien können aber durch die kleine Bruchlücke ausgeprägte Beschwerden und ein erhöhtes Inkarzerierungsrisiko verursachen [144, 145]. Die Verschleppung von Metastasen durch die Trokareinstiche war in den 90er-Jahren eine befürchtete Komplikation der laparoskopischen Chirurgie. In größeren Studien der letzten Jahre konnte aber gezeigt werden, dass dies selten nach kolorektalen Eingriffen auftritt und die Häufigkeit die der Implantationsmetastasen nach offenen Eingriffen ähnelt [146].

Im Vergleich zu offenen Operationsverfahren kommt es nach laparoskopischen Eingriffen zu geringeren postoperativen Schmerzen und einer schnelleren Mobilisation, einer schnelleren Normalisierung der Darmfunktion, geringerem intraoperativen Blutverlust, sowie einem kürzeren stationären Aufenthalt des Patienten [147]. Demgegenüber stehen höhere Anschaffungskosten, längere Operationszeiten und ein höherer technischer Aufwand aufgrund der eingeschränkten intraoperativen Sicht [148]. Zudem müssen laparoskopische Fähigkeiten geübt und einstudiert werden, da die Ergebnisse bei onkologischen Operationen maßgeblich vom Können des laparoskopisch operierenden Chirurgen abhängig sind [149]. Die Insufflation des Gases zur Herstellung des Kapnoperitoneums kann pulmonale und kardiale Komplikationen [150], und, in

sehr seltenen Fällen, eine Embolie durch das Gas hervorrufen [143]. Hinsichtlich onkologischer Rezidivfreiheit und Langzeitüberleben erscheinen offene und laparoskopische Operationsverfahren gleichwertig [151]. Nach laparoskopischen Rektumresektionen kommt es zu einer höheren Rate unvollständiger mesorektaler Exzisionen, wobei dies die Rezidivrate nicht wesentlich zu beeinflussen scheint und weiterhin Gegenstand von Studien ist [152].

Kolorektale Resektionen können auch mittels roboterassistierter Chirurgie, z.B. mit dem Hugo™-System der Firma Medtronic oder dem DaVinci™-System der Firma Intuitive Surgical durchgeführt werden. Hierbei erfolgt, wie beim laparoskopischen Vorgehen, das Erstellen eines Kapnoperitoneums und das Einbringen von Arbeitstrokaren, welche anschließend mit dem Robotersystem gekoppelt werden.

Postoperativ zeigen roboterassoziierte Operationsverfahren verglichen mit laparoskopischen Operationsverfahren ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Qualität der *totalen mesorektalen Exzision* (TME), Morbidität, Normalisierung der Darmfunktion, und Lebensqualität [153]. Vorteile sind eine niedrigere Konversionsrate, eine niedrigere Anzahl an positiven Befunden des *Circumferential resection margin* (CRM) und eine bessere Schonung der Beckennerven [154]. Im Vergleich zu laparoskopischen Operationsverfahren wird eine bessere Bewegungsfreiheit und eine verbesserte Visualisierung bei dreidimensionaler Sicht [155], sowie eine verbesserte Ergonomie angegeben. Im Vergleich zu offenen Operationsverfahren wurde nach roboterassistierter Rektumresektion eine ähnliche Anzahl an postoperativen Komplikationen und onkologischen Ergebnissen, aber ein kürzerer stationärer Aufenthalt beschrieben [156]. Nachteile sind die sehr hohen Anschaffungskosten und die verlängerte Operationszeit [157-159].

1.10 Operationsverfahren an Rektum und Anus

Das Ausmaß der kolorektalen Resektion hängt von der vorliegenden Erkrankung ab. So müssen bei Malignomen beispielsweise größere Sicherheitsabstände nach proximal und distal eingehalten werden [160]. Da Malignome eine häufige

Ursache für Rektumoperationen darstellen, folgt eine Übersicht von Operationen zur Rektumresektion bei kolorektalen Malignomen.

1.10.1 Anteriore Rektumresektion/ tiefe anteriore Rektumresektion

Malignome oder andere Pathologien im oberen Rektumdrittel können mittels anteriorer Rektumresektion therapiert werden, bei Malignomen im mittleren oder unteren Rektumdrittel kann die tiefe anteriore Rektumresektion angewendet werden [32]. Eine allgemeingültige Unterscheidung, ab wann eine Rektumresektion als „tief“ zu beschreiben ist, besteht nicht. *Heberer et. al.* schlugen 1982 vor, Resektionen > 10 cm der Anokutanlinie als anteriore Rektumresektion, und < 10 cm der Anokutanlinie als tiefe anteriore Rektumresektion zu definieren [161]. Dabei orientierten sich die Autoren an der von anterior gesehenen anatomischen Höhe der peritonealen Umschlagsfalte [6].

Die anteriore Rektumresektion wurde erstmals 1948 von *Dixon* beschrieben [162]. Hier erfolgt, je nach Ausmaß der Pathologie bzw. des Tumors, die Entfernung des proximalen Kolonabschnittes und des oberen und/ oder mittleren bis unteren Rektums, während der Kontinenzapparat erhalten bleibt. Anschließend wird zum Beispiel eine Anastomose zwischen Kolon und Rektum als End-zu-End- oder Seit-zu-End-Anastomose angelegt [109, 163].

Die Länge und Funktion des verbliebenen Rektums wirken sich sowohl auf die Stuhlfrequenz, als auch auf die Lebensqualität des Patienten aus [164]. Es kann zu Problemen wie Inkontinenz, vermehrten Stuhldrang und einem Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung kommen, welche nach anteriorer Rektumresektion als „Sigmoidektomie-Syndrom“ bezeichnet werden [165, 166]. Ähnliche Beschwerden können nach tiefer anteriorer Rektumresektion auftreten, 2020 wurden diese von *Keane et. al.* als „*low anterior resection syndrom*“ (LARS) zusammengefasst [167]. Die Pathophysiologie erscheint noch unklar, es wird aber ein multifaktorieller Zusammenhang aus Störungen der Darmmotilität und der analen Sensibilität vermutet [168]. Langfristig können diese Beschwerden bei 50 – 75 % der Patienten nach Therapie eines Rektumkarzinoms auftreten, und führen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität [169].

Es wurden in den letzten Jahren verschiedene Rekonstruktionsformen nach tiefer anteriorer Rektumresektion als Alternative der graden koloanalen End-zu-End-Anastomose vorgestellt, um die funktionellen postoperativen Ergebnisse zu verbessern: der Kolon-J-Pouch, die transverse Koloplastie, sowie die Seit-zu-End-Anastomose [170]. Der Kolon-J-Pouch wurde 1986 von *Parc et. al.* vorgeschlagen. Hierbei wird der proximale Kolonanteil j-förmig zu einem Reservoir als Ersatz der Rektumampulle rekonstruiert und mit dem Analkanal anastomosiert [171]. In der Literatur wird der Kolon-J-Pouch mit einem funktional besseren Outcome beschrieben [172].

1.10.2 Ultratiefe / Intersphinktäre Rektumresektion (ISR)

Rullier et. al. veröffentlichten 2013 eine Einteilung tiefer rektaler Tumore in vier Gruppen. Es wurden supraanale Tumore > 1 cm des analen Sphinkters, juxtaanale Tumore < 1 cm des analen Sphinkters, intraanale Tumore mit Invasion des inneren Sphinkters, und transanale Tumore mit Invasion des äußeren Sphinkters beschrieben. Die Autoren empfahlen jeweils chirurgische Therapieoptionen zu den einzelnen Tumorentitäten: supraanale Tumore sollten reseziert und mittels koloanaler Anastomose rekonstruiert werden. Bei juxtaanal Tumoren sollte eine partielle, bei intraanal Tumoren eine komplette intersphinktäre Resektion (ISR) durchgeführt werden. Bei transanal Tumoren sollte eine abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR) erfolgen. Innerhalb der Studie konnten so 79 % der Patienten sphinktererhaltend therapiert werden [173].

Die intersphinktäre Rektumresektion bei ultratiefen Rektumkarzinomen ermöglicht den anteiligen Erhalt des Sphinkterapparates [32]. Hier wird, im Gegensatz zur (tiefen) anterioren Rektumresektion, die puborektale Schlinge (Teil des *M. sphincter ani internus*) mitreseziert. Anschließend erfolgt eine Rekonstruktion mittels einer koloanal Anastomose [174]. Die intersphinktäre Rektumresektion kann partiell (Resektion des oberen Drittels des inneren Sphinkters), subtotal (Resektion der zwei Drittel des inneren Sphinkters) und total (komplette Resektion des inneren Sphinkters) erfolgen [175]. Bei Invasion des

äußeren Sphinkters kann eine externe sphinktäre Rektumresektion ergänzt werden [176].

Ein Vergleich der postoperativen und onkologischen sowie funktionellen Ergebnisse zeigt, dass die intersphinktäre Rektumresektion bei lokal begrenzten Tumoren durchgeführt werden kann [177].

1.10.1 Abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR) und extra-levatorische abdomino-perineale Rektumexstirpation (ELAPE)

Kann bei Tumoren des unteren Rektums der distale Sicherheitsabstand nicht eingehalten werden oder ist der Sphinkterapparat komplett infiltriert, muss die abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR) als nicht-kontinenzershaltende Operation durchgeführt werden [32]. Hierbei wird über einen abdominalen Zugangsweg ein endständiges Kolostoma angelegt, während perianal die Entfernung von Rektum und Sphinkterapparat mit anschließendem Verschluss des Beckenbodens erfolgt [117, 178]. Empfohlen wird die zylindrische Rektumexstirpation unter Mitresektion des *M. levator ani*, da hier onkologische Sicherheitsabstände besser eingehalten werden können und seltener intraoperative Perforationen des Rektums entstehen [179].

Nach abdomino-perinealer Rektumexstirpation wird eine schlechtere Lebensqualität als nach Anlage einer koloanalen Anastomose angegeben [180], auch die Sexualfunktion wird verschlechtert. Es besteht allerdings keine anale Inkontinenz, die ebenfalls die Lebensqualität einschränken kann, sondern ein Stoma [181]. Es zeigen sich im Vergleich von APR mit anteriorer Rektumresektion ein schlechteres Gesamtüberleben und mehr positive Tumorränder [182, 183], sowie häufigere Perforationen [184].

Als Grund für die höheren Perforationsraten und Raten an positiven Tumorrändern wurde die Entstehung einer operativen „Gewebetallierung“ beschrieben, welche durch die geringe Gewebemenge um den Rektummuskelschlauch unter der Levatorschlinge auf Höhe des anorektalen Überganges entsteht [185]. Zur Sicherung eines größeren Tumorabstandes zu den Resektionsrändern wurde die extra-levatorische abdomino-perineale

Rektumexstirpation (ELAPE) entwickelt. Hier werden die Levatormuskeln zusammen mit Mesorektum, Rektum und Anus reseziert [186]. Der aus der Operation resultierende große Gewebedefekt bedingt eine Rekonstruktion mittels plastischer Chirurgie mit hohen Wundinfektionsraten [187]. ELAPE zeigt eine niedrige Perforationsrate [188], und ein besseres onkologisches Outcome [189, 190] als die APR.

1.10.2 Partielle oder totale mesorektale Exzision (PME und TME)

R. J. Heald zeigte 1979, dass eine begleitende vollständige und intakte Entfernung des mesorektalen Gewebes (die sogenannte mesorektale Exzision) bei der operativen Therapie des Rektumkarzinoms relevant ist [191]. Seit Etablierung der mesorektalen Exzision konnten die Lokal- und Gesamtrezidivraten von Rektumkarzinomen deutlich gesenkt werden [192].

Bei Karzinomen mit Lage im oberen Rektumdrittel wird eine partielle mesorektale Exzision (PME), bei Karzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittel die totale mesorektale Exzision (TME) ergänzt. Hierbei wird das Mesorektum mit den lokoregionären Lymphknoten mitentfernt, während die autonomen Nerven des Beckens geschont werden [193]. Die Operation ist aufgrund der anatomischen Verhältnisse technisch schwierig. Zudem ist eine TME postoperativ aufgrund des Verlustes der Reservoirfunktion des Rektums ein Risikofaktor zur Entwicklung eines *LARS* [194].

1.10.3 Hartmann-Operation

Die Hartmann-Operation wurde das erste Mal 1921 von *Henri Hartmann* beschrieben [195]. Hierbei erfolgt die Resektion des betroffenen Darmabschnittes. Der Rektumstumpf wird blind verschlossen, und das Kolon wird als endständiges Stoma im linken Unterbauch ausgeleitet [117]. Die Operation wird beispielsweise bei komplikativer rektosigmoidaler Divertikulitis, Perforation, Blutung oder Abszessbildung bei entzündlichen Prozessen, oder ausgeprägtem Tumorleiden im Bereich des Rektums mit Perforation oder Obstruktion durchgeführt [196].

In einer zweiten Operation, beispielsweise nach Ausheilen einer begleitenden Entzündung oder eines Abszesses, können Stoma und Rektumstumpf in eine Anastomose umgewandelt werden. Da diese Operation jedoch ebenfalls ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko birgt, erfolgt häufig keine weitere Operation mehr und das Stoma wird belassen [197].

Da das Hartmann-Procedere eine erhöhte Mortalität zeigt [198], wird diskutiert, ob die Hartmann-Operation der primären Anastomosierung vorzuziehen ist [199, 200].

1.10.4 Ein-, zwei-, dreizeitiges Vorgehen

Die einzelnen Operationen können einzeitig, zweizeitig oder dreizeitig durchgeführt werden. Bei der einzeitigen Operation erfolgt direkt die primäre Anastomosenanlage. Beim zweizeitigen Vorgehen wird ein protektives Stoma vorgeschaltet, welches in einer zweiten Operation zurückverlegt wird. Bei der dreizeitigen Operation wird die Anastomose nicht primär angelegt. In der ersten Operation erfolgt die Anlage eines endständigen Stomas, zum Beispiel im Rahmen eines Hartmann-Procederes. In einer zweiten Operation wird dann die Anastomose angelegt, jedoch ein protektives Ileostoma vorgeschaltet. In einer dritten Operation folgt dann die Ileostomarückverlagerung [117].

1.11 Postoperatives Management

Postoperativ wird eine ausreichende Analgesie des Patienten benötigt, da diese unter anderem Einfluss auf die Mobilisation und Darmfunktion hat. Es wird ein multimodales Schmerzkonzept mit ggfs. Anwendung einer Epiduralanästhesie oder anderen (lokal)anästhetischen Verfahren in Absprache mit der Anästhesie verwendet [201, 202]. Postoperativ sollte zudem auf eine regelmäßige Darmpassage geachtet und die Verabreichung von Opiaten zügig reduziert werden. Zudem sollten stuhlregulierende Maßnahmen eingeleitet werden, da hierdurch eine postoperative Passagestörung verhindert und der stationäre Aufenthalt verkürzt werden kann [202]. Eine frühe Mobilisation, bereits ab dem Operationstag, verringert die Wahrscheinlichkeit einer Thrombosebildung [203]. Nach der Operation wird zudem eine medikamentöse Thromboseprophylaxe eingeleitet, die für mehrere Tage bis Wochen, abgängig von der

Grunderkrankung, fortgeführt wird [204]. Bereits vier Stunden nach der Operation erfolgt, wenn keine Übelkeit oder Erbrechen vorliegen, der Beginn der oralen Flüssigkeitszufuhr und des Kostaufbaus [202, 205].

Es erfolgen, vor allem am dritten und vierten postoperativen Tag, Laborkontrollen. Mit der Überwachung der Laborchemie (Blutbild, Hämoglobin, C-reaktives Protein [CRP]) und frühzeitiger Feststellung einer laborchemischen Veränderung sollen postoperative Komplikationen frühzeitig detektiert werden [206].

1.11.1 Postoperative Komplikationen

Nach Operationen kann es zu allgemeinen Komplikationen (zum Beispiel Störungen der Vitalfunktionen des Patienten), oder operationsbedingten Komplikationen („chirurgische“ Komplikationen im Operationsbereich) kommen. Die häufigsten postoperativen chirurgischen Komplikationen sind Wundinfektionen, Blutungen, intraabdominelle Abszesse, Ileus und Anastomoseninsuffizienzen [207].

Durch die enge anatomische Lage zu umgebenden Strukturen besteht intraoperativ das Risiko einer Verletzung derselben; insbesondere der Dünndarm, der linke Ureter, die *Vasa testicularia/ ovarica*, oder die Harnblase können bei kolorektalen Eingriffen verletzt werden [109, 208]. Dies kann sich durch eine Veränderung der Klinik des Patienten (zum Beispiel plötzlicher Aszites) oder die Veränderung des Drainagensekretes äußern [209]. Bei der Verletzung von Gefäßen besteht das Risiko einer Blutung. Das Auftreten einer Hypotonie und einer Tachykardie können Symptome einer Blutung sein. Die Überprüfung des Blutbildes inklusive Hämoglobin und Hämatokrit können eine Anämie oder eine relevante Nachblutung aufzeigen [207].

Als langfristige Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen, zum Beispiel durch Verletzung des Sphinkterapparates oder autonomer Nerven im Becken, können funktionelle Störungen von Blase und Darm bis zur Inkontinenz, oder sexuelle Funktionsstörungen entstehen [209, 210]. Diese Symptome werden zum Beschwerdebild des *Low anterior resection syndrom (LARS)* gezählt und

betreffen bis zu 50 % der Patienten nach einer tiefen anterioren Rektumresektion [167, 211].

Ein Anstieg des postoperativen CRP-Wertes gilt aufgrund des chirurgischen Gewebeschadens als physiologisch, dennoch kann er ein Anzeichen für eine postoperative Komplikation wie eine Wundinfektion oder eine Anastomoseninsuffizienz darstellen. Daher werden die Höhe des CRP-Wertes und etwaige Veränderungen wie ein starker Anstieg kontrolliert [212]. Ein CRP-Wert über 14,5 mg/dl am vierten postoperativen Tag kann auf eine vorliegende Anastomoseninsuffizienz hindeuten [213].

Ein weiterer Hinweis für postoperative Komplikationen nach kolorektaler Chirurgie können Fieber und klinische Verschlechterung des Patienten, sowie eine gestörte Darmpassage sein. Diese können im frühen postoperativen Verlauf zusammen mit Schmerzen und gestörtem Kostaufbau zum Beispiel auf eine Anastomoseninsuffizienz hindeuten [214].

1.12 Anastomoseninsuffizienz

1.12.1 Definition

Eine der gefürchtetsten postoperativen Komplikationen nach Anlage einer (Darm-)Anastomose stellt die Anastomoseninsuffizienz dar. In der Literatur wird nach Rektumresektion eine Insuffizienzrate von 1 – 29 % angegeben [215, 216]. Baum et al. gab die Sterblichkeit (failure-to-rescue) mit 16,4 % an. [216]

Es besteht, trotz der schwerwiegenden Auswirkungen, keine allgemeingültige Definition der kolorektalen Anastomoseninsuffizienz. Eine Definition mit Schweregradeinteilung anhand der auftretenden klinischen Folgen beschrieben 2010 *Rahbari et al.* via *The International Study Group of Rectal Cancer (ISREC)*. Die Definition einer Anastomoseninsuffizienz wurde als „*Kommunikation zwischen intra- und extraluminalen Kompartimenten bedingt durch einen Defekt der Darmwandintegrität an der Anastomose zwischen Kolon und Rektum oder Kolon und Anus*“ beschrieben [215].

Die Anastomoseninsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Es können eine symptomatische und eine asymptomatische, sowie eine akute und eine chronische Form unterschieden werden [217]. Betrachtet man das zeitliche Auftreten, wird eine frühe und eine späte auftretende Anastomoseninsuffizienz unterschieden, wobei auch hier eine einheitliche Definition nicht existiert. Der zeitliche Übergang der frühen und der späten Anastomoseninsuffizienz wird häufig zwischen dem fünften und siebten postoperativen Tag beschrieben. *Sparreboom et. al.* empfahl, basierend auf einer Kohortenstudie mit über 36.000 eingeschlossenen Patienten, eine Einteilung in eine frühe Anastomoseninsuffizienz bis zum 6. postoperativen Tag, und eine späte Anastomoseninsuffizienz ab dem 6. postoperativen Tag, wobei der zeitliche Übergang als fließend angegeben wurde. [218] In Studien anderer Autoren wird die späte Anastomoseninsuffizienz aber auch nach dem 30. postoperativen Tag, oder zu einem noch späteren Zeitpunkt definiert [219, 220].

1.12.2 Klinik

Die klinischen Symptome einer Anastomoseninsuffizienz kann von Beschwerdelosigkeit über milde Symptome bis hin zur Peritonitis mit septischen Schock variieren. *Phitayakorn et. al.* sowie *Alberts et. al.* beschrieben, dass intraperitoneal liegende, akute Anastomoseninsuffizienzen häufiger mit einer generalisierten Peritonitis des Patienten einhergehen, während extraperitoneal liegende Anastomoseninsuffizienzen seltener peritoneale Symptome ausbilden und stattdessen mit kardiorespiratorischen oder urologischen Symptomen auffallen können. Wird aber zum Beispiel ein Abszess ausgebildet und es kommt zu dessen Ruptur, kann auch hier eine klassische Peritonitis entstehen [221, 222].

Im postoperativen Verlauf wird der Patient engmaschig auf eventuelle Anzeichen einer Anastomoseninsuffizienz beobachtet. Allgemeine Veränderungen des Allgemeinzustandes und der Vitalzeichen eines Patienten können im Rahmen einer Anastomoseninsuffizienz auftreten. Hierzu zählen Tachykardie [223, 224], Fieber bzw. eine Körpertemperatur $> 38^{\circ} \text{C}$ [223-226], sowie eine verminderte Urinproduktion bzw. Nierenschädigungen [227]. Kardiale Beschwerden und

Herzrhythmusstörungen können Hinweise für eine Anastomoseninsuffizienz sein und diese sogar verschleiern [228]. Als frühe Anzeichen einer symptomatischen Anastomoseninsuffizienz werden auch pulmonale (Tachypnoe, Dyspnoe etc.) [229] und neurologische Symptome (Bewusstseinsstrübung) beschrieben [230]. *Luo et. al.* zeigten, dass Veränderungen der Herzfrequenz, der Körpertemperatur und der Atemfrequenz frühe Anzeichen einer Anastomoseninsuffizienz sein können [231].

Als spezifischere Symptome können abdominelle Beschwerden erkannt werden: eine verminderte Darmperistaltik mit Störungen der Darmpassage [223, 227], abdominelle/ Beckenschmerzen [223, 226, 232] und Abwehrspannung/ Peritonismus [233-235].

Spät auftretende Anastomoseninsuffizienzen können sich subklinisch präsentieren. Es können Beschwerden wie präsakrale Schmerzen, Anämie, eitriger Ausfluss, Fisteln oder eine Sepsis auftreten [220]. Auch eine chronische Sinusbildung sowie Beckenabszesse sind möglich [236]. Einige Komplikationen der spät auftretenden oder chronischen Anastomoseninsuffizienz werden erst bei im späteren Verlauf stattfindenden Untersuchungen, zum Beispiel im Rahmen einer geplanten Stomarückverlagerung, diagnostiziert [215, 237]. Patienten können auch trotz vorliegender Anastomoseninsuffizienz asymptomatisch sein [235].

1.12.3 Diagnostik

1.12.3.1 Intraoperative Diagnostik

Zur Diagnostik einer Anastomoseninsuffizienz stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung.

Bereits intraoperativ gibt es verschiedene Möglichkeiten zur Untersuchung der Darmanastomose [238]. Ein intraoperativ angewendeter Test zur Beurteilung der kolorektalen Anastomose ist die „Luftdichtigkeitsprüfung“. Hierfür wird nach Anlage der Anastomose das Becken mit Kochsalzlösung gefüllt und transanal Luft appliziert. Steigen Luftblasen auf, ist eine Anastomoseninsuffizienz anzunehmen, und es muss eine Neuanlage der Anastomose erfolgen [239].

Eine Angiographie mit fluoreszierendem Indocyaningrün (ICG-FA) kann ebenfalls intraoperativ angewendet werden. Hierbei wird ICG intravenös verabreicht und mittels einer speziellen Videokamera mit Nahinfrarotlicht mit einem optischen Filter erfasst. ICG bindet hierbei an Plasmaproteine im Blut und ermöglicht eine Darstellung der viszeralen Perfusion der anastomosierten Darmabschnitte [240]. Kohortenstudien zeigten einen Benefit der intraoperativen ICG-FA mit einer Reduktion der Insuffizienzrate, wobei größere und randomisierte Studien aktuell ausstehen [241, 242].

Auch kann bereits intraoperativ nach Anlegen der Anastomose eine Endoskopie zur Beurteilung angewendet werden [243, 244], wobei dies kein Standardverfahren ist.

1.12.3.2 Postoperative Diagnostik

Den Dulk et. al. zeigten, dass eine Verzögerung von 2,5 Tagen der Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz die Mortalität von 24 % auf 39 % steigert [245], weswegen eine zügige Diagnosestellung elementar ist. Für eine schnelle klinische Einschätzung entwickelten *den Dulk et. al.* 2009 den DULK (*Dutch leakage*)-Score. Dieser beinhaltet 13 verschiedene postoperative Parameter (Vitalzeichen, Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung, Laborergebnisse und den Ernährungsstatus des Patienten), und stellt ein schnelles postoperatives Instrument zur klinischen Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz nach kolorektaler Operation dar [245]. Zudem wurde im Verlauf der modifizierte *DULK-Score* entwickelt, welcher vier Parameter (erhöhte Atemfrequenz > 20/ Minute, klinische Verschlechterung, abdominelle Schmerzen, Anstieg des CRP-Wertes > 25 mg/dl) zur einfacheren Anwendung beinhaltet [246].

Auch postoperative Wundheilungsstörungen können mit einer Anastomoseninsuffizienz assoziiert sein [229]. In seltenen Fällen setzt der Patient Eiter über den Analkanal ab [36, 215].

Der Patient wird regelmäßig auf das Vorliegen von Fieber, Leukozytose und steigende CRP-Werten beobachtet [225], welche ein Anzeichen für eine Anastomoseninsuffizienz sein können. Ein überdurchschnittlicher postoperativer Anstieg der laborchemischen Entzündungsparameter (Leukozytose oder,

spezifischer, CRP-Werte) kann auch allein Hinweis für eine Störung der Anastomosenheilung sein [247]. *Singh. et. al.* zeigte, dass der postoperative CRP-Wert einen guten negativ-prädiktiven Marker zum Ausschluss einer Anastomoseninsuffizienz darstellt, insbesondere an den postoperativen Tagen drei bis fünf. Als Cut-off-Wert wurden CRP-Werte zwischen 17,2 mg/dl (3. postoperativer Tag) und 14,4 mg/dl (5. postoperativer Tag) bestimmt [248]. *Giaccaglia et. al.* zeigten, dass auch der PCT (*Procalcitonin*)-Wert in Zusammenschau mit dem CRP-Wert einen guten negativen Vorhersagemarker zwischen dem 3. und 5. postoperativen Tag darstellt [249], wobei der PCT-Wert allein wohl keinen Nutzen gegenüber dem CRP-Wert zu haben scheint [250]. Der CRP-Wert und insbesondere seine Veränderung im postoperativen Verlauf gelten daher als elementarer Marker zur Diagnostik einer Anastomoseninsuffizienz nach kolorektalen Eingriffen [251]. Eine hohe Aussagekraft hat eine Steigerung des CRP-Wertes an zwei verschiedenen postoperativen Tagen um mindestens 0,5 mg/dl, insbesondere zwischen dem 3. und 4. oder dem 4. und 5. postoperativen Tag (Spezifität 96 – 97 %) [252]. Ein Anstieg der peritonealen IL-1 β -, IL-6- und TNF- α -Spiegel wird als zusätzlicher Marker für postoperative intraabdominelle Komplikationen beschrieben [253]. Auch eine mögliche frühe Erkennung einer postoperativen Peritonitis durch peritoneale Zytokinspiegel wird beschrieben [254]. Diese Parameter werden aktuell noch in Studien geprüft und nicht standardisiert postoperativ bestimmt.

Liegt eine Drainage ein, kann sich das geförderte Sekret bei Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz verändern. Wird das drainierte Sekret putride, fördert Luft oder vermischt sich mit Fäkalien, muss der dringende Verdacht auf eine Anastomoseninsuffizienz gestellt werden [36, 223, 255]. Auch eine vermehrte Förderung von Sekret kann auf eine Anastomoseninsuffizienz hindeuten [227]. Ebenso können CRP-, PCT- oder Lipopolysaccharid-bindende-Proteine im Drainagensekret bestimmt werden und bei erhöhten Werten auf eine Anastomoseninsuffizienz hinweisen [256].

Liegt um die Anastomose freie Luft oder freie Flüssigkeit vor, ist es möglich, dies durch eine Abdomensonographie darzustellen, wobei die Aussagekraft begrenzt

ist [255]. Die Durchführung einer Computertomographie stellt den aktuellen Goldstandard zur Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz dar. Die Sensitivität zum Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz kann laut verschiedenen Studien zwischen 50 % [257] und 91 % [258] variieren [259, 260].

Von *Kaur et al.* wurden verschiedene radiologische Auffälligkeiten im CT bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität zum Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz beschrieben. Beispielsweise der Nachweis freier Luft um die Anastomose (Sensitivität 81 %, Spezifität 74 %), Flüssigkeitsansammlungen um die Anastomose (Sensitivität 63 %, Spezifität 88 %), Integrität der Stapler-Naht (Sensitivität 72 %, keine Spezifität angegeben, da bei gleichzeitiger Gabe von rektalem Kontrastmittel schwierig zu beurteilen), sowie Austritt von rektalem Kontrastmittel (Sensitivität 100 %, Spezifität 100 %) wurden angegeben [258].

Es können sowohl die Spezifität einer Computertomographie [260, 261], als auch die Sensitivität [262] durch die retrograde Gabe von Kontrastmittel erhöht werden. So wird eine Genauigkeit der Diagnostik einer Anastomoseninsuffizienz von 96,7 % mittels Computertomographie und rektalem Kontrastmitteleinlauf angegeben [226, 263].

Der diagnostische Vorteil eines isolierten rektalen Kontrastmitteleinlaufes mit Durchleuchtung gegenüber der isolierten Computertomographie wird diskutiert. Einerseits werden sowohl ein niedrigerer positiver Vorhersagewert gegenüber der isolierten Computertomographie (40 % vs. 89,5 %) [264], andererseits aber auch eine Überlegenheit des rektalen Kontrastmitteleinlaufes gegenüber der Computertomographie, insbesondere bei distalen Anastomosen [261] beschrieben.

Auch bei fehlendem Nachweis in der Computertomographie kann eine Anastomoseninsuffizienz vorliegen, weswegen die Bewertung nur in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten erfolgen kann [263]. Auffälligkeiten in der postoperativen Klinik des Patienten zeigen, verglichen mit konventionellen Röntgenaufnahmen und Computertomographien zur Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz, eine hohe Genauigkeit (82 % vs. 93 % und 94 %) bei eingeschränkter Sensitivität (50 % vs. 60 % und 57 %), weswegen eine Therapie

bereits bei klinischen Anzeichen einer Anastomoseninsuffizienz erfolgen sollte [235].

Gegenstand aktueller Forschung sind weitere radiologische Verfahren zum Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz, zum Beispiel das FDG-PET (18F-Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie) [265, 266]. Auch Magnetresonanztomographien (MRT) werden aktuell bezüglich der Diagnostik einer Anastomoseninsuffizienz geprüft [267].

Der direkte Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz gelingt z.B. durch endoskopische Untersuchungen. Hier können sowohl das Ausmaß der Anastomoseninsuffizienz festgestellt, als auch direkt therapeutische Schritte eingeleitet werden [36, 268]. Die endoskopische, postoperative Untersuchung ist bisher kein Standard und wird meistens zur Durchführung einer Therapie nach bereits anderweitig gesicherter Anastomoseninsuffizienz eingesetzt.

Die Anastomose kann auch in einem erneuten chirurgischen Eingriff direkt beurteilt werden. Insbesondere beim Vorliegen einer generalisierten Peritonitis oder hämodynamischer Instabilität, zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis, kann eine erneute Operation zur Begutachtung und zeitnahen Therapieeinleitung [221, 268, 269] notwendig sein.

1.12.4 Therapie

Die Therapie einer Anastomoseninsuffizienz orientiert sich an der klinischen Ausprägung bedingt durch den vorliegenden Defekt, sowie seiner Größe und seiner anatomischen Lage (intra- oder extraperitoneal). Die Therapieempfehlungen beruhen auf den Beobachtungen einzelner Institutionen bzw. Expertenmeinungen und weisen keinen hohen Evidenzgrad auf, da randomisierte Studien fehlen [268].

Rahbari et. al. schlugen eine Einteilung der Anastomoseninsuffizienz in drei Schweregrade A, B und C vor, an denen sich die Therapie orientieren sollte [215].

Wird eine Anastomoseninsuffizienz festgestellt, aber der Patient leidet weder an klinischen Symptomen noch an auffälligen Laborergebnissen, kann die Anastomoseninsuffizienz laut *Rahbari et. al.* in Schweregrad A eingeteilt werden,

wobei keine aktive Therapie notwendig ist. Den Autoren zufolge kann es hierbei klinisch zu trüben Drainagensekret kommen, andere Symptome bestehen in der Regel nicht [215].

Verschlechtert sich der Allgemeinzustand des Patienten und er entwickelt klinische Symptome wie abdominelle Schmerzen oder Beckenschmerzen, kommt es zu putriden rektalen oder vaginalen Ausfluss, fördern einliegende Drainagen trübe, putride oder fäkale Flüssigkeit, und bestehen erhöhte laborchemische Entzündungszeichen (CRP, Leukozyten), beschreiben *Rahbari et. al.* diese Anastomoseninsuffizienz mit Schweregrad B. Es sind aktive therapeutische Maßnahmen notwendig [215]. Zunächst kann ein konservativer Therapieversuch unternommen werden. Der Patient soll unter klinischer Beobachtung engmaschig kontrolliert und bei Verschlechterung das Therapiekonzept angepasst werden. Empfohlen wird initial eine breite Antibiotikatherapie, welche gegen gram-negative Keime, sowie Anaerobier wirksam ist [221, 270]. Es folgt zudem häufig weitere Diagnostik mittels Computertomographie, gegebenenfalls in Kombination mit einem rektalen Kontrastmitteleinlauf. Hier kann auch Kontrastmittelaustritt in den extraintestinalen Raum, oder eine Flüssigkeitsansammlung im Becken als Nachweis eines (oder mehrerer) Abszesses gesichtet werden. Ist dieser größer als 3 cm und erscheint gut erreichbar, wird die Anlage einer Ultraschall- oder CT-gesteuerten Drainage empfohlen [221, 270]. Dies sollte insbesondere bei Versagen der alleinigen antibiotischen Therapie durchgeführt werden [271]. *Okita et. al.* konnten nach einem Jahr Monitoring eine Erfolgsquote von 86 % nach Anlage einer perkutanen Abszessdrainage festhalten [272].

Sirois-Giguère et. al. empfehlen bei Patienten mit einem bereits angelegten Ileostoma den Therapieversuch mittels Anlage einer transanal Abszess-Drainage [273].

Weiterhin kann ein endoskopischer Therapieversuch der Anastomoseninsuffizienz erfolgen. 2008 konnten *Weidenhagen et al.* in einer Studie mit 29 Patienten die Effizienz der endoskopischen Therapie einer Anastomoseninsuffizienz mittels Vakuumtherapie („Endovac“) nachweisen [274].

Das Prinzip besteht aus der Einlage eines mikroporösen Schwammes in die Wundhöhle und der Anlage eines Unterdruckes. Hierdurch werden die Ableitung von Wundsekret und Bakterien, sowie Durchblutung und Bildung von Granulationsgewebe gefördert [275]. Das Verfahren wird heute bevorzugt angewendet und kann einen Revisionseingriff verhindern. Sein Nutzen wurde in mehreren weiteren Studien belegt [276-278]. Für einen hohen Therapieerfolg sollte die Therapie möglichst früh (innerhalb von 6 Wochen postoperativ) durchgeführt werden [279] und ein protektives Stoma angelegt worden sein [280].

Präsentiert sich der Patient in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand und bestehen Zeichen einer Sepsis, eines septischen Schocks, einer generalisierten Peritonitis o.Ä., besteht nach *Rahbari et. al.* eine Anastomoseninsuffizienz Schweregrad C. Diese benötigt eine operative Therapie [215]. Die Behandlung hängt von der Lage des Anastomosendefektes (intra- oder extraperitoneal), sowie des Ausmaßes (Größe des Defektes) ab. Es gibt verschiedene Einteilungen, ab wann ein Anastomosendefekt als gering oder ausgeprägt eingeschätzt wird. Manche Autoren unterteilen die Defekte in kleiner oder größer als 1 cm Größe, andere in mehr oder weniger als 1/3 der Zirkumferenz der Anastomose einnehmend [221].

Zeigt sich intraoperativ ein kleiner Anastomosendefekt mit Abszess, kann zunächst eine Drainage in die Abszesshöhle zur Ableitung eingelegt und der Infektionsherd chirurgisch ausgeräumt und lavagiert werden [281]. Begleitend kann ein Ileostoma zur Ausschaltung der Magen-Darm-Passage und zum Schutz vor der Besiedelung fäkaler Erreger angelegt werden [282]. Durch die Anlage eines ableitenden Stomas kann die angelegte Anastomose teilweise erhalten bleiben und eine Neuanlage vermieden werden [283, 284]. Alternativ kann eine Exzision und Übernähung der Anastomose durchgeführt werden, oder die primäre Anastomosenneuanlage mit protektiver Stomaanlage erfolgen. Es kann auch eine Ausleitung der Darmenden als Split-Stoma durchgeführt werden [221]. Präsentiert sich intraoperativ ein stark entzündeter Bereich mit Phlegmone, kann es sinnvoll sein, eine Drainage in die Abszesshöhle einzulegen und den hochentzündeten Anastomosenbereich zunächst nicht operativ zu entfernen

[221]. Begleitend kann auch hier ein Stoma zur Ausschaltung der Magen-Darm-Passage und zum Schutz vor der Besiedlung fäkaler Erreger angelegt werden.

Zeigt sich ein großer Anastomosendefekt mit einer generalisierten Peritonitis, wird häufig eine Hartmann-Operation angewendet, wobei eine Resektion der angelegten Anastomose, ein Blindverschluss des Rektums, und die Ausleitung eines endständigen Kolostomas erfolgen [221]. Wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert, kann im Verlauf die Darmpassage rekonstruiert werden. Dies ist aber mit einer erhöhten Morbidität verbunden und wird daher oft nicht mehr durchgeführt [285].

Muss ein erneuter chirurgischer Eingriff durchgeführt werden, kann eine Laparoskopie oder eine Laparotomie durchgeführt werden. Lange Zeit wurde die Laparotomie bevorzugt. Eine laparoskopische Re-Intervention kann allerdings, je nach vorliegender Klinik, ebenfalls sicher durchgeführt werden [286] und zeigt nach *Wind et. al.* eine geringere Morbidität, schnellere Genesung und weniger Komplikationen der Bauchwand [287]. Voraussetzung ist, dass der behandelnde Chirurg das laparoskopische Operationsverfahren sicher beherrscht [288].

1.12.5 Risikofaktoren

Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz wurden und werden ausführlich in Studien untersucht und herausgearbeitet. Grundsätzlich werden patientenabhängige, operationsbedingte, aber auch therapiebezogene Risikofaktoren in der Literatur beschrieben.

Als patientenabhängiger Risikofaktor wird häufig das männliche Geschlecht genannt [289-293]. Auch ein Alter über 60 Jahren kann einen Risikofaktor darstellen [294]. Zudem werden ein erhöhter BMI [295], ein ASA-Score > 2 [296, 297], eine Tumorgroße ≥ 5 cm [295], sowie aktiver Nikotinabusus [290, 298-300] und Alkoholkonsum [300] als Risikofaktoren beschrieben. Mangelernährung und präoperativer Gewichtsverlust können ebenfalls Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz darstellen [297, 301]. Vorerkrankungen wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen [297], Diabetes mellitus [302], pulmonale Vorerkrankungen [303, 304], vaskuläre Erkrankungen [305],

Hypoalbuminämie [297] und die Einnahme von Immunsuppressiva und/ oder Steroiden [303] werden auch Risikofaktoren beschrieben. Kontrovers diskutiert wird die präoperative Radio-/ Chemotherapie als Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Während mehrere retrospektive Studien die neoadjuvante Radio-/ Chemotherapie als Risikofaktor aufzeigten [218, 305-307], konnten andere dies nicht nachweisen [291, 308, 309].

Das Mikrobiom des Darms könnte ebenfalls aufgrund der Vermehrung von pathogenen Erregern zu einer Anastomoseninsuffizienz beitragen, was aber gegenwärtig noch untersucht wird [310].

Als operationsbedingte Risikofaktoren gelten unter anderem eine verlängerte Operationszeit [297, 311], die Verwendung von > 3 Staplermagazine bei der Resektion [311], die Tumorlokalisierung bzw. eine Anastomosenhöhe ≤ 5 cm zum Analrand [297, 311], der Durchmesser des benutzten zirkulären Staplers [311], ein intraoperativer Blutverlust > 100 ml oder Transfusionsbedarf [295, 312, 313], und eine Kontamination des Operationsgebietes [297, 313]. *Karanjia et. al.* zeigten in einer Studie mit 219 Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion eine erhöhte Anastomoseninsuffizienzrate, wenn die Milzflexur vor der Anastomosenanlage nicht mobilisiert wurde (22 % vs. 9 %) [314].

Die Annahme, dass bereits bei Anlage der Anastomose das Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz steigt, wenn die Anastomose unter Spannung angelegt wird, wird von vielen Chirurgen vertreten, konnte aber bisher nur in wenigen Studien belegt werden [315]. Eine verminderte Durchblutung der zu verbindenden Darmenden stellt einen weiteren Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz dar [269, 316].

Die Verwendung des laparoskopischen oder offenen Operationsverfahrens zur Durchführung der tiefen anterioren Rektumresektion aufgrund von kolorektalen Karzinomen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz ist umstritten [218, 317]. Bezüglich des Vergleiches von händisch genähten oder mit Stapler angelegten kolorektalen Anastomosen konnte kein Unterschied bezüglich des Auftretens einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz beschrieben werden – allerdings auch, da die Evidenzlage zu diesem Thema schwierig ist. Es gibt

keinen einheitlichen Standard, nach welchem eine händische Anastomose angelegt werden sollte [94, 318]. Eine Cochrane-Studie 2011 zu diesem Thema kam zu dem Ergebnis, dass die Evidenz zu dieser Datenlage fehlt [319].

Während ein transanal angelegter Stent zur Dekompression der Anastomose das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz nicht verringern kann [320], wird die Anlage einer Beckendrainage mit verringerten Anastomoseninsuffizienzraten beschrieben [321]. Eine Spül-Saug-Drainage kann wiederum das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz erhöhen [322].

Mäkelä et. al. zeigten in einer Studie, dass das Risiko, eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln, mit der Anzahl bestehender bekannter Risikofaktoren signifikant steigt [313].

1.13 Komplikationen nach Anastomoseninsuffizienz

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass das Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz nach kolorektalen Eingriffen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Paun et. al. beschrieb in einer systematischen Übersichtsarbeit mit Einschluss von 75 Studien eine postoperative Sterblichkeitsrate von bis zu 2 % [210].

Tritt eine Anastomoseninsuffizienz auf, wurde zudem gezeigt, dass sowohl Lebensqualität, als auch Darmfunktion der betroffenen Patienten vermindert wird [323].

Auch andere negative Auswirkungen einer Anastomoseninsuffizienz wurden beispielsweise nach onkologischen Eingriffen bei kolorektalen Karzinomen beschrieben [324, 325]. Hier zeigte sich ein vermindertes krankheitsfreies Überleben und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [326], sowie ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv [327] und ein verringertes Langzeitüberleben [328]. Andere Studien bestätigten diese Ergebnisse [329, 330].

Eine Studie von *Tevis et. al.* zeigte, dass eine Anastomoseninsuffizienz die FTR („failure-to-rescue“)-Rate erhöht, weswegen eine frühe Therapie anzustreben ist [331].

1.14 Fragestellung der Studie

Die Anastomoseninsuffizienz stellt die Chirurgie weiterhin vor große Herausforderungen. Diagnostik und Therapieentscheidungen werden individuell getroffen, da auch weiterhin keine ausreichende Evidenz vorliegt. Dabei stellt die Anastomoseninsuffizienz eine schwere postoperative Komplikation mit hoher Morbidität, Mortalität, sowie einem schlechteren funktionellen und onkologischen Outcome dar. Mit dieser klinischen prospektiven Studie soll mit der frühen flexiblen postoperativen Rektoskopie eine Methode evaluiert werden, um Heilungsstörungen oder Insuffizienzen einer kolorektalen Anastomose frühzeitig detektieren zu können und das Therapieregime an die Befunde der Anastomosenkontrolle anzupassen. Als primärer Endpunkt wurde der Einfluss der endoskopischen Untersuchung auf das geplante Therapieregime festgelegt.

Als sekundärer Endpunkt sollten verschiedene patientenbezogene sowie chirurgische Risikofaktoren zur Entstehung einer kolorektalen Anastomoseninsuffizienz evaluiert werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive Single-center-Querschnittsstudie.

2.2 Ethik

Die Studie wurde konform der Voraussetzungen der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt (*Projektnummer 565/2017B02*). Ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie lag von allen Patienten vor. Die Studie wurde beim Deutschen Register für klinische Studien (DRKS) registriert.

2.3 Rekrutierung

Zur Studiendurchführung wurden 90 in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen mittels zirkulärem Klammernahtgerät angelegte Rektumanastomosen von insgesamt 168 zwischen dem 18.03.2018 und dem 20.03.2019 operativ angelegten Rektumanastomosen eingeschlossen. Weder die Operationsindikation, das Operationsverfahren, noch das Operationsausmaß spielten eine Rolle.

Nicht eingeschlossen wurden 78 Patienten, bei denen eine kolorektale Anastomose im Studienzeitraum angelegt wurde, aber welche die Teilnahme an der Studie ablehnten, bei denen eine Intensivtherapie zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung notwendig war, bei denen eine Insuffizienz der Darmanastomose vor dem 5. postoperativen Tag detektiert wurde, oder welche entsprechend des Studienprotokolls nicht als klinisch unauffällig eingestuft wurden (Temperatur > 38,5°C, laborchemisch CRP-Wert > 18mg/dl, Darmpassagestörung, *siehe Abbildung 9*).

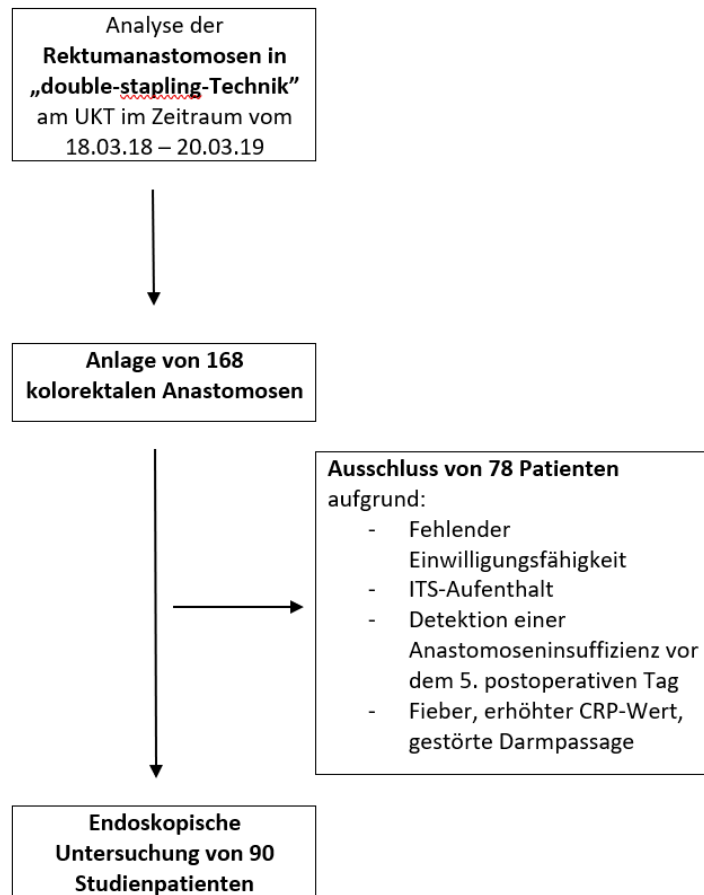


Abbildung 9 - Flowchart der ein- und ausgeschlossenen Patienten im Studienzeitraum

2.4 Endoskopische Studienuntersuchung

Die Untersuchung der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte zwischen dem 5. und 8. postoperativen Tag in der proktologischen Ambulanz für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen.

Vor der endoskopischen Untersuchung erfolgte ein Screening der Patientendaten bezüglich vorliegendem Fieber (Temperatur > 38,5° C), einem erhöhten CRP-Wert (> 18 mg/dl am Untersuchungstag), oder einer gestörten Darmpassage (noch nicht erfolgte Defäkation). Patienten mit diesen klinischen Auffälligkeiten wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Vor der Untersuchung erfolgte bei stuhlgefüllter Ampulle die Gabe eines Klistiers (Einlauf), um den zu untersuchenden unteren Darmabschnitt zu reinigen und eine Beurteilung der Anastomose zu ermöglichen.

Zur Durchführung der flexiblen Rektoskopie wurden folgende Geräte und Materialien verwendet:

- Flexibles Endoskop: Flexible SILVER SCOPE® Rektoskop n. TROIDL; Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland
- Lichtquelle und Lichtleiter; Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland
- Kamerasteuereinheit und -kopfeinheit; Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland
- Monitor; Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland
- Optik; Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland
- Thermoflator; Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland
- Dokumentationssystem; Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland

In der proktologischen Ambulanz für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie wurden die Patienten in Steinschnittlagerung auf dem proktologischen Untersuchungsstuhl gelagert.

Anschließend erfolgte durch den untersuchenden, endoskopisch erfahrenen Arzt eine Inspektion und digital-rektale Untersuchung. Im Anschluss wurde die flexible Endoskopie durchgeführt. Dabei wurde das Rektoskop mit wenigen Millilitern Xylocain-Gel benetzt, um eine möglichst schmerzlose oder schmerzarme Untersuchung zu ermöglichen. Das flexible Rektoskop wurde rektal eingeführt und über die Anastomose hinausgeschoben. Im Rückzug des Gerätes erfolgte die visuelle Beurteilung der Rektumanastomose. Die Ergebnisse wurden in Bild- und Videomaterial festgehalten. Die Rektumanastomose wurde gemäß der neu erarbeiteten Beurteilungsklassifikation (siehe *Tabelle 1*) bewertet und das Ergebnis schriftlich eingetragen. Es erfolgte eine unabhängige weitere Beurteilung durch einen endoskopisch erfahrenen Chirurgen.

2.5 Endoskopische Klassifikation der Rektumanastomose

Die untersuchten Rektumanastomosen wurden anhand einer neu erarbeiteten Klassifikation nach der endoskopischen Untersuchung in Typ 0-3 eingeteilt.

Zeigte sich eine Rektumanastomose unauffällig in Wundheilung und zeigte keinerlei Auffälligkeiten, entsprach sie Typ 0 (*siehe Abbildung 12, Tabelle 1*) [1].

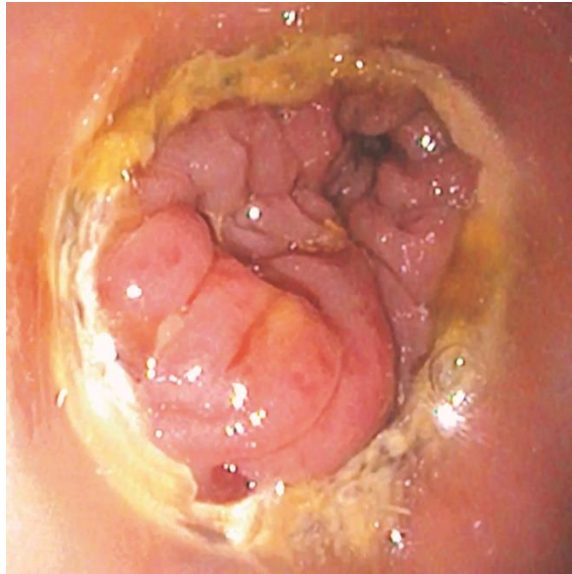


Abbildung 10 – Unauffällige endoskopische Anastomose (Typ 0). Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1]

Zeigte sich endoskopisch eine auffällige, aber nicht insuffiziente Rektumanastomose, entsprach sie Typ 1. Dieser konnte weiter unterteilt werden. Bei vermehrten Fibrinbelägen entsprach die Anastomose Typ 1a (siehe *Abbildung 13, Tabelle 1*) [1].

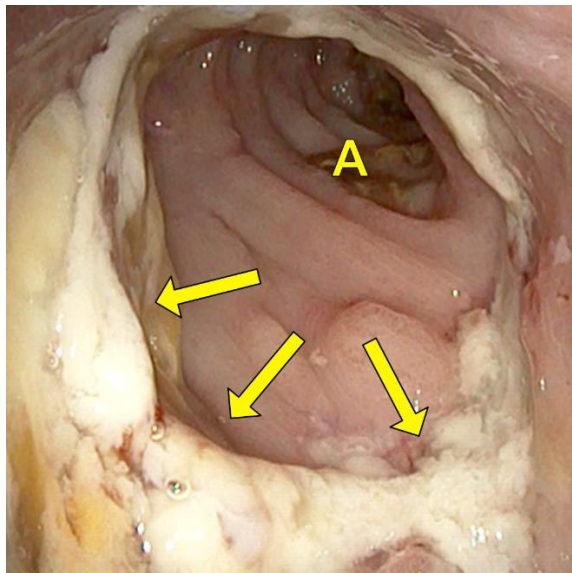


Abbildung 11 – Auffällige endoskopische Anastomose (Typ 1a) mit vermehrten Fibrinbelägen (Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1]

Wurde endoskopisch ein Hämatom oder ein nicht mobilisierbares Blutkoagel auf der Anastomose detektiert, entsprach sie Typ 1b (siehe *Abbildung 14, Tabelle 1*) [1].

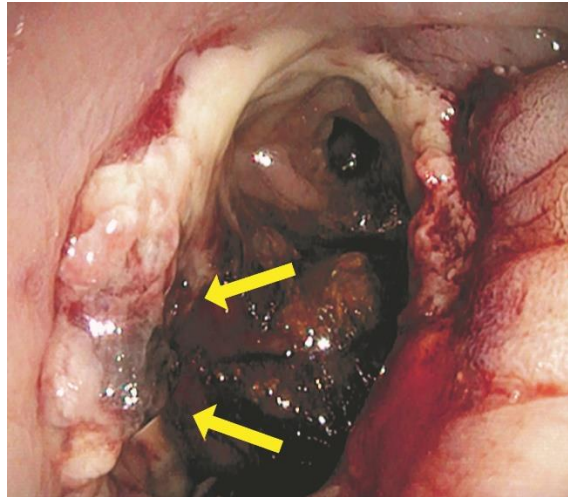


Abbildung 12 - Auffällige endoskopische Anastomose (Typ 1b) mit Hämatom bzw. nicht mobilisierbaren Blutauflagerungen (Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1]

Zeigte die endoskopisch untersuchte Anastomose ein ischämisches Areal, entsprach sie Typ 1c (siehe Abbildung 15, Tabelle 1) [1].

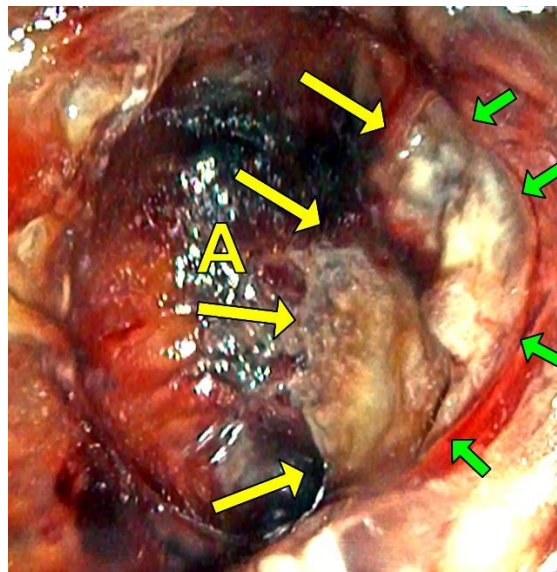


Abbildung 13 - Auffällige endoskopische Anastomose (Typ 1c) mit ischämischen Areal (Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1]

Bei in der endoskopischen Untersuchung im Lumen sichtbarem Klammernahtmaterial entsprach die Anastomose Typ 1d (siehe Tabelle 1) [1].

Zeigte sich in der endoskopischen Untersuchung eine Insuffizienz der Rektumanastomose, konnte diese weiter unterteilt werden.

Eine Rektumanastomose mit einem endoskopisch sichtbarem Anastomosendefekt < 10 mm wurde in Typ 2a unterteilt (siehe *Abbildung 16*, *Tabelle 1*) [1].

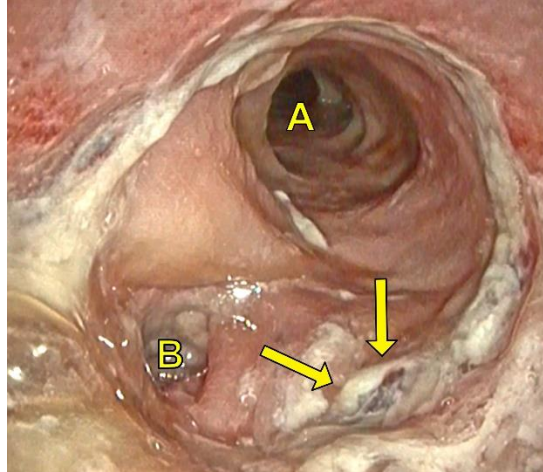


Abbildung 14 - Endoskopische Anastomose (Typ 2a) mit Anastomosendefekt < 10mm (Pfeile).
A = intestinales Lumen, B = blinder Schenkel.
Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1]

Eine Rektumanastomose mit einem endoskopisch sichtbarem Anastomosendefekt > 10mm wurde in Typ 2b unterteilt (siehe *Abbildung 17*, *Tabelle 1*) [1].

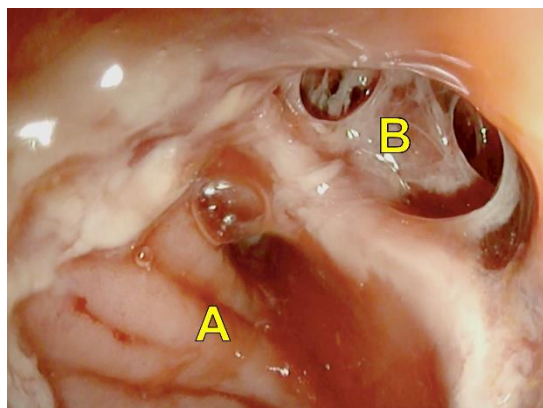


Abbildung 15 - Endoskopische Anastomose (Typ 2b) mit Anastomosendefekt > 10mm (Pfeile).
A = intestinales Lumen, B = Anastomoseninsuffizienz.
Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1]

Tabelle 1 – Endoskopische Anastomosenklassifikation [1]

Anastomosenstatus
Typ 0: Unauffällige Anastomose
Typ 1: Auffällige Anastomose
Typ 1a: Fibrinbeläge
Typ 1b: Hämatom
Typ 1c: Ischämisches Areal
Typ 1d: Sichtbares Klammernahtmaterial
Typ 2: Insuffiziente Anastomose
Typ 2a: Kleiner Anastomosendefekt < 10mm
Typ 2b: Großer Anastomosendefekt > 10mm

2.6 Studienkollektiv

2.6.1 Geschlechterverteilung

Von den 90 eingeschlossenen Studienpatienten waren 48 Patienten männlich und 42 Patientinnen weiblich.

2.6.2 Altersverteilung

Der Mittelwert des Alters der eingeschlossenen Studienpatienten lag bei 58,1 Jahren, der Median betrug 59 Jahre (Minimum 18 Jahre, Maximum 92 Jahre, Standardabweichung 15,56) (Altersverteilung der Studienpatienten siehe *Abbildung 10*).

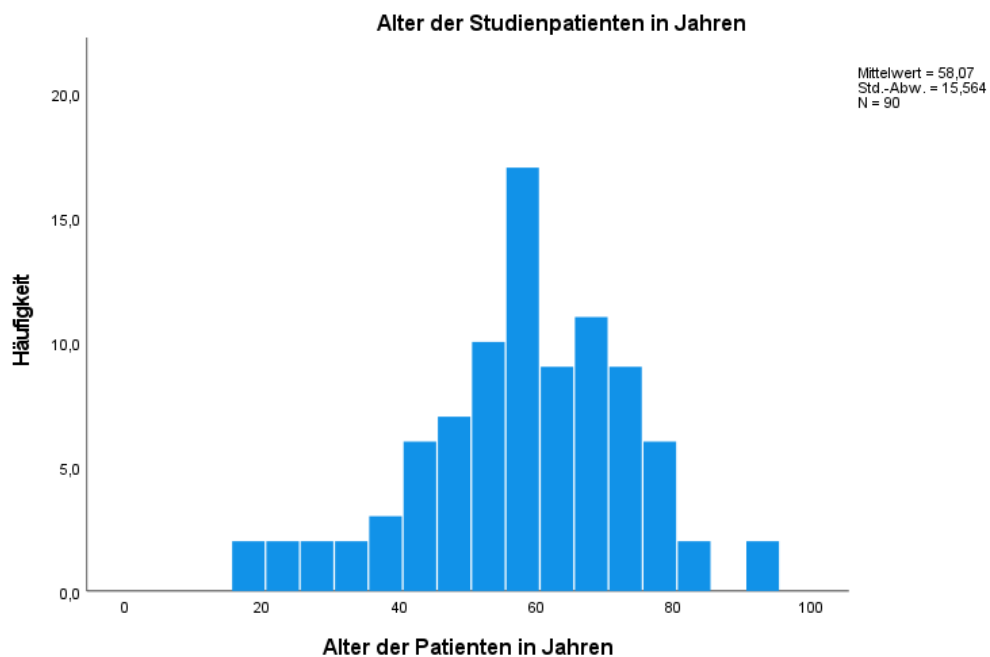


Abbildung 16 - Altersverteilung der eingeschlossenen Studienpatienten [1]

2.6.3 BMI-Verteilung

Der Mittelwert des BMI aller in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug ~27,05 kg/m² (Minimum 17 kg/m², Maximum 42 kg/m², Standardabweichung 4,99) (Verteilung des BMI der Studienpatienten siehe *Abbildung 11*).

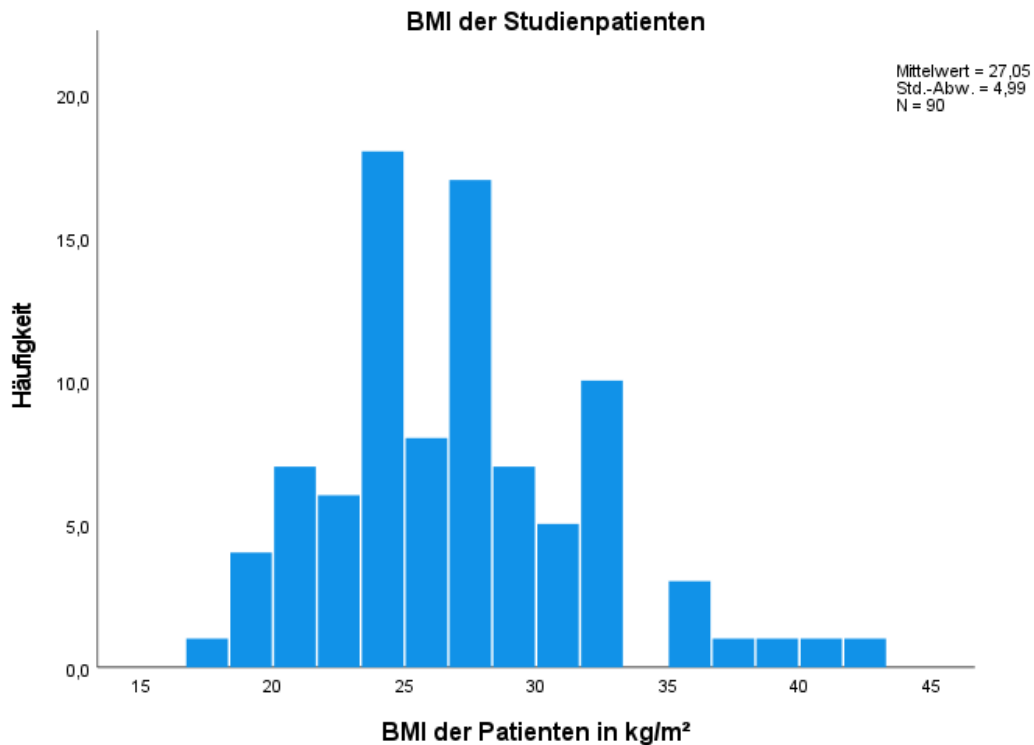


Abbildung 17 - BMI-Verteilung aller eingeschlossenen Studienpatienten [1]

2.6.4 Operationsindikationen

Die 90 Studienpatienten wurden unabhängig von der jeweilig vorliegenden Operationsindikation in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt 36 Patienten litten an einer benignen Grunderkrankung. Hierbei bestand die Operationsindikation bei 15 Patienten im Vorliegen einer Divertikulitis, bei acht Patienten in einer CED (chronisch entzündlichen Darmerkrankung), und bei 13 Patienten aufgrund anderer benignen Erkrankungen (siehe *Tabelle 2*) [1].

Tabelle 2 – Benigne Operationsindikationen der Studienpatienten [1]

	Patientenanzahl [n]
<i>Gesamt</i>	90
Benigne Operationsindikation	36
CED	8
Divertikulitis	15
Stomarückverlagerung	3
FAP	2
Sigmoiditis	1
Rektovaginale Fistel	1
Rektumvollwandprolaps	1
Rektozele	1
Anastomosenstenose	1
Anlage Neovagina	1
Anastomoseninsuffizienz	1
Volvulus	1

Bei 54 Patienten wurde die Operation aufgrund einer malignen Operationsindikation durchgeführt. Bei 50 Patienten war die Indikation ein kolorektales Karzinom, und bei vier Patienten andere maligne Erkrankungen (malignes Melanom, Low-grade muzinöse Neoplasie der Appendix (LAMN), Leiomyosarkom und Liposarkom, siehe *Tabelle 3*) [1].

Die Patienten mit Malignom wurden abhängig vom vorliegenden Tumorstadium eingeteilt. Die 50 Patienten mit kolorektalem Karzinom wurden in die UICC-Stadien I – IV eingeordnet. 12 Patienten befanden sich in UICC-Stadium I, sechs in UICC-Stadium II, 19 in UICC-Stadium III, und 12 in UICC-Stadium IV. Ein Patient hatte ein Carcinoma in situ, welches entsprechend der *S3-Leitlinie „Kolonkarzinom“ Stand Januar 2019* [332] in UICC-Stadium 0 eingeordnet wurde. Die drei Patienten, welche an der LAMN, dem Leiomyosarkom und dem Liposarkom litten, wurden ebenfalls in UICC-Stadium IV eingeteilt. [49] Der Patient, welcher aufgrund der Darmmetastase eines Malignen Melanoms eine operative Darmanastomose erhielt, wurde gemäß *AJCC (American Joint Commission on Cancer)* [333] in AJCC-Stadium IV eingeteilt (*siehe Tabelle 3*) [1].

Tabelle 3 – Maligne Operationsindikationen der Studienpatienten [1]

	Patientenanzahl [n]
<i>Gesamt</i>	90
Maligne Operationsindikation	54
Kolorektales Karzinom	50
Malignes Melanom	1
LAMN	1
Leiomyosarkom	1
Liposarkom	1
<u>UICC-Stadien:</u>	
UICC 0	1
UICC I	12
UICCC II	6
UICC III	19
UICC/ AJCC IV	16

2.6.5 Anastomosentechnik

Bei den 90 angelegte Anastomosen konnten acht verschiedene Anastomosentechniken unterschieden werden (siehe *Tabelle 4*).

Insgesamt wurde bei 78 eingeschlossenen Studienpatienten eine kolorektale Anastomose angelegt, welche sich weiter untergliederten in Descendo-Rektostomie, Ascendo-Rektostomie und Rekto-Rektostomie. Bei 11 eingeschlossenen Studienpatienten wurde eine ileoanale oder ileorektale Anastomose angelegt. Bei einem eingeschlossenen Studienpatienten wurde eine koloanale Anastomose angelegt (*siehe Tabelle 4*) [1].

Tabelle 4 - Anastomosentechniken [1]

	Patientenanzahl [n]
<i>Gesamt</i>	90
Kolorektale Anastomosen	78
Descendo-Rektostomie	73
Ascendo-Rektostomie	4
Rekto-Rektostomie	1
Ileoanale/ Ileorektale Anastomosen	11
Ileoanale Anastomose	9
Ileo-Rektostomie	2
Koloanale Anastomose	1

Bei 53 Patienten wurde eine Seit-zu-End-Anastomose, bei einem Patienten eine Seit-zu-Seit-Anastomose, bei 21 Patienten eine End-zu-End-Anastomose, bei sechs Patienten eine End-zu-seit-Anastomose, und bei neun Patienten ein J-Pouch angelegt (siehe Tabelle 5) [1].

Tabelle 5 – Anastomosenrekonstruktionen [1]

	Patientenanzahl [n]
<i>Gesamt</i>	90
Seit-zu-End	53
Seit-zu-Seit	1
End-zu-End	21
End-zu-Seit	6
J-Pouch	9

2.6.6 ASA-Klassifikation

Die 90 eingeschlossenen Studienpatienten wurden präoperativ durch die Anästhesie der Universitätsklinik Tübingen entsprechend der ASA-Klassifikationen I bis VI eingestuft.

Insgesamt drei Patienten wurden in ASA-Klasse I, 61 Patienten in ASA-Klasse II, 26 Patienten in ASA-Klasse III und kein Patient in ASA-Klasse IV/ V/ VI eingeteilt (siehe Tabelle 6) [1].

Tabelle 6 - ASA-Klassifikationen der eingeschlossenen Studienpatienten [1]

	Patientenanzahl [n]
<i>Gesamt</i>	90
ASA-Stadium I	3
ASA-Stadium II	61
ASA-Stadium III	26
ASA-Stadium IV	0
ASA-Stadium V	0
ASA-Stadium VI	0

2.6.7 Nebendiagnosen

Im Studienkollektiv litten 48 Studienpatienten an einer oder mehreren kardiovaskulären Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Z.n. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Extrasystolen/ Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen). 11 Studienpatienten litten an einer oder mehreren pulmonalen Vorerkrankungen (COPD, Asthma bronchiale). Zwei Studienpatienten litten an hepatischen Vorerkrankungen (Hepatitis B, Leberzirrhose). Sechs Studienpatienten litten an renalen Vorerkrankungen (akute/ chronische Niereninsuffizienz, Z.n. Nierenteilresektion). 15 Studienpatienten litten an einem Diabetes mellitus. Neun Studienpatienten nahmen regelmäßig immunsuppressive Medikamente ein. (siehe Tabelle 7) [1].

Tabelle 7 – Nebendiagnosen im Studienkollektiv [1]

	Patientenzahl [n]	Ja	Nein
<i>Gesamt</i>	90		
Kardiovaskuläre Erkrankung		48	42
Pulmonale Erkrankung		11	79
Hepatische Erkrankung		2	88
Renale Erkrankung		6	84
Diabetes mellitus		15	75
Immunsuppressive Medikamente		9	81

2.7 Erhebung Patientendaten

Die patienten- und operationsbezogenen Daten wurden vor der endoskopischen Untersuchung erhoben (*siehe Anhang, Abbildung 21*). Demographische, peri- und postoperative Daten wurden anhand von i.s.h. med[®] (Siemens Medical Solutions GSD GmbH, Berlin, Deutschland), SAP for Healthcare[®] (SAP SE, Walldorf, Deutschland) und MEONA (Meona GmbH, Freiburg, Deutschland) erhoben und handschriftlich im definierten *präinterventionellen Erhebungsbogen* (*siehe Abbildung 21*, sowie in Microsoft Excel[®] (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) Tabellen aufgeführt.

2.8 Statistische Auswertung

Zusammen mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen wurde ein zweistufiges Simon-Design zur Auswertung der Studie bestimmt. Die Nullhypothese wurde dabei als prädiktive Änderung des vorgesehenen Therapieregimes durch Diagnose einer nicht regelrecht heilenden Darmanastomose während der Anastomosenkontrolle am 5. – 8. postoperativen Tag mittels flexibler Endoskopie festgelegt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p = 0,05$ und die Power mit 0,8 bestimmt. Hieraus ergab sich eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von $p_0 = 0,1$ und $p_1 = 0,2$ und die Fallzahl $n = 90$. Nach $n_1 = 30$ untersuchten Patienten sollte eine Zwischenauswertung erfolgen, und eine Fortführung der Studie sollte bei $r_1 \geq 4$ Revisionen der Vorhersage erfolgen.

Gemäß des festgelegten Simon-Designs wurde nach Einschluss und Untersuchung von 30 der 90 geplanten kolorektalen Darmanastomosen eine Zwischenauswertung durchgeführt. Diese zeigte bei mehr als 14 untersuchten Darmanastomosen eine signifikante Änderung des geplanten Therapiemanagements, weswegen die Studie fortgeführt und die restlichen 60 Darmanastomosen in der zweiten Stufe untersucht wurden.

2.8.1 Statistische Verfahren

Die klinischen Risikofaktoren der Patienten zur Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz wurden deskriptiv mittels Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) in Tabellen und Diagrammen aufgeführt.

Zunächst wurden verschiedene Lage- und Streuungsmaße berechnet.

Als erstes wurde der arithmetische Mittelwert (= Durchschnittswert) nach folgender Formel bestimmt:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n a_k$$

Danach folgte zur Bestimmung der Streubreite die Bestimmung der Standardabweichung nach Formel:

$$\begin{aligned} \sigma &= \sqrt{\text{VAR}} = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2 \cdot p_i} = \\ &= \sqrt{(x_1 - \mu)^2 \cdot p_1 + (x_2 - \mu)^2 \cdot p_2 + \dots + (x_n - \mu)^2 \cdot p_n} \end{aligned}$$

Dann erfolgte die Bestimmung des Medians (Zentralwert) mittels der Formel

$$\tilde{x} = \frac{1}{2}(x_{\frac{n}{2}} + x_{\frac{n}{2}+1})$$

bei gerader, und mittels der Formel

$$\tilde{x} = x_{\frac{n+1}{2}}$$

bei ungerader Anzahl an Faktoren.

Es folgte die Auflistungen von Maximum und Minimum, sowie die Einteilung in Quartile und Quantile mittels der Formel

$$x_p = \begin{cases} \frac{1}{2}(x_{(np)} + x_{(np+1)}) & \text{falls } n \cdot p \text{ ganzzahlig} \\ x_{(\lfloor np \rfloor + 1)} & \text{falls } n \cdot p \text{ nicht ganzzahlig} \end{cases}$$

Die weitere statistische Analyse erfolgte mittels SPSS® (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Zur Berechnung des Signifikanzniveaus wurde bei metrischen Daten der t-Test verwendet. Dieser ist ein Hypothesentest, bei welchem anhand des Mittelwerts einer (Einstichproben-t-Test) oder zweier (Zweistichproben-t-Test) Stichproben überprüft wird, ob sich der Mittelwert der einen Stichprobe von einem Sollwert unterscheidet bzw. wie sich die Mittelwerte zweier Stichproben zueinander verhalten. Berechnet wird er nach der Formel:

$$T = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$

Waren die Voraussetzungen für den t-Test nicht erfüllt (z.B. keine normalverteilten Daten), wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Dieser berechnet, ob sich die zentralen Tendenzen von zwei unabhängigen Stichproben unterscheiden. Hierbei beruht der Test auf einer Rangierung der Daten, daher müssen diese nach Gruppen sortiert und in eine aufsteigende Rangierung eingeordnet werden. Es werden dann für die Gruppen Rangsummen gebildet und nach Formel

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

die Teststatistik U berechnet.

Hierbei gilt:

n_1 = Stichprobengröße der Gruppe mit der größeren Rangsumme

n_2 = Stichprobengröße der Gruppe mit der kleineren Rangsumme

R_1 = größere der beiden Rangsummen.

Anschließend wurde die Signifikanz nach folgender Formel geprüft:

$$z = \frac{U - \mu_U}{\sigma_U} = \frac{U - \frac{n_1 \cdot n_2}{2}}{\sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}}$$

Hierbei gilt:

μ_U = Mittelwert der U-Verteilung (U-Wert, ohne Unterschied zwischen den Gruppen)

σ_U = Standardfehler des U-Wertes

n_1 = Stichprobengröße der Gruppe mit der größeren Rangsumme

n_2 = Stichprobengröße der Gruppe mit der kleineren Rangsumme

Schließlich erfolgte die Berechnung der Effektstärke nach Formel:

$$r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$$

Bei nominalen und ordinalen Daten wurde zum einen der Chi²-Test angewendet.

Dieser stellt einen Hypothesentest dar, welcher beobachtete und erwartete Häufigkeiten einer Stichprobe miteinander vergleicht. Dies geschieht nach der Formel:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{beobachtete Häufigkeit} - \text{erwartete Häufigkeit})^2}{(\text{erwartete Häufigkeit})}$$

Zum anderen wurde bei geringen Stichprobenzahlen der exakte Test nach Fisher verwendet. Dieser prüft, ähnlich wie der Chi²-Test, die Unabhängigkeit zweier diskreter Merkmale. Dies geschieht nach Formel:

$$p(a) = \frac{(a+b)! (c+d)! (a+c)! (b+d)!}{N! a! b! c! d!}$$

3. Ergebnisse

3.1 Endoskopische Beurteilung der Anastomose

Von den 90 untersuchten Darmanastomosen wurden durch die Studienuntersuchung 59 als endoskopisch unauffällig klassifiziert (siehe *Abbildung 12, Tabelle 8*) [1].

20 Darmanastomosen waren auffällig, aber nicht insuffizient.

Hierbei zeigten sich bei 15 Anastomosen vermehrte Fibrinbeläge (siehe *Abbildung 13, Tabelle 8*). Vier Anastomosen zeigten ein Hämatom bzw. Blutauflagerungen, welche nicht mobilisierbar waren (siehe *Abbildung 14, Tabelle 8*). Eine Darmanastomose zeigte ein ischämisches Areal (siehe *Abbildung 15, Tabelle 8*). Keine Darmanastomose zeigte sichtbares Klammernahtmaterial (siehe *Tabelle 8*) [1].

Bei 11 Darmanastomosen konnte endoskopisch eine Insuffizienz nachgewiesen werden.

Bei sieben Anastomosen lagen Anastomosendefekte < 10mm vor (siehe *Abbildung 16, Tabelle 8*). Bei vier Anastomosen lagen Anastomosendefekte > 10 mm vor (siehe *Abbildung 17, Tabelle 8*). [1]

Tabelle 8 – Endoskopische Klassifikation der Anastomose [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]
Typ 0: Unauffällige Anastomose (<i>Abb. 12</i>)	59 (65,6)
Typ 1: Auffällige Anastomose	20 (22,2)
Typ 1a: Fibrinbeläge (<i>Abb. 13</i>)	15 (16,7)
Typ 1b: Hämatom (<i>Abb. 14</i>)	4 (4,4)
Typ 1c: Ischämisches Areal (<i>Abb. 15</i>)	1 (1,1)
Typ 1d: Sichtbares Klammernahtmaterial	0 (0)
Typ 2: Insuffiziente Anastomose	11 (12,2)
Typ 2a: Anastomosendefekt < 10mm (<i>Abb. 16</i>)	7 (7,8)
Typ 2b: Anastomosendefekt > 10mm (<i>Abb. 17</i>)	4 (4,4)

Bei 17 der 20 als auffällig, aber nicht insuffizient beschriebenen Darmanastomosen konnte eine konservative Änderung des Therapieprocedures erfolgen, welches die weitere stationäre Überwachung, antibiotische Therapie und/ oder Laborkontrollen beinhaltet. Eine weitere endoskopischen Untersuchung musste nicht durchgeführt werden [1].

Bei drei der 20 Patienten erfolgte eine erneute Endoskopie. Zwei dieser erneut endoskopisch untersuchten Patienten zeigten keine Auffälligkeiten an den Anastomosen, sodass keine Therapie eingeleitet werden musste. Bei einem dieser Patienten wurde bei weiterhin auffälliger Anastomose eine endoskopische Vakuumtherapie durchgeführt. Bei diesem Patienten wurde im weiteren Verlauf aufgrund einer inkarzerierten parastomalen Hernie eine explorative Laparotomie durchgeführt; hier konnte intraoperativ eine Anastomoseninsuffizienz ausgeschlossen werden. Die endoskopische Vakuumtherapie konnte bei im Verlauf unauffälligem endoskopischen Befund beendet werden.

Bei allen Patienten erfolgten ebenfalls klinische und laborchemische Verlaufskontrollen [1].

Zwei der 11 Patienten mit einer Insuffizienz erhielten ein konservatives Therapieprocedere mit engmaschiger klinischer und laborchemischer Überwachung und antibiotischer Therapie. Im weiteren stationären Verlauf konnten diese bei normwertigen laborchemischen Entzündungsparametern entlassen werden [1].

Vier der 11 Patienten wurden mittels endoskopischer Vakuumtherapie therapiert; hierunter zeigte sich im Verlauf eine Ausheilung der Anastomosen, sodass die endoskopische Therapie beendet werden konnte [1].

Fünf der als insuffizient gewerteten Darmanastomosen erhielten eine operative Revision. Hiervon erhielten zwei Patienten ein endständiges Stoma im Rahmen eines Hartmann-Prozederes. Bei zwei Patienten wurden Stomata (ein Transversostoma und ein Ileostoma) angelegt, und bei einem Patienten wurde eine neue Darmanastomose angelegt. [1]

Insgesamt wurde das therapeutische Procedere bei 31 Patienten (34,4 %) verändert. Bei 20 Patienten mit als auffällig und 11 Patienten mit als insuffizient klassifizierter Anastomose wurde das zuvor geplante Therapiekonzept aufgrund der Ergebnisse der flexiblen Koloskopie geändert. Diese Ergebnisse zeigten sich statistisch signifikant (31 Patienten vs. 14 Patienten, 95 % CI 0,25 – 0,45; im Binominaltest $p < 0,0001$). Hierdurch wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Therapieprocedures der Patienten mit einer endoskopisch nachgewiesenen Anastomoseninsuffizienz belegt. [1]

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Geschlecht

Unter den 90 untersuchten Studienteilnehmern waren 48 Männer und 41 Frauen. Bei 48 männlichen Studienteilnehmern wurden 42 suffiziente Anastomosen beschrieben (31 unauffällige Anastomosen, 11 auffällige Anastomosen). Sechs männlichen Studienpatienten wiesen eine insuffiziente Anastomose auf.

Bei den 42 weiblichen Studienpatientinnen wurden 37 suffiziente Anastomosen beschrieben (28 unauffällige Anastomosen, neun auffällige Anastomose). Fünf Studienpatientinnen wiesen eine insuffiziente Anastomose auf.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test zwischen Geschlecht und Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einer suffizienten oder insuffizienten Anastomose ($p = 0,931$) (siehe Tabelle 9) [1].

Tabelle 9 - Geschlecht als Risikofaktor [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Männlich [n; (%)]	Weiblich [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	48	42
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	31 (64,6)	28 (66,7)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	11 (22,9)	9 (21,4)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	42 (87,5)	37 (88,1)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	6 (12,5)	5 (11,9)
Odds Ratio		1 (Ref)	1,06
95 %-Konfidenz-Intervall			0,3 – 3,75
p-Wert ^y	0,931		

^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen

3.2.2 Alter

Das Durchschnittsalter im gesamten Studienkollektiv lag bei 58,07 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Studienpatienten mit suffizienten Anastomosen lag bei 58,94 Jahren (Studienpatienten mit unauffälligen Anastomosen 57,81 Jahre, Studienpatienten mit auffälliger Anastomose 62,25 Jahre). Das Durchschnittsalter der 11 Patienten mit insuffizienten Anastomosen lag bei 51,82 Jahren.

Die Daten der Altersverteilung der Studienpatienten war gemäß dem *Shapiro-Wilk-Test* normalverteilt ($p = 0,080$). Der Vergleich der Altersverteilung der Studienpatienten mit suffizienter oder insuffizienter Anastomose zeigte mittels *t-Test* keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,156$) (*siehe Tabelle 10*) [1].

Tabelle 10 – Alter als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Mittelwert [in Jahren]	Minimum [in Jahren]	Maximum [in Jahren]	Standard- abweichung [SD]
<i>Gesamt</i>	58,07	18	92	21
Unauffällige Anastomosen	57,81	18	92	16,3
Auffällige Anastomosen	62,25	42	78	9,8
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	58,94	18	92	15,0
Insuffiziente Anastomosen	51,82	19	92	18,8
p-Wert ^y 0,156				
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen				

3.2.3 BMI-Wert

Der durchschnittliche BMI-Wert im gesamten Studienkollektiv lag bei 27,1 kg/m². Der durchschnittliche BMI-Wert der Studienpatienten mit suffizienter Anastomose lag bei 26,5 kg/m² (Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose 26,4 kg/m²,

Studienpatienten mit auffälliger Anastomose 26,8 kg/m²). Der durchschnittliche BMI-Wert der 11 Patienten mit insuffizienter Anastomose lag bei 30,7 kg/m² [1].

Die Daten der durchschnittlichen BMI-Werte der Studienpatienten waren gemäß dem *Kolmogorov-Smirnov-Test* normalverteilt ($p = 0,095$). Es zeigte sich im Vergleich der durchschnittlichen BMI-Werte der Studienpatienten mit suffizienter oder insuffizienter Anastomose mittels t-Test ein signifikanter Unterschied ($p = 0,008$) (*siehe Tabelle 11*) [1].

Tabelle 11 – BMI-Wert als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Mittelwert [kg/m ²]	Minimum [kg/m ²]	Maximum [kg/m ²]	Standard- abweichung [SD]
<i>Gesamt</i>	27,1	17	42	
Unauffällige Anastomosen	26,4	17	39	4,635
Auffällige Anastomosen	26,8	19	38	4,354
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	26,5	17	39	4,541
Insuffiziente Anastomosen	30,7	19	42	6,626
p-Wert ^y 0,008				
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen				

3.2.4 Nikotinabusus

Im Studienkollektiv der 90 Studienpatienten gaben 10 Patienten einen aktiven Nikotinabusus an, 80 Patienten verneinten einen aktiven Nikotinabusus.

Bei den 80 Studienpatienten ohne aktiven Nikotinabusus zeigten sich 73 suffiziente Anastomosen (54 Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, 19 Studienpatienten mit auffälliger Anastomose). Sieben Patienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

Bei den 10 Studienpatienten mit aktiven Nikotinabusus zeigten sich 6 suffiziente Anastomosen (5 Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, ein Patient mit

auffälliger Anastomose). Vier Studienpatienten wiesen eine insuffiziente Anastomose auf.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf aktiven Nikotinabusus und Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem aktiven Nikotinabusus und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,004$) (siehe Tabelle 12) [1].

Tabelle 12 - Nikotinabusus als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Kein Nikotinabusus [n; (%)]	Aktiver Nikotinabusus [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	80	10
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	54 (67,5)	5 (50)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	19 (23,8)	1 (10)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	73 (91,3)	6 (60)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	7 (8,8)	4 (40)
Odds Ratio		1 (Ref)	6,95
95 %-Konfidenz-Intervall			1,58 – 30,66
p-Wert ^y	0,004		

^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen

3.2.5 Alkoholabusus

Im Studienkollektiv der 90 untersuchten Studienpatienten verneinten 85 Studienpatienten regelmäßigen Alkoholkonsum. Fünf Studienpatienten gaben regelmäßigen Alkoholkonsum an (definiert als ≥ 3 Units/ Tag, 1 Unit = 10-12 g purer Alkohol/ Tag).

Von 85 Studienpatienten ohne regelmäßigen Alkoholkonsum wiesen 74 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose auf (55 Studienpatienten mit

unauffälliger Anastomose, 19 Studienpatienten mit auffälliger Anastomose). 11 Studienpatienten wiesen eine insuffiziente Anastomose auf.

Von fünf Studienpatienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum wiesen fünf Studienpatienten eine suffiziente Anastomose auf (vier Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, ein Studienpatient mit auffälliger Anastomose). Bei keinem Studienpatienten mit aktivem Alkoholabusus wurde eine insuffiziente Anastomose detektiert (*siehe Tabelle 13*) [1].

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf aktiven Alkoholabusus und Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem aktiven Alkoholabusus und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,391$) [1].

Tabelle 13 - Alkoholabusus als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Kein Alkoholabusus [n; (%)]	Regelmäßiger Alkoholabusus [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	85	5
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	55 (64,7)	4 (80)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	19 (22,4)	1 (20)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	74 (87,1)	5 (100)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	11 (12,9)	0
Odds Ratio		1 (Ref)	0,59
95 %-Konfidenz-Intervall			0,03 – 11,38
p-Wert ^y 0,391			
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen			

3.2.6 ASA-Klassifikation

Im gesamten Patientenkollektiv mit 90 eingeschlossenen Studienpatienten wurden drei Patienten präoperativ in ASA-Klasse I eingeteilt, 61 Patienten in ASA-Klasse II, 26 Patienten in ASA-Klasse III und kein Patient in ASA-Klasse IV/ V/ VI.

In ASA-Klasse I zeigten zwei Studienpatienten eine unauffällige Anastomose. Ein Studienpatient zeigte eine insuffiziente Anastomose.

In ASA-Klasse II zeigten 56 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose (43 Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, 13 Studienpatienten mit auffälliger Anastomose). Fünf Studienpatienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

In ASA-Klasse III zeigten 21 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose (14 Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, sieben Studienpatienten mit auffälliger Anastomose). Fünf Studienpatienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf die ASA-Klassifikation und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ASA-Klassifikation und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,187$) (siehe Tabelle 14) [1].

Tabelle 14 - ASA-Klassifikation als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	ASA I [n; (%)]	ASA II [n; (%)]	ASA III [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	3	61	26
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	2 (66,7)	43 (70,5)	14 (53,8)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	0	13 (21,3)	7 (26,9)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	2 (66,7)	56 (91,8)	21 (80,8)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	1 (33,3)	5 (8,2)	5 (19,2)
Odds Ratio		1 (Ref)	4,6	2,1
95 %-Konfidenz-Intervall			0,35 – 60,2	0,16 – 28,02
p-Wert ^y 0,187				
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen				

3.2.7 Benigne und maligne Operationsindikation

Im untersuchten Studienkollektiv der 90 untersuchten Studienpatienten fanden sich bei 54 Studienpatienten maligne Operationsindikationen und bei 36 Studienpatienten benigne Operationsindikationen, welche die Operation mit Anlage der später untersuchten Darmanastomose bedingten (*siehe Ausführung unter 2.5.4 - Operationsindikationen*).

Von 36 Studienpatienten mit benigner Operationsindikation zeigten 31 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose (26 mit unauffälliger Anastomose, fünf mit auffälliger Anastomose), fünf Studienpatienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

Von 54 Studienpatienten mit maligner Operationsindikation zeigten 48 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose (33 mit unauffälliger Anastomose, 15 mit auffälliger Anastomose), sechs Studienpatienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf eine maligne oder benigne Operationsindikation und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen malignen oder benignen Grunderkrankung und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,693$) (Tabelle 15) [1].

Tabelle 15 – Maligne oder benigne Operationsindikation (OP-Indikation) als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Maligne OP- Indikation [n; (%)]	Benigne OP- Indikation [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	54	36
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	33 (61,1)	26 (72,2)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	15 (27,8)	5 (13,9)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	48 (88,9)	31 (86,1)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	6 (11,1)	5 (13,9)
Odds Ratio		1 (Ref)	0,78
95 %-Konfidenz-Intervall			0,22 – 2,76
<hr/>			
p-Wert ^y 0,693			
<hr/>			
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen			
<hr/>			

3.2.8 UICC-/ AJCC-Stadien

Im Studienkollektiv wiesen 54 Studienpatienten maligne Operationsindikationen auf, welche in UICC-/ AJCC-Stadien eingeteilt wurden (siehe 2.5.4 – Operationsindikationen).

Der Studienpatient in UICC-Stadium 0 (Carzinoma in situ) zeigte eine unauffällige Anastomose.

In UICC-Stadium I wiesen 11 Studienpatienten suffiziente Anastomosen auf (fünf Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, sechs Studienpatienten mit auffälliger Anastomose), ein Studienpatient zeigte eine insuffiziente Anastomose.

In UICC-Stadium II wiesen sechs Studienpatienten eine suffiziente Anastomose auf (fünf Studienpatienten mit unauffälliger, ein Studienpatient mit auffälliger Anastomose), kein Studienpatient wies eine insuffiziente Anastomose auf.

In UICC-Stadium III wiesen 16 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose auf (11 Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, fünf Studienpatienten mit auffälliger Anastomose), drei Studienpatienten wiesen eine insuffiziente Anastomose auf.

In UICC-Stadium IV zeigten 14 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose (11 Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, drei Studienpatienten mit auffälliger Anastomose), zwei Studienpatienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf das UICC-/ AJCC-Stadium und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen UICC-/ AJCC-Stadium und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,927$) (*siehe Tabelle 16*) [1].

Tabelle 16 - UICC-Stadien als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patienten- anzahl [n; (%)]	UICC 0 [n; (%)]	UICC I [n; (%)]	UICC II [n; (%)]	UICC III [n; (%)]	UICC/ AJCC IV [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	1	12	6	19	16
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	1 (100)	5 (41,7)	5 (83,3)	11 (57,9)	11 (68,8)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	0	6 (50)	1 (16,7)	5 (26,3)	3 (18,8)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	1 (100)	11 (91,7)	6 (100)	16 (84,2)	14 (87,5)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	0	1 (8,3)	0	3 (15,8)	2 (12,5)
Odds Ratio		2,56	1 (Ref)	0,59	2,06	1,57
95 %-Konfidenz-Intervall		0,07 – 95,89		0,02 – 16,68	0,19 – 22,51	0,13 – 19,67
p-Wert^y 0,927						
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen						

3.2.9 Neoadjuvante Therapie

Im Studienkollektiv erhielten von den 54 Studienpatienten mit malignen Operationsindikation 22 Studienpatienten eine neoadjuvante Therapie bezüglich ihres Malignoms vor der Operation zur Anlage der Darmanastomose.

Zwei Studienpatienten erhielten eine neoadjuvante Radiotherapie (RT_x). Von diesen zwei Studienpatienten wiesen einer eine suffiziente Anastomose auf (eine auffällige Anastomose), ein Patient hatte eine insuffiziente Anastomose.

Neun Studienpatienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie (CT_x). Von diesen wiesen sieben Studienpatienten suffiziente Anastomosen auf (sechs Studienpatienten eine unauffällige Anastomose, ein Studienpatient eine auffällige Anastomose), zwei Studienpatienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

11 Studienpatienten erhielten präoperativ eine neoadjuvante kombinierte Radio-Chemotherapie (RCT_x). Hier wiesen neun Studienpatienten eine suffiziente

Anastomose (fünf Studienpatienten eine unauffällige, vier Studienpatienten eine auffällige Anastomose), und zwei Studienpatienten eine insuffiziente Anastomose auf.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie oder Radio-Chemotherapie) und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Durchführung einer neoadjuvanten Therapie und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,204$) (siehe Tabelle 17) [1].

Tabelle 17 – Neoadjuvante Therapie als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patienten -anzahl [n; (%)]	Keine Neoadj. Therapie [n; (%)]	Neoadj. Therapie insgesamt [n; (%)]	Neoadj. RTx [n; (%)]	Neoadj. CTx [n; (%)]	Neoadj. RCTx [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	68	22	2	9	11
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	48 (70,6)	11 (50)	0	6 (66,7)	5 (45,5)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	14 (20,6)	6 (27,3)	1 (50)	1 (11,1)	4 (36,4)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	62 (91,2)	17 (77,3)	1 (50)	7 (77,8)	9 (81,8)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	6 (8,8)	5 (22,7)	1 (50)	2 (22,2)	2 (18,2)
Odds Ratio		1 (Ref)	3,04	10,3	2,95	2,3
95 %-Konfidenz-Intervall			0,83 – 11,18	0,57 - 187	0,5 – 17,5	0,4 – 13,2
p-Wert ^y 0,204						
Neoadj. = neoadjuvant, RT _x = Radiotherapie, CT _x = Chemotherapie, RCT _x = Radio-Chemotherapie, ^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen						

3.2.10 Nebendiagnosen

Die Studienpatienten wiesen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verschiedene Nebendiagnosen auf (siehe *Kapitel 2.5.7, Tabelle 7*).

48 Studienpatienten hatten kardiovaskulären Vorerkrankungen, wobei 45 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose aufwiesen (32 unauffällige und 13 auffällige Anastomosen), 3 Studienpatienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,064$) (siehe *Tabelle 18*) [1].

Tabelle 18 – Kardiovaskuläre Vorerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patienten- anzahl [n; (%)]	Keine Kardiovaskulären Vorerkrankung [n; (%)]	Kardiovaskuläre Vorerkrankung [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	42	48
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	27 (64,3)	32 (66,7)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	7 (16,7)	13 (27,1)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	34 (81)	45 (83,9)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	8 (19)	3 (6,3)
Odds Ratio		1 (Ref)	3,5
95 %-Konfidenz-Intervall			0,87 – 14,31
p-Wert ^y 0,064			
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen			

11 Studienpatienten hatten pulmonale Vorerkrankungen, wobei sich bei neun Studienpatienten suffiziente Anastomosen zeigten (sieben unauffällige und zwei auffällige Anastomosen), bei zwei Studienpatienten zeigte sich eine insuffiziente Anastomose.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf pulmonale Vorerkrankungen und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen pulmonalen Vorerkrankungen und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,52$) (siehe Tabelle 19) [1].

Tabelle 19 – Pulmonale Vorerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Keine Pulmonalen Vorerkrankung [n; (%)]	Pulmonale Vorerkrankung [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	79	11
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	52 (65,8)	7 (63,6)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	18 (22,8)	2 (18,2)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	70 (88,6)	9 (81,8)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	9 (11,4)	2 (18,2)
Odds Ratio		1 (Ref)	1,73
95 %-Konfidenz-Intervall			0,32 – 9,3
p-Wert ^y 0,52			
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen			

Zwei Studienpatienten hatten eine hepatische Vorerkrankung, beide zeigten eine unauffällige Anastomose.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf hepatische Vorerkrankungen und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein

statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen hepatischen Vorerkrankungen und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,594$) (siehe Tabelle 20) [1].

Tabelle 20 - Hepatische Vorerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Keine Hepatische Vorerkrankung [n; (%)]	Hepatische Vorerkrankung [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	88	2
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	57 (64,8)	2 (100)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	20 (22,7)	0
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	77 (87,5)	2 (100)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	11 (12,5)	0
Odds Ratio		1 (Ref)	1,35
95 %-Konfidenz-Intervall			0,06 – 29,89
p-Wert ^y 0,594			
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen			

Sechs Studienpatienten hatten renale Vorerkrankungen, wobei vier Studienpatienten eine unauffällige Anastomose, und zwei Studienpatienten eine insuffiziente Anastomose aufwiesen [1].

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf renale Vorerkrankungen und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen renalen Vorerkrankungen und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,102$) (siehe Tabelle 21) [1].

Tabelle 21 - Renale Vorerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Keine renalen Vorerkrankung [n; (%)]	Renale Vorerkrankung [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	84	6
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	55 (65,5)	4 (66,7)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	20 (23,8)	0
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	75 (89,3)	4 (66,7)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	9 (10,7)	2 (33,3)
Odds Ratio		1 (Ref)	4,16
95 %-Konfidenz-Intervall			0,67 – 26,05
p-Wert ^y 0,102			
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen			

15 der 90 eingeschlossenen Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ 2, wobei 13 Patienten eine suffiziente Anastomose aufwiesen (9 unauffällige und 4 auffällige Anastomosen). Zwei Patienten hatten eine insuffiziente Anastomose.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf einen Diabetes mellitus und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,886$) (siehe Tabelle 22) [1].

Tabelle 22 – Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Kein Diabetes mellitus [n; (%)]	Diabetes mellitus [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	75	15
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	50 (66,7)	9 (60)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	16 (21,3)	4 (26,7)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	66 (88)	13 (86,7)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	9 (12)	2 (13,3)
Odds Ratio		1 (Ref)	1,13
95 %-Konfidenz-Intervall			0,22 – 5,84
p-Wert ^y 0,886			
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen			

3.2.11 Einnahme Immunsuppressive Medikamente

Im Studienkollektiv der 90 eingeschlossenen Studienpatienten nahmen neun Studienpatienten regelmäßig immunsuppressive Medikamente ein. Von diesen Studienpatienten wiesen sechs eine suffiziente Anastomose auf (vier unauffällige Anastomosen, zwei auffällige Anastomosen), bei drei Studienpatienten zeigte sich eine insuffiziente Anastomose.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf die Einnahme immunsuppressiver Medikamente und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme immunsuppressiver Medikamente und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,042$) (siehe Tabelle 23) [1].

Tabelle 23 – Einnahme Immunsuppressiva als Risikofaktor einer Anastomoseninsuffizienz [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Keine Immun- suppressiva [n; (%)]	Einnahme Immun- suppressiva [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	81	9
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	55 (67,9)	4 (44,4)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	18 (22,2)	2 (22,2)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	73 (91,1)	6 (66,6)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	8 (9,9)	3 (33,3)
Odds Ratio		1 (Ref)	4,56
95 %-Konfidenz-Intervall			0,95 – 21,85
p-Wert ^y 0,042			
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen			

3.2.12 Anastomosenform

Bei den 90 eingeschlossenen Studienpatienten wurden nach der Rektumresektion verschiedene Anastomosenformen rekonstruiert, welche in drei Untergruppen unterteilt wurden: kolorektale, ileoanale-/ rektale, und koloanale Anastomosen (*Kapitel 2.5.5, Anastomosentechnik*).

Es wurden bei 78 Studienpatienten kolorektale Anastomosen angelegt, wobei bei 68 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose vorlag (51 Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, 17 Studienpatienten mit auffälliger Anastomose). Bei 10 Studienpatienten wurde eine insuffiziente Anastomose detektiert.

Es wurden bei 11 Studienpatienten ileoanale oder ileorektale Anastomosen angelegt, wovon sich 10 Anastomosen suffizient präsentierten (sieben Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose, drei Studienpatienten mit

auffälliger Anastomose) und bei einem Studienpatienten eine insuffiziente Anastomose auffiel.

Bei einem Studienpatienten wurde eine koloanale Anastomose angelegt, welche sich unauffällig zeigte.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf die angelegte Anastomose und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anastomosenform und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,876$) (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24 – Anastomosenform als Risikofaktor [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	Kolorektale Anastomosen [n; (%)]	Ileoanale-/ -rektale Anastomosen [n; (%)]	Koloanale Anastomosen [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	78	11	1
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	51 (65,4)	7 (63,6)	1 (100)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	17 (21,8)	3 (27,3)	0
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	68 (87,2)	10 (90,9)	1 (100)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	10 (12,8)	1 (9,1)	0
<hr/>				
p-Wert ^y 0,876				
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen				

3.2.13 Anastomosenhöhe

Die Anastomosenhöhe wurde während der rektoskopischen Untersuchung als Abstand der unteren Anastomosengrenze zum Anus in Zentimetern definiert. Die Abstände wurden in drei Gruppen eingeteilt: > 10 cm ab ano, 5 – 10 cm ab ano, < 5 cm ab ano.

Bei 46 Studienpatienten wurde rektoskopisch eine Anastomose > 10 cm an ano gemessen, hiervon waren 41 Anastomosen suffizient (34 Studienpatienten mit

unauffälliger Anastomose, sieben Studienpatienten mit auffälliger Anastomose), fünf Studienpatienten zeigten eine insuffiziente Anastomose.

21 Studienpatienten wiesen eine Anastomose 5 – 10 cm ab ano auf, wovon bei 19 Studienpatienten eine suffiziente Anastomose beschrieben wurde (bei 13 Studienpatienten eine unauffällige Anastomose, bei sechs Studienpatienten eine auffällige Anastomose), bei zwei Studienpatienten fand sich eine insuffiziente Anastomose.

23 Studienpatienten zeigten eine Anastomose < 5 cm ab ano, hiervon zeigten sich 19 Anastomosen suffizient (12 unauffällige Anastomosen und sieben auffällige Anastomosen), bei vier Studienpatienten zeigte sich die Anastomose insuffizient.

Es wurde der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf die Anastomosenhöhe und das Vorliegen einer insuffizienten Anastomose durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anastomosenhöhe und einer insuffizienten Anastomose ($p = 0,672$) (siehe Tabelle 25) [1].

Tabelle 25 – Anastomosenform als Risikofaktor [1]

	Patientenanzahl [n; (%)]	< 10 cm ab ani [n; (%)]	10-5 cm ab ano [n; (%)]	< 5 cm ab ano [n; (%)]
<i>Gesamt</i>	90	46	21	23
Unauffällige Anastomosen	59 (65,6)	34 (73,9)	13 (61,9)	12 (52,9)
Auffällige Anastomosen	20 (22,2)	7 (15,2)	6 (28,6)	7 (30,4)
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	79 (87,8)	41 (89,1)	19 (90,5)	19 (82,6)
Insuffiziente Anastomosen	11 (12,2)	5 (10,9)	2 (9,5)	4 (17,4)
Odds Ratio		1 (Ref)	0,86	2
95 %-Konfidenz-Intervall			0,15 - 4,85	0,33 - 12,25

p-Wert^y 0,672

^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen

3.2.14 Prä- und intraoperative Risikofaktoren

Präoperativ wurde bei jedem der 90 eingeschlossenen Studienpatienten der Hämoglobinwert in g/dl und der Leukozytenwert in Zellen/ μ l laborchemisch bestimmt.

Der präoperative Mittelwert des Hämoglobins lag im gesamten Studienkollektiv bei 12,7 g/dl. Die Studienpatienten mit einer suffizienten Anastomose wiesen einen durchschnittlichen Hämoglobinwert von 12,6 g/dl auf (Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose 12,8 g/dl, Studienpatienten mit auffälliger Anastomose 12,1 g/dl), die Studienpatienten mit insuffizienter Anastomose wiesen einen präoperativen Hämoglobinwert von durchschnittlich 13,0 g/dl auf.

Die Daten der durchschnittlichen präoperativen Hämoglobinwerte der Studienpatienten waren gemäß dem *Kolmogorov-Smirnov-Test* normalverteilt ($p = 0,200$). Es zeigte sich im Vergleich der durchschnittlichen präoperativen Hämoglobinwerte der Studienpatienten mit suffizienter oder insuffizienter Anastomose kein signifikanter Unterschied ($p = 0,527$) (*Tabelle 27*) [1].

Der präoperative Mittelwert der Leukozytenanzahl lag im gesamten Studienkollektiv bei 7810 Zellen/ μ l. Der präoperative Mittelwert der Leukozytenanzahlen der Studienpatienten mit suffizienter Anastomose lag bei 7950 Zellen/ μ l (Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose 8230 Zellen/ μ l, Studienpatienten mit auffälliger Anastomose bei 7120 Zellen/ μ l), und bei Studienpatienten mit insuffizienter Anastomose bei 6830 Zellen/ μ l.

Die Daten der durchschnittlichen präoperativen Leukozytenwerte der Studienpatienten waren gemäß dem *Kolmogorov-Smirnov-Test* nicht normalverteilt ($p = 0,007$). Mittels Berechnung des Mann-Whitney-U-Tests wurde überprüft, ob im Vergleich der durchschnittlichen präoperativen Leukozytenwerte der Studienpatienten mit suffizienter oder insuffizienter Anastomose ein signifikanter Unterschied festzustellen ist. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,276$) (*Tabelle 27*) [1].

Es wurden verschiedene operative Faktoren bestimmt, welche auf die intraoperative Anlage der Rektumanastomose Einfluss nehmen können (*siehe Tabelle 26 und 27*).

Die operativen Faktoren wurden hinsichtlich eines signifikanten statistischen Zusammenhangs mit dem Auftreten einer insuffizienten Anastomose überprüft. Hierfür wurden der t-Test bei normalverteilten metrischen Daten (präoperativer Hämoglobinwert), der Chi-Quadrat-Test bei nominalen oder ordinalen Daten (Notfalleingriff, angewendetes OP-Verfahren, intraoperative Erweiterung des Eingriffes, Höhe der operativ angelegten Anastomose, intraoperative Transfusionsgabe, intraoperativ angelegtes Stoma) oder, bei nicht normalverteilten metrischen Daten, der Mann-Whitney-U-Test (präoperativer Leukozytenwert, Operationsdauer, Intraoperative Volumengabe, intraoperativer Blutverlust) angewendet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen operativen Risikofaktoren und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz in der Studie (*Tabelle 26 und 27*) [1].

Tabelle 26 – Prä- und intraoperative Faktoren als Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Gesamt [n; (%)]	Unauffällig [n; (%)]	Auffällig [n; (%)]	Suffizient ^x [n; (%)]	Insuffizient [n; (%)]	Odds Ratio	95 %-CI
Notfalleingriff							
Nein	83	55 (66,2)	17 (20,5)	72 (86,7)	11 (13,3)	1 (Ref)	
Ja	7	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)	0	2,38	0,13-44,5
							p-Wert ^y 0,304
Operationsverfahren							
Laparoskopisch	39	30 (76,9)	6 (15,4)	36 (92,3)	3 (7,7)	1 (Ref)	
Laparotomie	28	20 (71,4)	5 (17,9)	25 (89,3)	3 (10,7)	1,44	0,27 -7,72 0,72 -
Roboterassistiert	23	9 (39,1)	9 (39,1)	18 (78,2)	5 (21,8)	3,33	15,54
							p-Wert ^y 0,253
Erweiterung des operative Eingriffes							
Nein	79	50 (63,3)	20 (25,3)	70 (88,6)	9 (11,4)	1 (Ref)	
Ja	11	9 (81,8)	0 (0)	9 (81,8)	2 (18,2)	1,73	0,33 -9,3
							p-Wert ^y 0,52
Intraoperative Transfusionsgabe							
Nein	85	55 (64,7)	19 (22,4)	74 (87,1)	11 (12,9)	1 (Ref)	
Ja	5	4 (80)	1 (20)	5 (100)	0	1,7	0,09 -32,8
							p-Wert ^y 0,391
Intraoperative Stomaanlage							
Nein	52	41 (78,9)	6 (11,5)	47 (90,4)	5 (9,6)	1 (Ref)	
Ja	38	18 (47,4)	14 (36,8)	32 (84,2)	6 (15,8)	1,8	0,49 -6,27
							p-Wert ^y 0,286

Unauffällig= unauffällige Darmanastomose, **Auffällig** = auffällige Darmanastomose
Suffizient^x = Unauffällige und auffällige Anastomosen, **Insuffizient** = insuffiziente Darmanastomose, **IQR** = Interquartilsabstand, **SD** = Standardabweichung, ^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen

Tabelle 27– Prä- und intraoperative Faktoren als Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Gesamt [n; (%)]	Mittelwert	Minimum	Maximum	IQR/ SD
<u>Präoperativer Hämoglobinwert [g/dl]</u>					
<u>Insgesamt</u>	90	12,7	7,5	17,6	2,1
Unauffällig	59	12,8	7,5	17,6	2,1
Auffällig	20	12,1	8,4	15,3	1,9
Suffizient*	79	12,6	7,5	17,6	2
Insuffizient	11	13,0	8,3	15,7	2,6
					p-Wert ^y 0,527
<u>Präoperativer Leukozytenwert [Zellen/µl]</u>					
<u>Insgesamt</u>	90	7810	1920	21000	3250
Unauffällig	59	8230	2570	21000	3370
Auffällig	20	7120	1920	15890	3400
Suffizient*	79	7950	1920	21000	3390
Insuffizient	11	6830	4310	9570	1800
					p-Wert ^y 0,276
<u>Operationsdauer [Minuten]</u>					
<u>Insgesamt</u>	90	218	70	511	88
Unauffällig	59	218	70	511	76
Auffällig	20	200	84	284	50
Suffizient*	79	214	70	511	87
Insuffizient	11	245	120	419	94
					p-Wert ^y 0,368
<u>Intraoperative Volumengabe [ml]</u>					
<u>Insgesamt</u>	90	3250	20	12980	2520
Unauffällig	59	3082	20	11300	2100
Auffällig	20	3146	546	9800	2500
Suffizient*	79	3100	0	11300	2400
Insuffizient	11	4500	1000	13000	3500
					p-Wert ^y 0,220
<u>Intraoperativer Blutverlust [ml]</u>					
<u>Insgesamt</u>	90	199	0	2310	363
Unauffällig	59	192	0	2310	370
Auffällig	20	227	0	1150	370
Suffizient*	79	200	0	2310	365
Insuffizient	11	180	0	1200	360
					p-Wert ^y 0,782

Unauffällig= unauffällige Darmanastomose, **Auffällig** = auffällige Darmanastomose
Suffizient* = Unauffällige und auffällige Anastomosen, **Insuffizient** = insuffiziente Darmanastomose, **IQR** = Interquartilsabstand, **SD** = Standardabweichung, ^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen

3.2.15 Präinterventionelle Faktoren

Im gesamten Studienkollektiv lag der durchschnittliche präinterventionelle CRP-Wert der 90 Studienpatienten vor der Studienuntersuchung bei 6,6 mg/dl. Die 59 Studienpatienten mit einer als suffizient bewerteten Anastomose zeigten durchschnittlich einen CRP-Wert von 6,3 mg/dl (Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose 5,9 mg/dl, Studienpatienten mit auffälliger Anastomose

7,2 mg/dl), die 11 Studienpatienten mit einer als insuffizient bewerteten Anastomose zeigten einen durchschnittlichen CRP-Wert von 9 mg/dl.

Die Daten der durchschnittlichen präinterventionellen CRP-Werte der Studienpatienten waren gemäß dem *Kolmogorov-Smirnov-Test* nicht normalverteilt ($p = 0,000$). Mittels Berechnung des *Mann-Whitney-U-Tests* wurde überprüft, ob im Vergleich der durchschnittlichen präinterventionellen CRP-Werte der Studienpatienten mit suffizienter oder insuffizienter Anastomose ein signifikanter Unterschied festzustellen ist. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$) (siehe *Tabelle 28, Abbildung 18*) [1].

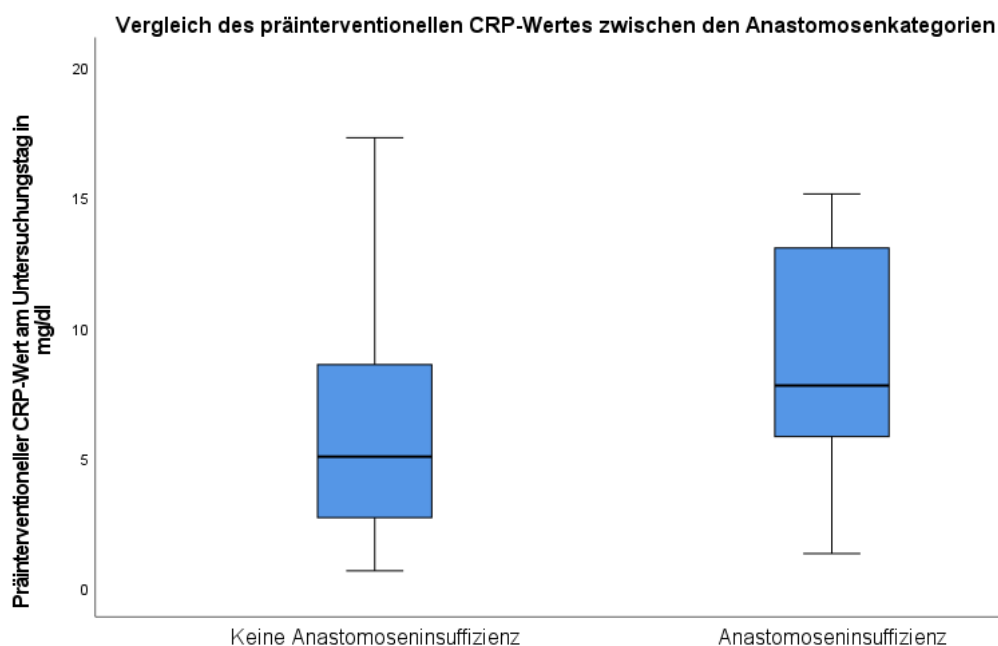


Abbildung 18 – Boxplot der durchschnittlichen CRP-Werte der Studienpatienten mit endoskopisch suffizienten und insuffizienten Anastomosen [1]

Tabelle 28 - Präinterventioneller CRP-Wert als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]

	Mittelwert [mg/dl]	Minimum [mg/dl]	Maximum [mg/dl]	Standard- abweichung [SD]
<i>Gesamt</i>	6,6	0,65	17,27	4,6
Unauffällige Anastomosen	5,9	1,10	17,27	3,9
Auffällige Anastomosen	7,2	0,65	17,18	5,7
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	6,3	0,65	17,3	4,5
Insuffiziente Anastomosen	9,0	1,31	15,11	4,6
<hr/>				
p-Wert ^y 0,05				
<hr/>				
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen				

3.2.16 Krankenhausverweildauer

Der Mittelwert der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer im gesamten Studienkollektiv lag bei 13,5 Tagen.

Die Krankenhausverweildauer der 79 Studienpatienten mit einer suffizienten Anastomose lag durchschnittlich bei 11,8 Tagen (bei unauffälliger Anastomose 10,8 Tage, bei auffälliger Darmanastomose 14,3 Tage), bei den 11 Studienpatienten mit insuffizienter Darmanastomose lag die Krankenhausverweildauer im Mittelwert bei 26,1 Tagen.

Die Daten der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer der Studienpatienten im Median war gemäß dem *Kolmogorov-Smirnov-Test* nicht normalverteilt ($p = < 0,001$). Mittels Berechnung des *Mann-Whitney-U-Tests* wurde überprüft, ob im Vergleich der Mediane der Krankenhausverweildauer der Studienpatienten mit suffizienter oder insuffizienter Anastomose ein signifikanter Unterschied festzustellen ist. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = < 0,001$) (*siehe Abbildung 19, Tabelle 29*) [1].

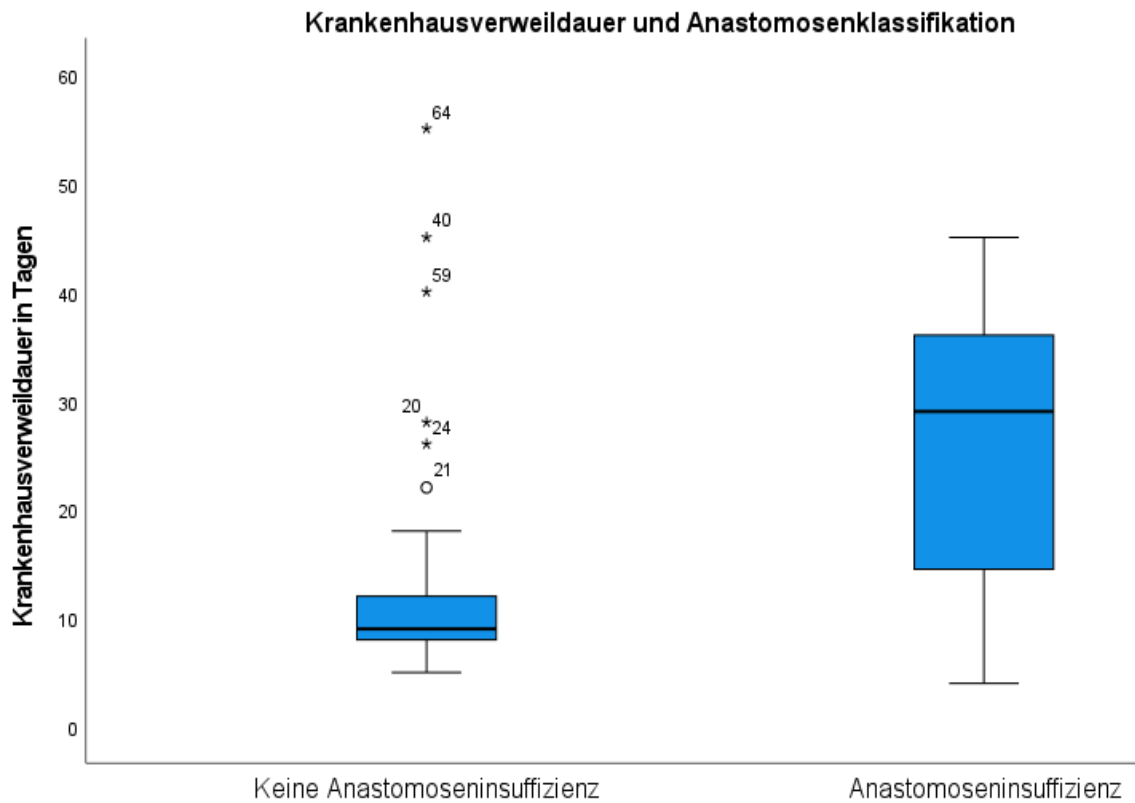


Abbildung 19 – Boxplot der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer der Studienpatienten mit endoskopisch suffizienten und insuffizienten Anastomosen [1]

Tabelle 29 – Krankenhausverweildauer der Studienpatienten [1]

	Mittelwert [Tage]	Minimum [Tage]	Maximum [Tage]	Standardab- weichung [SD]
<i>Gesamt</i>	13,5	4	55	10,3
Unauffällige Anastomosen	10,8	5	45	6,41
Auffällige Anastomosen	14,3	6	55	12,37
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	11,8	5	55	8,4
Insuffiziente Anastomosen	26,1	4	45	14
p-Wert ^y < 0,001				
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen				

3.2.17 Behandlungskosten

Die 79 Studienpatienten mit einer suffizienten Anastomose verursachten Behandlungskosten von 13130 € (Studienpatienten mit unauffälliger Anastomose 13130 €, Studienpatienten mit auffälliger Anastomose 15800 €). Die 11 Studienpatienten mit einer insuffizienten Anastomose verursachten Behandlungskosten von 26190 € .

Die Daten der Behandlungskosten der Studienpatienten (Median) waren gemäß dem *Kolmogorov-Smirnov-Test* nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Mittels Berechnung des *Mann-Whitney-U-Tests* wurde überprüft, ob im Vergleich der Mittelwerte der Behandlungskosten der Studienpatienten mit suffizienter oder insuffizienter Anastomose ein signifikanter Unterschied festzustellen ist. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,002$) (*siehe Abbildung 20, Tabelle 30*) [1].

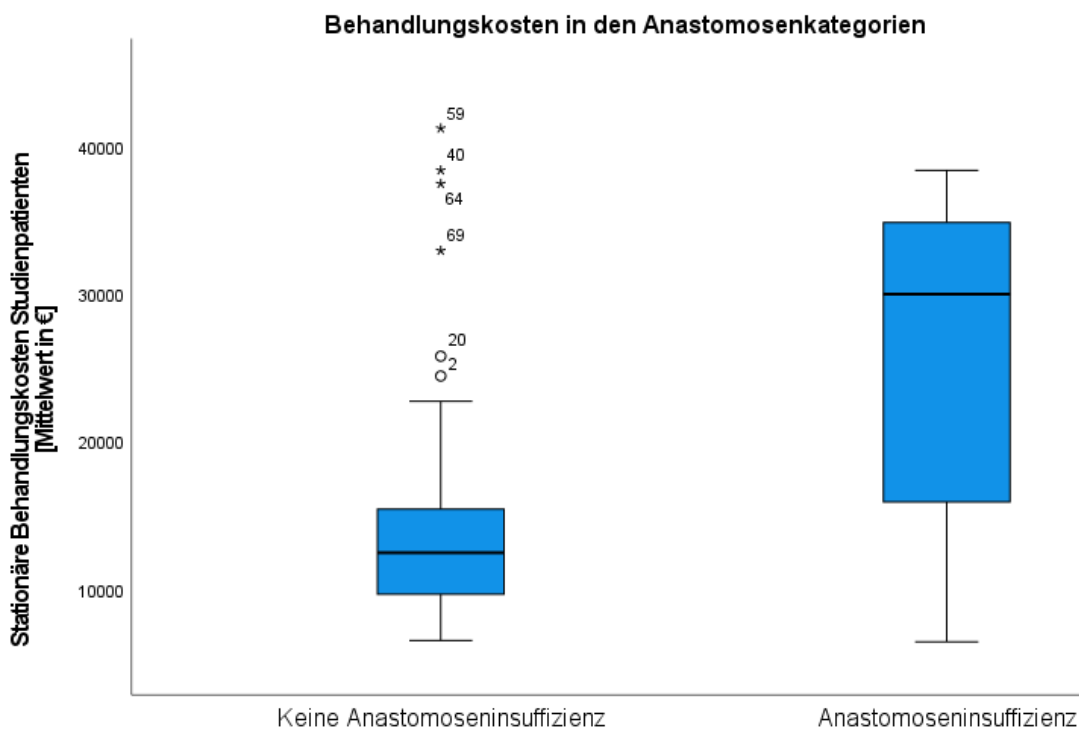


Abbildung 20 – Boxplot der durchschnittlichen Behandlungskosten der Studienpatienten mit endoskopisch suffizienten und insuffizienten Anastomosen [1]

Tabelle 30 – Behandlungskosten der Studienpatienten [1]

	Mittelwert [€]	Minimum [€]	Maximum [€]	Standard- abweichung [SD]
<i>Gesamt</i>	15300	6370	41150	8560
Unauffällige Anastomosen	13130	6450	38300	5862
Auffällige Anastomosen	15800	7040	41150	9281
Suffiziente Anastomosen (Unauffällige und auffällige Anastomosen)	13800	6450	41150	6922
Insuffiziente Anastomosen	26190	6370	38300	11413
p-Wert ^y 0,002				
^y = Vergleich suffiziente und insuffiziente Anastomosen				

4. Diskussion

4.1 Insuffizienz rektaler Anastomosen

Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen sind auch heutzutage trotz der Häufigkeit der Eingriffe weiterhin kein seltenes Problem. *Baum et. al.* untersuchten 2019 in einer bundesweiten Analyse die Komplikationshäufigkeit und Sterblichkeit nach viszeralchirurgischen Eingriffen in Deutschland. Hier zeigte sich, dass kolorektale Eingriffe insgesamt 18 % der im Untersuchungszeitraum durchgeführten Operationen darstellten und postoperativ das Risiko für Komplikationen mit 24,6 % und die Sterblichkeit von bis zu 7,5 % hoch war. Das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen wurde mit 6,6 % beschrieben. Bei diesen Patienten lag die Sterblichkeit (failure to rescue) bei 16,4 % [216]. Weltweit wird die Häufigkeit der Anastomoseninsuffizienz zwischen 1 – 29 % angegeben [210].

Die Anastomoseninsuffizienz insbesondere der kolorektalen Chirurgie stellt dementsprechend weiterhin ein großes und nicht selten auftretendes Risiko mit gravierenden Folgen dar.

Kulu et. al. beschrieben in einer Single-Center-Studie mit Einschluss von 570 Patienten nach Operationen bei Rektumkarzinom ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko ($p = 0,003$) und ein signifikant verringertes krankheitsfreies Überleben ($p = 0,011$) bei Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz [326]. Andere Studien bestätigten diese Ergebnisse [329, 330]. Zudem wurde ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv [327], und ein reduziertes Langzeitüberleben bei Anastomoseninsuffizienzen genannt [328]. Auch ein verschlechtertes funktionelles Outcome nach dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz wurde bereits beschrieben. *Ashburn et. al.* verglichen 864 Patienten mit und ohne Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nach Resektion eines Rektumkarzinoms bezüglich ihrer Symptome und Lebensqualität. Ein Jahr postoperativ zeigten die Patienten, welche eine Anastomoseninsuffizienz erlitten hatten, häufigere Stuhlgänge, eine schlechtere Stuhlkontinenzkontrolle, und eine schlechtere körperliche und geistige Verfassung [334]. *Marinatou et. al.* beschrieben ebenfalls eine verringerte Lebensqualität von Patienten nach

Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz [335]. Auch für das Auftreten des *low anterior resection syndrom (LARS)* wird eine postoperative Anastomoseninsuffizienz als Risikofaktor genannt [336]. Dieses geht ebenfalls mit einer verringerten Lebensqualität einher [169].

Problematisch zeigte sich in der Vergangenheit das Fehlen einer internationalen Definition der Anastomoseninsuffizienz. *Bruce et. al.* fanden 2001 in einer Übersichtsarbeit von 97 Studien insgesamt 56 verschiedene Definitionen der Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt, davon 29 Definitionen von Anastomoseninsuffizienzen im unteren Gastrointestinaltrakt [337]. *Rahbari et al.* konnten für „*The International Study Group of Rectal Cancer*“ (ISREC) eine Definition und die Einteilung der Anastomoseninsuffizienz abhängig von ihrer Therapiebedürftigkeit in die Stadien A bis C festlegen [215]. Der Vorschlag dieser Definition stieß auf Zustimmung. *Kulu et. al.* bewerteten 2013 diese Einteilung als nützlich und leicht anwendbar [338]. Auch *Frouws et. al.* bezeichneten diese Einteilung als nützlich und verwendete sie in anderen Studien [339].

Unklar erscheint die Frage, ab wann eine Anastomoseninsuffizienz mit welcher Methode therapiert werden muss. *Rahbari et. al.* ordneten eine Anastomose Typ A als nicht akut therapiebedürftig ein. Diesbezüglich zeigte eine Studie von *Hain et. al.*, dass eine asymptomatische Anastomoseninsuffizienz, welche konservativ behandelt wird, spontan ausheilen kann. Sie schlossen 110 Patienten in die Studie ein, hierbei kam es im Verlauf zu 82 Spontanheilungen. Von den anderen 28 konservativ behandelten Patienten entwickelten jedoch 25 Patienten einen chronischen Verlauf > sechs Monate nach der Rektumoperation [340].

Eine Studie von *Paliogiannis et. al.* beschrieb eine erfolgreiche konservative Therapie von Patienten mit kleineren Anastomoseninsuffizienzen. Die hiervon betroffenen Patienten entwickelten einige Tage später im klinischen Verlauf Symptome, welche milder ausgeprägt waren als bei Patienten mit einer großen Anastomoseninsuffizienz und begleitender generalisierter Peritonitis [341].

In einer Studie von *Borstlap et al.* bezüglich Anastomoseninsuffizienzen und der Entwicklung von Komplikationen nach tiefer anteriorer Rektumresektion bei Patienten mit Rektumkarzinom zeigte sich, dass bei den untersuchten Patienten

ein nicht unerheblicher Anteil mit Anastomoseninsuffizienz eine chronische präsakrale Abszessformation entwickelte. Diese trat häufiger bei Patienten mit spät detektierter Anastomoseninsuffizienz auf (39,5 % vs. 65,6 %) und kann den Autoren zufolge weitere infektiöse Probleme wie Fibrose, Osteomyelitis oder nekrotisierende Fasziiitis auslösen. Um dies zu verhindern, werden betroffene Patienten häufig mehrfache operativ revidiert, was wiederum die daraus resultierenden Behandlungskosten erhöht [220]. Es kann also angenommen werden, dass die unerkannte Anastomoseninsuffizienz, auch asymptomatisch, zu schwerwiegenden klinischen Komplikationen führen kann. In der vorliegenden Studie wurden zwei Patienten mit einer endoskopisch nachgewiesenen Anastomoseninsuffizienz erfolgreich mittels engmaschiger Überwachung und Antibiotikatherapie therapiert. Dies zeigt, dass ein konservatives Therapieregime bei bekannten Anastomoseninsuffizienzen ausreichen kann. Insgesamt ist jedoch die Diagnostik der insuffizienten Anastomosen essentiell, um frühzeitig eine Verschlechterung der Insuffizienz feststellen und eine adäquate Therapie einleiten zu können.

4.2 Frühe und späte Anastomoseninsuffizienz

Eine zeitliche Einteilung der Anastomoseninsuffizienz ist schwierig und unterscheidet sich in der Literatur zum Teil erheblich. Viele Studien beschäftigten sich in der Vergangenheit mit dem zeitlichen Verlauf der Anastomoseninsuffizienz und den jeweilig auftretenden Symptomen. Eine Einteilung in eine frühe und späte Anastomoseninsuffizienz erscheint sinnvoll, wobei einige Autoren die Grenze am Entlassungstag aus dem Krankenhaus, andere wiederum am 30. postoperativen Tag festlegen.

Die frühe Anastomoseninsuffizienz wird meistens noch im Kontext des stationären Aufenthaltes genannt. *Li et. al.* beschrieben in einer Studie mit 101 Patienten mit kolorektalen Anastomoseninsuffizienzen die sehr frühe Anastomoseninsuffizienz, welche den Autoren zufolge vor oder während des fünften postoperativen Tages auftritt. Diese Form der Anastomoseninsuffizienz sei klinisch mit dem Vorhandensein eines Peritonismus verbunden und führe häufiger zu einer Re-Laparotomie [342].

Sparreboom et. al. empfehlen, basierend auf einer Kohortenstudie mit über 36.000 eingeschlossenen Patienten, eine Einteilung in eine frühe Anastomoseninsuffizienz bis zum sechsten postoperativen Tag, und eine späte Anastomoseninsuffizienz ab dem sechsten postoperativen Tag, wobei der zeitliche Übergang als fließend angegeben wurde [218]. Dies ist mit den bekannten zeitlichen Abläufen der Wundheilung (siehe *Kapitel 1.8 Wundheilung*) vereinbar. Hier wird die Produktion des die Anastomose festigenden Kollagens ab dem siebten postoperativen Tag beschrieben. Zuvor gilt die Anastomose pathophysiologisch als besonders insuffizienzgefährdet [120].

Laut einer Übersichtsarbeit von *Tsai et. al.* wird die Diagnose der Anastomoseninsuffizienz am häufigsten in den ersten zwei Wochen postoperativ gestellt, der Gipfel liegt zwischen dem 7. und 12. postoperativen Tag [280]. Die mittlere Dauer bis zur Diagnostik einer Anastomoseninsuffizienz lag bei einer Studie von *Gessler et. al.* bei 8,8 Tagen [343].

In Zusammenschau dieser Studien wurde der Zeitpunkt der endoskopischen Untersuchung in der vorliegenden Studie zwischen dem fünften und achten postoperativen Tag gewählt, da hier das Vorliegen einer pathologischen Anastomose auch bei klinisch unauffälligen Patienten vorliegen kann, eine frühzeitige Änderung des Therapieregimes jedoch möglich ist. Zudem befinden sich die Patienten hier in der Regel vor der Entlassung, sodass bei auffälligen oder insuffizienten Anastomosen eine therapeutische Konsequenz erfolgen kann.

Floodeen et. al. stellten in einer Untersuchung von 45 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion die These von verschiedenen Entitäten der frühen und späten Anastomoseninsuffizienz auf. Hier wurden 27 Anastomoseninsuffizienzen noch während des stationären Aufenthaltes entdeckt (Median 8. postoperativer Tag), und 18 Patienten nach Entlassung (Median 22. postoperativer Tag). Alle Patienten wurden am 5. und 30. postoperativen Tag, bei Stomarückverlagerung, und nach 12 Monaten überprüft. Untersucht wurde eine erhöhte Körpertemperatur, orale Flüssigkeitszufuhr > 1000 ml/ Tag, Darmpassage mit Stuhlausscheidung bzw. Ausscheidung von > 100 ml Stuhl über ein Stoma, und die Notwendigkeit einer

Antibiotikatherapie. Die Patienten, bei denen eine späte Anastomoseninsuffizienz auftrat, zeigten am 5. postoperativen Tag eine niedrigere durchschnittliche Körpertemperatur (Median 36,9°C vs. 37,4°C, $p = 0,021$), häufiger eine intakte Darm-/ Stomapassage (83 % vs. 40 %, $p = 0,006$), häufiger die Fähigkeit der oralen Flüssigkeitszufuhr (78 % vs. 52 %, $p = 0,054$), und ähnlich häufig eine notwendige Antibiotikatherapie (28 % vs. 33 %, $p = 0,71$) im Vergleich zu Patienten mit früher Anastomoseninsuffizienz. Es war initial zudem bei Patienten mit später Anastomoseninsuffizienz häufiger ein Stoma angelegt worden (33 % vs. 22 %). Die Autoren schlossen hieraus, dass die Entstehung der späten Anastomoseninsuffizienz durch ein postoperatives Stoma verschleiert werden könnte. Sie interpretierten zudem die Entwicklung einer späten Anastomoseninsuffizienz aufgrund einer gestörten Mikrozirkulation und einer partiellen Ischämie mit langsam voranschreitenden Symptomen, während frühe Anastomoseninsuffizienzen auf technische Faktoren während der Operation (beispielsweise der tiefen anterioren Rektumresektion) mit konsekutiv erhöhter Spannung an der Anastomose und daher früheren Symptomen beruhen würden [344]. Dass eine verminderte Mikroperfusion im Rektumbereich einen Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz darstellt, wurde von anderen Autoren belegt [345].

Auch *Baker et. al.* beschrieben bereits 2004 verschiedene Entitäten der frühen und späten Anastomoseninsuffizienz. Für eine frühe Anastomoseninsuffizienz (postoperativer Tag 1-2) sahen die Autoren mechanische oder gewebeabhängige Ursachen, für eine späte Anastomoseninsuffizienz (postoperativer Tag fünf bis sieben) ischämiebedingte Ursachen [346].

Hyman et. al. führten eine Studie mit 1223 Patienten nach kolorektaler Chirurgie durch, von denen 33 Patienten eine Anastomoseninsuffizienz aufwiesen. Die insuffizienten Anastomosen wurden durchschnittlich nach 12,7 Tagen detektiert, vier Anastomoseninsuffizienzen wurden sogar erst 30 Tage nach Operation diagnostiziert. 42 % der Patienten, bei denen eine Anastomoseninsuffizienz nachgewiesen wurde, waren sogar bereits aus dem Krankenhaus entlassen worden und hatten vor Entlassung keine akuten, spezifischen Symptome gezeigt [264]. In einer Arbeit von *Morks et. al.* wurden 1/3 aller beobachteten

Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten ebenfalls erst nach dem 30. postoperativen Tag diagnostiziert. Die Patienten mit einer solch spät diagnostizierten Anastomoseninsuffizienz waren im stationären Aufenthalt häufiger asymptomatisch oder zeigten verzögerte Symptome wie chronische rektale oder sakrale Schmerzen mit Sekretion von Eiter [347]. *Matthiessen et. al.* zeigten in einer prospektiven Multicenter-Studie, dass von 231 Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion aufgrund einer Krebserkrankung bei 18 Patienten nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus während einer ungeplanten/ notfallmäßigen Wiederaufnahme eine späte Anastomoseninsuffizienz detektiert wurde. Es wurden nur Patienten, welche sich mit Symptomen vorstellten eingeschlossen, und als Anastomoseninsuffizienz wurden z.B. eine Leckage, Beckenabszess, eine fäkal-fördernde Drainage oder rektal-vaginale Fisteln gewertet. Die Patienten waren im Median am 10. postoperativen Tag entlassen worden und bei der Entlassung initial beschwerdefrei gewesen [348].

Komplikationen beim Auftreten später Anastomoseninsuffizienzen wurden ebenfalls in der Literatur beschrieben. *Shin et. al.* definierten die späte Anastomoseninsuffizienz ab der 3. postoperativen Woche als Auftreten eines Beckenabszesses oder einer Fistel, die von der Anastomose ausgeht. Sie untersuchten 1838 Patienten, von denen 24 Patienten eine späte Anastomoseninsuffizienz entwickelten, welche im Median am 99. postoperativen Tag detektiert wurde. Therapeutisch erhielten alle Patienten eine Stomaanlage. Drei Jahre nach Anastomosenoperation hatte ein signifikant größerer Patientenanteil im Vergleich zu Patienten mit früher Anastomoseninsuffizienz noch ein Stoma (72,2 % vs. 17,5 %, $p = 0,001$) [349]. *Lim et. al.* untersuchten Patienten nach chirurgischer Resektion bei Rektumkarzinomen und teilten die auftretenden 141 Anastomoseninsuffizienzen in frühe (vor dem 30. postoperativen Tag) und späte (nach dem 30. postoperativen Tag) Anastomoseninsuffizienzen ein. Die späten Anastomoseninsuffizienzen präsentierten sich seltener mit einer generalisierten Peritonitis (5,4 % vs. 70,6 %), und häufiger mit ausgebildeten Fisteln (46,4 % vs. 10,6 %). Die Rate von Patienten mit einem langfristigen Stoma war auch hier bei Patienten mit

später Anastomoseninsuffizienz erhöht (51,8 % vs. 29,4 %, $p = 0,009$) [350]. *Placer et. al.* beschrieben in einer retrospektiven Untersuchung von 32 Patienten mit kolorektaler Anastomoseninsuffizienz die dauerhafte Stomaanlage und die chronische Beckensepsis als signifikante Folgen der späten Anastomoseninsuffizienz [351].

Die hier aufgeführten Studien zeigen, dass eine spät auftretende Anastomoseninsuffizienz zu erheblichen Komplikationen mit deutlich erhöhter Mortalität und Morbidität führen kann. Es wird deutlich, dass effizientere Möglichkeiten zur frühen Erkennung einer nicht regelrecht heilenden Anastomose oder einer Anastomoseninsuffizienz erarbeitet und standardisierte Vorgehen bzw. diagnostische Marker eingeführt und angewendet werden müssen.

4.3 Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz

Zur Diagnostik einer Anastomoseninsuffizienz werden verschiedene Verfahren zu verschiedenen Zeitpunkten herangezogen; eine einheitliche Empfehlung existiert bis heute nicht.

Der Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz kann bereits intraoperativ, direkt nach der chirurgischen Anlage, erfolgen. Obwohl die Einschätzung des postoperativen Risikos für Komplikationen durch den Operateur in einer Studie von *Markus et. al.* als guter Prädiktor gewertet wurde [352], scheint die alleinige intraoperative Beurteilung der Anastomose bezüglich ihrer Suffizienz durch den Operateur laut *Karliczek et al.* kein ausreichend sensibler Parameter für die Vorhersage einer Anastomoseninsuffizienz zu sein [353].

Wu et. al. bewerteten in einer Meta-Analyse mit 20 untersuchten Studien und 5283 Patienten 2016 den Nutzen der Durchführung des intraoperativen Luftdichtigkeitstest in Bezug auf das Vorliegen einer späten Anastomoseninsuffizienz. Bei Patienten, bei denen ein Luftdichtigkeitstest durchgeführt wurde, wurde von *Wu et. al.* eine niedrigere postoperative Anastomoseninsuffizienzrate beobachtet; das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,15$). Die Patienten mit einem auffälligen

Luftdichtigkeitstest erlitten postoperativ häufiger eine Anastomoseninsuffizienz. Die Autoren betonten, dass es bislang keine standardisierte Durchführung des Luftdichtigkeitstest gibt, was die Empfehlung erschwert. Hervorzuheben ist hier, dass es trotz unauffälligem intraoperativen Luftdichtigkeitstest im weiteren postoperativen Verlauf zu Anastomoseninsuffizienzen kam, was bedeutet, dass die intraoperative Beurteilung allein nur bedingt geeignet ist, eine postoperative Anastomoseninsuffizienz auszuschließen [354].

Die Entwicklung von klinischen Symptomen wird postoperativ zur Beurteilung einer ggfs. vorliegenden Anastomoseninsuffizienz gewertet. Verschiedene Studien ergaben, dass das Einbeziehen von Klinik, Vitalzeichen oder Entzündungswerten zur Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz unzuverlässig ist und nicht als einziger Parameter zur Beurteilung benutzt werden sollte. [355] Sich nur auf eine Veränderung der Vitalwerte zu beschränken ist noch weniger sensitiv [356]. Zur näheren Einordnung werden daher auch andere klinische Auffälligkeiten miteinbezogen. Beispielsweise Fieber (definiert als Körpertemperatur $> 38,5^{\circ}\text{C}$) oder Darmpassagestörungen (Stuhlverhalt oder Diarrhoe) werden im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz beschrieben [227]. Insbesondere bei früh auftretenden Anastomoseninsuffizienzen treten häufiger klinische Symptome wie ein Peritonismus auf [342].

Zur Einordnung der klinischen Symptome wurde unter anderem der (modifizierte) DULK-Score entwickelt, um anhand von klinischen Symptomen die Wahrscheinlichkeit einer Anastomoseninsuffizienz abschätzen zu können. Der DULK- und der modifizierte-DULK-Score zeigten beide hohe negativ-prädiktive Werte (99 %), aber niedrige positiv-prädiktive Werte (16 % bzw. 17 %) [246]. Eine italienische prospektive Multicenter-Beobachtungsstudie überprüfte den DULK-Score in Zusammenschau mit postoperativen CRP- und PCT-Werten am jeweils zweiten, dritten und sechsten postoperativen Tag und bewertete ihn insgesamt zusammen mit CRP- und PCT-Werten als guten positiven und sehr guten negativen Prädiktor zum Ausschluss einer Anastomoseninsuffizienz [357].

Auch andere Autoren ergänzten klinische Symptome des Patienten mit einer laborchemischen Diagnostik. *Nesbakken et. al.* beschrieben in einer Studie die

Spezifität verschiedener klinischer Symptome für das Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz. Peritonitis, Fieber und eine gestörte Magen-Darm-Passage zeigten eine hohe Spezifität (100 %, 82 % und 89 %), jedoch nur niedrige Sensitivitäten (20 %, 50 % und 0 %). Ein postoperativ erhöhter CRP-Wert wurde im Rahmen der Studie mit einer eingeschränkten Sensitivität (60 %), aber einer Spezifität von 100 % beschrieben [235]. Auch andere Studien legen nahe, dass ein postoperativ erhöhter CRP-Wert auf eine Anastomoseninsuffizienz hinweisen kann [358]. *Singh et. al.* zeigten in einer Meta-Analyse, dass der postoperative CRP-Wert als negativer prädiktiver Marker für eine vorliegende Anastomoseninsuffizienz geeignet ist; dies bezog sich allerdings auf nicht-laparoskopisch durchgeführte Eingriffe [248]. *Pedersen et. al.* führten auf, dass ein erhöhter CRP-Spiegel sowohl bei septischen postoperativen Komplikationen, als auch bei Anastomoseninsuffizienzen deutlich erhöht ist und daher eine Unterscheidung bzw. Vorhersage erschwert sei [359]. Auch *Garcia-Granero et. al.* beschrieben CRP- und PCT-Werte als nützliche Marker, um am postoperativen dritten bis fünften Tag eine schwere, interventionsbedürftige Anastomoseninsuffizienz hervorsagen zu können. Jedoch konnten kleinere Anastomoseninsuffizienzen nicht gut diagnostiziert werden [360].

Aufgrund der diagnostischen Einschränkungen von klinischen Symptomen oder laborchemischen Untersuchungen wird bei Verdacht auf eine Anastomoseninsuffizienz meistens eine weiterführende Diagnostik durchgeführt. Die Durchführung einer Computertomographie gehört aktuell zum Goldstandard der diagnostischen Sicherung einer symptomatischen postoperativen Anastomoseninsuffizienz. Die Spezifität liegt zwar bei bis zu 84 % [259], die Sensitivität ist jedoch (teilweise deutlich) niedriger (15 – 57 %) beschrieben [235, 261, 358]. Es konnte gezeigt werden, dass freie Luft neben der Anastomose oder ein retrograder Kontrastmitteleinlauf die Aussagekraft einer CT bezüglich einer Anastomoseninsuffizienz erhöhen können [361, 362]. In einer Studie von *Kauv et. al.* wurden Computertomographien von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz mit und ohne Verabreichung eines rektalen Kontrastmitteleinlaufs bewertet. Es zeigte sich, dass der rektale

Kontrastmitteleinlauf die Spezifität der Untersuchung von 84 – 92 % auf 97 % erhöhte [260].

Die falsch-negative CT-morphologische Diagnose bei jedoch vorliegender Anastomoseninsuffizienz führt laut einer retrospektiven Studie mit 127 Patienten von *Marres et. al.* im Vergleich zu einer richtig-positiven Diagnose zu einem verlängerten stationären Klinikaufenthalt (54 Tage vs. 28 Tage), welcher auch höhere Kosten bedeutet. Die Patienten mit der verzögerten Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz zeigten eine erhöhte Mortalität (45,5 % vs. 4,2 %) [363]. Auch *Tamini et. al.* konnten zeigen, dass eine falsch-negative CT-morphologische Diagnose bei vorliegender Anastomoseninsuffizienz zu einer verspäteten Re-Intervention und einer erhöhten Mortalität führt [362].

Zusammenfassend stellt die CT-morphologische Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz aktuell den Goldstandard dar, zeigt aber deutliche Einschränkungen in ihrer Sensitivität.

Endoskopische Verfahren stellen aktuell keinen Standard in der Diagnostik der postoperativen Anastomoseninsuffizienz dar. Schon 1993 wurde in einer Studie von *Sakanoue et. al.* mit 66 Patienten der Nutzen einer Anastomosenkontrolle mittels intraoperativer Koloskopie beschrieben [364]. Die intraoperative endoskopische Untersuchung zur Beurteilung der Anastomose und Früherkennung einer Anastomoseninsuffizienz konnte in verschiedenen Studien einen Benefit zeigen. *Lanthaler et. al.* führten eine Studie durch, in welcher noch intraoperativ alle angelegten Darmanastomosen mittels Endoskopie beurteilt wurden. So konnten bereits intraoperativ Anastomoseninsuffizienzen erkannt und therapiert werden [365]. *Li et. al.* beschrieben ebenfalls den Nutzen einer routinemäßig durchgeführten endoskopischen intraoperativen Anastomosenkontrolle [244]. *Nachiappan et. al.* konnten in einer Übersichtsarbeit sowohl die Verwendung von mechanischen Dichtigkeitstests wie der Luftdichtigkeitsprüfung, als auch intraoperative endoskopische Verfahren als hilfreich zur frühzeitigen Detektion einer Anastomoseninsuffizienz aufzeigen [238]. *Parmeggiani et. al.* zeigten in einer Pilotstudie, dass eine intraoperative endoskopische Untersuchung sensitiver sein kann als die alleinige

Dichtigkeitsprüfung mittels Luft. Zudem wurde hervorgehoben, dass endoskopisch bei Auffälligkeiten direkt therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden können [366]. Eine Metaanalyse von *Aly et. al.* untersuchten den Einfluss der intraoperativen flexiblen Endoskopie zur Vermeidung einer Anastomoseninsuffizienz und kam zu dem Schluss, dass das Risiko sowohl einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz als auch einer postoperativen Nachblutung mit Hilfe der intraoperativen flexiblen Endoskopie verringert werden kann [243]. Das häufig befürchtete erhöhte Risiko einer Verletzung der neu angelegten Anastomose zeigte sich in diesen Studien nicht.

In einer Pilotstudie mit 52 Patienten von *Vallicelli et. al.* wurde während der operativen Anlage einer Rektumanastomose eine Indocyaningrün-Fluoreszenz vor Anlage der Darmanastomose mit einer sich nach Anlage der Darmanastomose anschließenden intraoperativen Endoskopie kombiniert, um einen Anastomosendefekt auszuschließen. Die operativ angelegten Anastomosen wurden endoskopisch beurteilt, bei 12 Patienten fanden sich Anastomosendefekte, die eine Nahtverstärkung notwendig machten. Diese Patienten hatten einen unkomplizierten postoperativen Verlauf. Von den restlichen, intraoperativ als unauffällig bewerteten Anastomosen fielen jedoch im postoperativen Verlauf drei als insuffizient auf; diese mussten operativ korrigiert werden. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass trotz endoskopischer Beurteilung eine intakte intraoperative Anastomose nicht gleichbedeutend mit einer intakten postoperativen Anastomose ist [367].

Wenige Studien beschäftigten sich bislang mit der postoperativen endoskopischen Beurteilung der kolorektalen Anastomose. *Katory et. al.* führten eine Studie mit 45 Patienten nach laparoskopischer tiefer Rektumresektion durch, wobei bei allen Patienten ein postoperatives CT mit rektalen Kontrastmitteleinlauf durchgeführt wurde. Bei 18 Patienten wurde eine Anastomoseninsuffizienz vermutet, und es wurde eine ergänzende Beurteilung der Anastomose durch eine flexible Sigmoidoskopie durchgeführt. Die flexible Sigmoidoskopie in Verbindung mit einer Computertomographie mit rektaler Kontrastierung konnte hier eine geeignete Ergänzung darstellen, um das

Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz auszuschließen oder zu beweisen [368].

Auch ein deutsches Expertengremium empfahl 2019 die Durchführung einer endoskopischen Beurteilung der Anastomose bei Verdacht auf eine bestehende Insuffizienz [369]. Es erstaunt, dass die Datenlage diesbezüglich nur gering ist und die Untersuchung nicht standardisiert durchgeführt wird. Auch eine geeignete endoskopische Klassifikation einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz wurde bisher nicht erarbeitet. Insgesamt zeigt sich, dass die Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz eingeschränkt ist und weiterer Verbesserungen und Etablierung sensibler Verfahren bedarf.

4.4 Primärer Endpunkt

In der vorliegenden Studie wurde eine endoskopische Klassifikation zur frühen postoperativen Beurteilung einer Anastomose erarbeitet. Diese umfasst nicht nur die Unterteilung der Anastomose in „suffizient“ und „insuffizient“, sondern auch die Gruppierung in „auffällige“ Anastomosen [1].

Bereits in der Vergangenheit wurden in mehreren Studien verschiedene Bewertungssysteme für endoskopisch untersuchte Darmanastomosen erarbeitet.

Vallicelli et al. definierten in einer bereits oben erwähnten Pilotstudie, in welcher eine intraoperative Beurteilung von kolorektalen Anastomosen via Endoskopie erfolgte, die Anastomoseninsuffizienz als „*klinisch, radiologisch oder endoskopisch nachgewiesene Unterbrechung der Stapler-Naht*“; als endoskopische Auffälligkeiten wurden mukosale Veränderungen wie Schleimhautödeme, Schleimhautverletzungen, sowie Blutungen und direkte Anastomoseninsuffizienzen (bei positiver intraoperativer Luftprobe) beschrieben [367]. Die Studie untersuchte nur direkt intraoperativ angelegte Anastomosen. Postoperativ wurde keine endoskopische Kontrolle mehr durchgeführt.

Sato et al. untersuchten in einer Studie den Zusammenhang des postoperativ endoskopischen Erscheinungsbildes der kolorektalen Anastomose nach tiefer anteriorer Rektumresektion inklusive Anlage eines protektiven Stomas mit der

anorektalen Funktion nach erfolgter Stomarückverlagerung. Hierfür wurde ein Bewertungssystem erarbeitet, in welches Auffälligkeiten an der Anastomose (z.B. Erythem, Ulzeration, granulomatöse Veränderungen etc.) und die Anastomosenbreite einfließen [370]. Allerdings wurden in dieser Studie keine Anastomoseninsuffizienzen untersucht, und der Untersuchungszeitraum 6 Monate nach Operation war zu lange, um akute Komplikationen erkennen zu können. Daher ist dieser endoskopische Score nur bedingt geeignet, um eine Anastomose frühzeitig als „auffällig“ oder sogar „insuffizient“ einzuschätzen.

Primärer Endpunkt der hier vorliegenden Studie war die Veränderung des geplanten postoperativen Therapieregimes, nachdem in der endoskopischen Untersuchung der Anastomosen eine auffällige oder insuffiziente Anastomose entsprechend der endoskopischen Klassifikation detektiert wurde. Hierdurch sollten Morbidität und Mortalität der Patienten verringert werden [1]. Es wurden 90 Anastomosen untersucht. Hierbei fanden sich 20 „auffällige“ Anastomosen, und 11 „insuffiziente“ Anastomosen. Bei insgesamt 31 (= 34,4 %) der 90 untersuchten Anastomosen kam es zu einer Veränderung des Therapieregimes. Die Patienten wären ohne endoskopischen Nachweis der Anastomoseninsuffizienz aus dem stationären Aufenthalt entlassen worden. Das frühzeitige Erkennen der Anastomoseninsuffizienz noch im stationären Aufenthalt und die zeitnahe Änderung des zuvor geplanten Procederes bzw. das Einleiten von Therapieschritten wurde daher als Verbesserung des postoperativen Procederes bewertet, da das Risiko für im weiteren Verlauf auftretende Komplikationen und eine erneute Wiedervorstellung als erhöht anzunehmen ist, und erst nach zeitlicher Verzögerung eine Therapie eingeleitet worden wäre. Daher sorgte das frühzeitige Erkennen der Anastomoseninsuffizienz mit daraus resultierender Veränderung des portoperativen Therapiekonzeptes in der vorliegenden Studie zu einer Verbesserung des Therapiekonzeptes. Dies zeigte sich statistisch signifikant ($p = 0,0001$) [1].

Durch die frühe Diagnose der Anastomoseninsuffizienz konnte eine frühe Veränderung des Therapieregimes durchgeführt werden. Bei vier Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Anastomoseninsuffizienz konnte frühzeitig eine endoskopische Vakuumtherapie eingeleitet werden [1]. Diese zeigt in der Behandlung der kolorektalen Anastomoseninsuffizienz gute Therapieerfolge [371, 372]. Der maximale Erfolg einer endoskopischen Vakuumtherapie wird beschrieben, wenn diese innerhalb von sechs Wochen postoperativ angewendet wird. Bei einem Zeitpunkt > 6 Wochen postoperativ zeigt sich ein schlechteres Outcome [279]. Daher erscheint eine frühzeitige Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz auch zur frühzeitigen Therapieeinleitung relevant. In der vorliegenden Studie konnten die vier Patienten mit insuffizienter Anastomose, sowie ein Patient mit auffälliger Anastomose mittels endoskopischer Vakuumtherapie komplett ausgeheilt werden [1].

Es kam zu keinem Todesfall während der Durchführung der Studie. Die Mortalitätsrate einer kolorektalen Anastomoseninsuffizienz wird in der Literatur mit 2 % - 16,4 % angegeben [373], daher ist anzunehmen, dass das frühe Erkennen und Behandeln einer Anastomoseninsuffizienz einen Benefit in Bezug auf die Mortalität der untersuchten Patienten hatte. Allerdings wurde der weitere Krankheitsverlauf der untersuchten Patienten nach Entlassung nicht verfolgt, sodass später aufgetretene Todesfälle möglich sind.

4.5 Risikofaktoren einer Anastomoseninsuffizienz/ sekundärer Endpunkt

Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz wurden in der Vergangenheit ausführlich in Studien untersucht und es wurden viele verschiedene Risikofaktoren herausgearbeitet. Es werden patientenabhängige, operationsbedingte, aber auch therapiebezogene Risikofaktoren in der Literatur beschrieben (*siehe Kapitel 1.12.5, Risikofaktoren*). Sparreboom et. al. arbeiteten für das Auftreten der frühen und der späten Anastomoseninsuffizienz verschiedene Risikofaktoren heraus. Risikofaktoren für eine früh auftretende Anastomoseninsuffizienz waren den Autoren nach operationsbedingte Umstände, z.B. Notfalleingriffe oder laparoskopische Operationen. Risikofaktoren für die spät auftretende Anastomoseninsuffizienz hingegen waren

patienten- und gewebeabhängige Faktoren (z.B. allgemeine Gebrechlichkeit, hoher ASA-Score, präoperative Radiochemotherapie) [218].

Mäkelä et al. zeigten in einer Studie, dass das Risiko, eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln, mit der Anzahl der Risikofaktoren signifikant steigt [313].

Dekker et al. erarbeiteten den „Colon leakage score“ (CLS) [374]. Mit diesem lässt sich bereits prä- und perioperativ anhand verschiedener aus der Literatur bekannter Risikofaktoren das Risiko für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz nach linksseitiger kolorektaler Resektion bestimmen. In einer retrospektiven Studie mit 304 Patienten konnte der klinische Nutzen des CLS als Instrument für das Einschätzen des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz gezeigt werden [375]. Die Risikofaktoren des CLS wurden in der vorliegenden Studie genutzt, um den Zusammenhang von verschiedenen patienten-, therapie- und operationsbedingten Risikofaktoren mit dem Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz zu überprüfen. Hierfür wurden Patientendaten aufgearbeitet und anschließend auf ihre Signifikanz hin überprüft [1].

Das Vorliegen eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen einer Anastomoseninsuffizienz und bestehenden Risikofaktoren war in der vorliegenden Studie aufgrund der kleinen Patientengruppe mit nachgewiesener Anastomoseninsuffizienz (11 Patienten) limitiert. Nach Überprüfung auf statistische Signifikanz fielen vier Risikofaktoren auf.

Übergewicht zeigte sich in der Studie als relevanter Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

Die Patienten mit suffizienter Anastomose zeigten einen durchschnittlichen BMI von 26,5 kg/m², Patienten mit einer insuffizienten Anastomose einen durchschnittlichen BMI von 30,72 kg/m² (*Tabelle 11*). Es konnte ein statistisch signifikant Zusammenhang ($p = 0,008$) zwischen erhöhtem BMI-Wert und Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz gezeigt werden [1]. Übergewicht bzw. ein hoher BMI-Wert wird in anderen Studien ebenfalls als Risikofaktor einer Anastomoseninsuffizienz aufgezählt [376, 377]. Dies wird jedoch in der Literatur

diskutiert – so zeigten *Hotouras et. al.* keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz bei übergewichtigen Patienten [378]. Dass kolorektale Eingriffe auch bei übergewichtigen Patienten sicher durchführbar sind, zeigten auch andere Studien [379].

Nikotinabusus erschien ebenfalls in der vorliegenden Studie als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

10 der Studienpatienten gaben einen regelmäßigen Nikotinkonsum an, es wurde bei vier dieser Patienten (40 %) eine insuffiziente Anastomose festgestellt. (*Tabelle 12*). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,004$) zwischen aktiven Nikotinkonsum und dem Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz [1]. In einer Studie mit 233 Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion von *Richards et. al.* wurde aktiver Nikotinabusus ebenfalls als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz beschrieben ($p = 0,009$) [299]. Andere Studien mit größerer Fallzahl konnten dies bestätigen [290, 298].

Ein weiterer Risikofaktor für das Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz war die Einnahme immunsupprimierender Medikamente. Neun Studienpatienten gaben zum Untersuchungszeitpunkt an, Immunsuppressiva einzunehmen. Bei dreien dieser Studienpatienten wurde eine insuffiziente Anastomose diagnostiziert (*Tabelle 23*). Bei Vergleich der Studienpatienten mit suffizienter ($n = 79$) und mit insuffizienter Anastomose zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,042$) zwischen Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten und dem Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz [1]. Auch die Einnahme von Kortison oder anderen immunsupprimierenden Medikamenten konnte in anderen Studien als Risikofaktor für eine kolorektale Anastomoseninsuffizienz beschrieben werden [303].

McDermott et. al. evaluierten in einer systematischen Übersichtsarbeit mit 451 eingeschlossenen Veröffentlichungen verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nach kolorektaler Chirurgie. Auch hier wurden Nikotinabusus, Übergewicht und Immunsuppressiva als Risikofaktoren beschrieben [358].

Von den 90 Studienpatienten hatten 48 Patienten kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Hiervon zeigten drei Patienten (6,3 %) eine insuffiziente Anastomose. Der Vergleich der Studienpatienten mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen zeigte keinen signifikanten Einfluss für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz ($p = 0,064$) [1]. Gefäßerkrankungen sind allerdings ein bekannter Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz. *Warschkow et. al.* identifizierten beispielsweise in einer retrospektiven Datenanalyse Gefäßerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz (OR nach Bootstrapping 1,81, 95 % CI 0,59 – 3,08) [305]. Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse [298].

Sieben der in der Studie untersuchten Darmanastomosen wurden in einer Notfallopation angelegt. Keine dieser Darmanastomosen präsentierte sich im Rahmen der Studie als insuffizient [1], obwohl die chirurgische Anlage einer kolorektalen Anastomose in einer Notfallopation als Risikofaktor für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz beschrieben wird [380].

Die Anlage einer tiefen Darmanastomose < 5 cm ab ano wird in verschiedenen Studien als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz angegeben [292, 306, 358]. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht als relevanter Einflussfaktor nachgewiesen werden ($p = 0,672$) [1].

Es wurden Patienten mit benigner und maligner Operationsindikation in die Studie eingeschlossen (36 vs. 54 Patienten). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf eine Anastomoseninsuffizienz ($p = 0,693$). Fünf der 11 Studienpatienten mit insuffizienter Anastomosen hatten präoperativ eine Radio-, Chemo-, oder kombinierte Radiochemotherapie erhalten, was sich ebenfalls nicht statistisch signifikant zeigte ($p = 0,2$) [1]. Die Größe des Tumors und ein höheres UICC-Stadium sind in der Literatur bekannte Risikofaktoren [295, 381]. Die präoperative Radio-/ Chemotherapie gilt als umstrittener Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Während mehrere retrospektive Studien die neoadjuvante Radio-/ Chemotherapie als Risikofaktor aufzeigten [218, 305-307], beschrieben andere Studien dies nicht. *Chang et. al.* verglich retrospektiv beispielsweise 1437 Patienten mit Rektumkarzinom nach tiefer

anteriöser Rektumresektion mit oder ohne neoadjuvante Radiochemotherapie und konnte keine erhöhte Anastomoseninsuffizienzrate nach neoadjuvanter Radiochemotherapie feststellen [308]. Andere prospektive Studien oder Studien mit größerer Fallzahl kamen zu ähnlichen Ergebnissen [291, 309]. Die neoadjuvante Strahlentherapie wurde u.a. von *Lim et. al.* als Risikofaktor für die Entwicklung einer späten Anastomoseninsuffizienz beschrieben [350]. Da die vorliegende Studie bis zum einschließlich achten postoperativen Tag durchgeführt wurde, und keine weitere Untersuchung der Anastomosen im späteren Verlauf erfolgte, ist es möglich, dass dieser Risikofaktor zum Untersuchungszeitpunkt noch keine Rolle spielte.

Das männliche Geschlecht zeigte in der durchgeführten Studie keine signifikante Häufung einer insuffizienten Anastomose (48 männliche Studienpatienten mit 6 insuffizienten Anastomosen = 54,5 %, 42 weibliche Studienpatientinnen mit 5 insuffizienten Anastomosen = 45,5 %; $p = 0,931$) [1]. Andere Studien beschreiben das männliche Geschlecht als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [292, 293].

Vergleicht man das gewählte operative Verfahren zur Anlage der Darmanastomose, wurden von den 79 Studienpatienten mit suffizient bewerteten Darmanastomosen 36 (= 45 %) laparoskopisch operiert; von den 11 als insuffizient bewerteten Anastomosen wurden insgesamt acht nicht konventionell-offen (drei laparoskopisch = 27,3 %, fünf roboter-assistiert = 45,5 %, zusammen 72,7 %; $p = 0,253$) angelegt. Insgesamt konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden, dass laparoskopisch oder roboter-assistiert angelegte Darmanastomosen häufiger eine Anastomoseninsuffizienz entwickeln [1]. Dieses Ergebnis findet sich auch in anderen Studien. Eine Kohortenstudie von *Katsuno et. al.* zeigte eine vergleichbare Anzahl an symptomatischen Anastomoseninsuffizienzen zwischen laparoskopischen und offenen tiefen anterioren Rektumresektionen [317], und eine retrospektive Analyse mit über 70.000 Rektumkarzinompatienten von *Kang et. al.* zeigte bei der Verwendung eines laparoskopischen Operationsverfahrens niedrige Insuffizienzraten [301]. Die robotisch-assistierte kolorektale Anastomose wird ebenfalls in der Literatur

als sicheres Verfahren beschrieben [382], der Benefit gegenüber einem laparoskopischen Vorgehen wird aber diskutiert [383].

Insgesamt zeigte sich der durchschnittliche CRP-Wert vor der Studienuntersuchung bei Patienten mit einer in der endoskopischen Untersuchungen detektierten Anastomoseninsuffizienz höher (9,0 mg/dl) als bei Patienten mit einer suffizienten Anastomose (6,3 mg/dl; *Abbildung 18, Tabelle 27*). Dies zeigte sich in der statistischen Berechnung signifikant ($p = 0,05$) [1]. Der CRP-Wert gilt als guter prädiktiv-negativer Marker zur Detektion einer Anastomoseninsuffizienz [248], zeigt jedoch Einschränkungen bei kleineren Anastomoseninsuffizienzen [360]. Im Studienkollektiv zeigten auch die Patienten mit einer kleinen Anastomoseninsuffizienz mit einem durchschnittlichen CRP-Wert von 8,1 mg/dl einen höheren Wert als Patienten mit unauffälliger und auffälliger Anastomose [1].

Als operationsbezogene Risikofaktoren wurden in anderen Studien unter anderem ein höherer Verbrauch von Stapler-Magazinen in der Anlage einer kolorektalen Darmanastomose in der „*double-stapling*“-Technik, eine Tumorlokalisierung und -größe > 5 cm, die Operationszeit, ein intraoperativer Blutverlust > 100 ml oder Transfusionsbedarf und der Durchmesser des benutzten zirkulären Staplers für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz beschrieben [269, 295, 311, 358]. Diese Faktoren zeigten sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant auffällig.

Insgesamt zeigten sich also nur einige der aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für die Ausbildung einer kolorektalen Anastomoseninsuffizienz in der vorliegenden Studie signifikant. Dies kann an der zu geringen Patientenzahl und am heterogenen Patientenkollektiv (zum Beispiel Einschluss von malignen und benignen Erkrankungen, laparoskopische und konventionell-offene Eingriffe etc.) liegen. Größere, am besten randomisierte Studien wären zur weiteren Untersuchung zukünftig anzustreben.

4.6 Anlage eines protektiven Stomas

Ein niedriger Abstand einer kolorektalen Anastomose zum Analrand gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz [384, 385]. Die Anlage eines protektiven Ileostomas zur Vermeidung schwerwiegender Komplikationen einer Anastomoseninsuffizienz wurde in vielen Studien untersucht. Eine retrospektive Übersichtsstudie von *Bax et. al.* mit 94 Patienten zeigte, dass mit der Anlage eines Ileostomas bei Hochrisiko-Anastomosen Komplikationen im Bereich der Darmanastomose vermieden werden konnten [386]. *Matthiessen et. al.* beschrieb zunächst 2004 in einer Vergleichsstudie mit 432 Patienten mit und ohne Anlage eines Stomas nach anteriorer Rektumresektion keinen Unterschied bezüglich des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz [307]. 2007 untersuchte *Matthiessen et. al.* in einer randomisierten Kontrollstudie 234 Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion und verglichen Patienten mit und ohne Stomaanlage. In der Patientengruppe ohne Stoma zeigte sich hier eine signifikant höhere Anzahl an symptomatischen Anastomoseninsuffizienz ($p = 0,001$) und eine signifikant höhere Anzahl an Re-Operationen ($p = 0,001$) [387]. 2015 veröffentlichten *Shiomi et. al.* eine Kohortenstudie, die zu dem Schluss kam, dass ein Stoma nach tiefer anteriorer Rektumresektion bei Kolorektalkarzinom zwar nicht das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz verhindern kann, aber die durch eine Anastomoseninsuffizienz bedingten Folgen abmildern und ggfs. die Notwendigkeit einer Re-Operation verhindern könnte [388].

Schmidt et. al. konnten 2003 den Nutzen eines protektiven Stomas bei tiefen Rektumanastomosen im unteren Rektumdrittel nachweisen. In einer durchgeführten Studie mit über 1360 eingeschlossenen Patienten nach Rektumresektion aufgrund von Rektumkarzinomen zeigten sie, dass die Anlage eines protektiven Stomas postoperative Komplikationen bei Anastomosen im unteren Rektumdrittel verringerte [389]. Auch ein Cochrane Review aus dem Jahre 2009 von *Montedori et. al.* beschrieb das verringerte Risiko einer Anastomoseninsuffizienz bei Anlage eines protektiven Stomas [390]. Dies steht in Zusammenhang mit anderen Studien in der Literatur, in welchen der positive

Einfluss einer Stomaanlage bezüglich der Vermeidung von Komplikationen nach Rektumresektion beschrieben wurde. [391-393]

Frouws et. al. teilten 2017 in einer holländischen Beobachtungsstudie 418 Patienten nach der vorgeschlagenen Gruppierung von *Rahbari et. al.* [215] mit einer Anastomoseninsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion in die Schweregrade A (kein Interventionsbedarf), B (minimalinvasive Intervention notwendig) und C (Re-Operation) ein. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit einem ableitenden Stoma seltener eine Anastomoseninsuffizienz Grad C auftrat [339].

Im Gegensatz dazu zeigte *Mak et. al.* [394] und *Dinnewitzer et. al.* [395], dass eine Anastomoseninsuffizienz einen signifikanten Risikofaktor für ein dauerhaftes, permanentes Stoma darstellt.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit (38 Patienten = 42,2 %) mit und ohne (52 Patienten = 57,8 %) Stomaanlage untersucht. Dabei war die Zahl der protektiven Stomaanlagen bei auffälligen und insuffizienten Anastomosen höher als bei unauffälligen Anastomosen (sechs von 11 insuffizienten Anastomosen = 54,5 % bzw. 14 von 20 auffälligen Anastomosen = 70 % vs. 18 von 59 unauffälligen Anastomosen = 30,5 %). Dies war statistisch signifikant ($p = 0,006$) [1].

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist eine abschließende Bewertung schwierig. Zudem können die Ergebnisse verzerrt sein, da bei Risikoanastomosen mit tiefer Anlage der Rektumanastomose häufiger Stomata angelegt werden, und eine (sehr) tiefe Darmanastomose mit einem erhöhten Risiko einer Anastomoseninsuffizienz verbunden ist. Möglicherweise ist dies aber ein Hinweis darauf, dass ein protektives Stoma vor allem vor akuten, klinisch auffälligen Anastomoseninsuffizienzen schützen kann, aber dennoch asymptotische/ chronische Anastomoseninsuffizienzen mit daraus resultierenden Komplikationen auftreten können. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Studie müssen diese Ergebnisse aber in größeren Stichproben bestätigt werden.

4.7 Dauer des stationären Aufenthaltes und Krankenhauskosten

Bei Studienpatienten mit einer als unauffällig bewerteten Darmanastomose betrug der stationäre Klinikaufenthalt im Durchschnitt 10,8 Tage, bei Studienpatienten mit einer auffälligen Anastomose 14,3 Tage, und bei Patienten mit einer insuffizienten Anastomose 26,1 Tage. Dies erklärt sich dadurch, dass die Patienten mit einer unauffälligen Darmanastomose keine Änderung des geplanten postoperativen Procederes erhielten. Von den 20 als auffällig detektierten Darmanastomosen wurden 17 Patienten konservativ therapiert. Durch die Änderung des Therapieregimes bei neun von 11 Patienten mit einer insuffizienten Anastomose und Durchführung einer endoskopischen Vakuumtherapie bei vier, sowie einer operativen Therapie bei fünf Patienten erklärt sich der verlängerte stationäre Aufenthalt [1].

In einer Übersichtsarbeit von *Turrentine et. al.* zeigte sich ein signifikanter Unterschied des stationären Aufenthaltes zwischen Patienten mit und ohne vorliegende Anastomoseninsuffizienz (13 vs. 5 Tage, $p = 0,0001$). Gleichzeitig zeigten sich die Krankenhauskosten der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz signifikant erhöht ($p = 0,0001$) [396]. Eine retrospektive Übersicht von *La Regina et. al.* verglich die ökonomischen Aspekte von Patienten mit unkomplizierter kolorektaler Anastomose und mit Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz. Es zeigte sich bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz sowohl ein längerer Krankenhausaufenthalt (9,7 vs. 29,1 Tage, $p = 0,01$), als auch höhere Behandlungskosten pro Patient (17.647 € vs. 71.978 €, $p = 0,01$) [397]. *Lee et. al.* analysierten 239.350 US-amerikanische Patienten nach kolorektaler Chirurgie, welche eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Patienten mit Anastomoseninsuffizienz mussten signifikant häufiger erneut stationär aufgenommen werden als Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz ($p = 0,0001$) und hatten einen längeren stationären Aufenthalt (19 vs. 7 Tage; $p < 0,0001$). Diese Patienten zeigten zudem initial höhere Behandlungskosten (18,312 \$ vs. 48,982 \$), als auch höhere Kosten, wenn eine stationäre Wiederaufnahme notwendig war (8,300 \$ vs. 17,055 \$) [397].

Die stationäre Verweildauer der Studienpatienten mit auffälligen Anastomosen, von denen die meisten (17) konservativ behandelt werden konnten, lag unter der der Patienten mit insuffizienter Darmanastomose. Dies zeigte sich statistisch signifikant ($p = 0,002$) [1]. Die Behandlungskosten der Patienten mit unauffälligen Anastomosen (13.130 €) zeigten sich deutlich niedriger als die Kosten der Patienten mit insuffizienten Anastomosen (26.190 €). Dies erklärt sich durch die Änderung des Therapieprocedures bei insuffizienten Anastomosen und beispielsweise dadurch entstandene zusätzliche Kosten für endoskopische Vakuumtherapie oder Operationen. Der Unterschied in den Gruppen zeigte sich ebenfalls signifikant ($p = 0,002$) [1].

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass mit der frühen Erkennung von insuffizienten Anastomosen eine rasche Therapie eingeleitet und so aktiv Kosten eingespart werden können. Die auffälligen, aber noch nicht insuffizienten Anastomosen zeigten geringere Behandlungskosten und einen geringeren stationären Aufenthalt als die insuffizienten Anastomosen. In der Studie zeigte im weiteren Verlauf keine auffällige Anastomose eine Insuffizienz. Wird eine frühzeitige Therapie einer auffälligen Anastomose eingeleitet, kann also womöglich die Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz verhindert und so ebenfalls Kosten eingespart werden.

4.8 Limitation der Studie

Ein limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist das eingeschlossene heterogene Patientenklientel. Die meisten Studien mit dem Thema kolorektale Chirurgie beziehen sich auf onkologische Operationsindikationen. In dieser Studie wurden benigne und maligne Erkrankungen eingeschlossen. Auch wurden unterschiedliche Anastomosenformen (kolorektale, koloanale, ileoanale Anastomosen) eingeschlossen, sodass die Vergleichbarkeit erschwert scheint. Primäres Ziel der Studie war allerdings die endoskopische Evaluation der angelegten Rektumanastomose in „*double-stapling*“-Technik.

Der sekundäre Endpunkt der Studie, die Herausarbeitung von potentiellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz, konnte aufgrund der kleinen Stichprobenmenge größtenteils nur deskriptiv beschrieben

werden. Die signifikanten Ergebnisse passen aber zu anderen Studienergebnissen mit größeren Stichproben.

Die vorliegende Studie war eine Machbarkeitsstudie. Randomisierte, multizentrische Studien mit größerer Patientenzahl sollten die Ergebnisse in Zukunft verifizieren. Die Durchführung der Studie mit größerer Fallzahl und Hinzunahme einer randomisierten Kontrollgruppe ohne endoskopische Anastomosenkontrolle könnte die signifikante Verbesserung des postoperativen Procederes durch die Anastomosenkontrolle via flexibler Rektoskopie beweisen und sollte perspektivisch durchgeführt werden.

4.9 Fazit der Studie

Zusammenfassend ist die endoskopische Untersuchung der kolorektalen Anastomose zwischen dem 5. und 8. postoperativen Tag eine effiziente Methode, um eine asymptomatische Anastomoseninsuffizienz zu detektieren und bei Auffälligkeiten schnelle therapeutische Schritte einzuleiten. Es ist anzunehmen, dass hierdurch die Mortalität und Morbidität, und auch Krankenhauskosten gesenkt werden können. Das funktionelle, als auch das onkologische Outcome der Patienten kann durch eine frühzeitige Diagnostik und Therapieeinleitung verbessert werden.

Zu diskutieren ist die Tatsache, welche therapeutische Konsequenz auffällige Anastomosen (Typ I nach der erarbeiteten endoskopischen Klassifikation) bedingen.

Zukünftige Studien sollten randomisiert und mit einer höheren Fallzahl untersuchen, ob und wie Patienten mit einer endoskopisch detektierten auffälligen oder insuffizienten Darmanastomose von einer chirurgischen Re-Operation profitieren.

5. Zusammenfassung

Die Insuffizienz rektaler Anastomosen in der kolorektalen Chirurgie stellt eine häufige und folgenschwere Komplikation mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität dar. Verschiedene etablierte diagnostische Verfahren dieser erwiesen sich in der Vergangenheit nur eingeschränkt sensibel.

Eine verspätet diagnostizierte Anastomoseninsuffizienz ist mit einem verschlechterten Outcome verbunden.

Ziel dieser prospektiven Machbarkeitsstudie war die Evaluation der frühen Diagnostik zwischen dem 5. und 8. postoperativen Tag mittels flexibler Rektoskopie zur Bestimmung des Einflusses auf die Veränderung des Therapieregimes.

Im Zeitraum von 03/2018 bis 03/2019 wurden 90 asymptomatische Studienpatienten, die in diesem Zeitraum eine Anastomose in „*double stapling*“-Technik in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen erhielten, rekrutiert und nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen.

Die Fallzahlbestimmung erfolgte basierend auf dem zweistufigen Simon-Design. Die endoskopische Bewertung der untersuchten Darmanastomose wurde entsprechend einer neu entwickelten endoskopischen Klassifikation in die Kategorien „unauffällig“, „auffällig“ und „insuffizient“ durchgeführt. Als sekundärer Endpunkt wurden Risikofaktoren zur Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz im Studienkollektiv bestimmt.

Von den 90 untersuchten Anastomosen zeigten sich 59 (65,5 %) unauffällig. 20 (22,2 %) Anastomosen zeigten sich auffällig, wobei bei 15 Anastomosen vermehrte Fibrinauflagerungen, bei vier Anastomosen ein intramurales Hämatom und/ oder nicht abstreifbare Blutkoagel und bei einer Anastomose ein ischämischer Areal detektiert wurde. 17 der 20 Studienpatienten konnten im Zuge eines verlängerten stationären Aufenthaltes konservativ therapiert werden. Bei drei dieser Patienten erfolgte eine erneute endoskopische Evaluation, die bei einem Patienten zu einer endoskopischen Vakuumtherapie führte. Alle

auffälligen Anastomosen wiesen im Verlauf keine Insuffizienz auf. Bei 11 (12,2 %) Patienten zeigte sich eine insuffiziente Anastomose, wobei sieben Patienten einen Anastomosendefekt < 1 cm und vier Patienten einen Anastomosendefekt > 1 cm zeigten. Zwei dieser Patienten konnten unter engmaschigen klinischen und laborchemischen Monitoring bei Nachweis einer kleinen Insuffizienz konservativ therapiert werden. Vier Patienten erhielten eine endoskopische Vakuumtherapie und fünf Patienten mussten operativ revidiert werden. Insgesamt wurde das geplante postoperative Therapieregime bei 31 von 90 Patienten (34,4 %) geändert, was sich statistisch signifikant zeigte ($p < 0,0001$). Es kam zu keinem Todesfall in der Studiengruppe während des Untersuchungszeitraums.

Aktiver Nikotinabusus ($p = 0,004$), Adipositas ($p = 0,008$) und die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten/ Steroiden ($p = 0,042$) konnten als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz herausgearbeitet werden.

Die frühe postoperative endoskopische Kontrolle rektaler Anastomosen mittels flexibler Rektoskopie am 5. bis 8. postoperativen Tag ist ein sicheres diagnostisches Verfahren. Es erlaubt durch die frühe Bestimmung auffälliger und insuffizienter Anastomosen eine frühe Anpassung des Therapieregimes und dadurch eine Vermeidung einer gravierenden Morbidität und Mortalität. Diese Studie ermöglicht die weitere Bestimmung des Einflusses der frühen endoskopischen Kontrolle rektaler Anastomosen mittels flexibler Endoskopie durch randomisierte Studien.

6. Literaturverzeichnis

1. Axt, S., K. Haller, P. Wilhelm, C. Falch, P. Martus, J. Johannink, et al., *Early postoperative endoscopic evaluation of rectal anastomoses: a prospective cross-sectional study*. Surg Endosc, 2022. **36**(12): p. 8881-8892.
2. Ethicon. *How to use ECHELON CIRCULAR Powered Stapler | Ethicon*. 21.01.2022; Available from: (https://www.youtube.com/watch?v=GtrwEeUJ-E&ab_channel=Ethicon).
3. Benninghoff, A., Drenckhahn, *Anatomie*. 16. Auflage ed. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1: Zelle, Gewebe, Entwicklung, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem. 2003, München Wien Baltimore: Urban & Fischer in Elsevier (Verlag). 968 Seiten.
4. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie*. 2012, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 694.
5. Salerno, G., C. Sinnatamby, G. Branagan, I.R. Daniels, R.J. Heald, B.J. Moran, *Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically*. Colorectal Dis, 2006. **8 Suppl 3**: p. 5-9.
6. Kenig, J., P. Richter, *Definition of the rectum and level of the peritoneal reflection - still a matter of debate?* Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2013. **8**(3): p. 183-6.
7. Pilipshen, S.J., M. Heilweil, S.H.Q. Quan, S.S. Sternberg, W.E. Enker, *Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer*. Cancer, 1984. **53**(6): p. 1354-1362.
8. Nivatvongs, S., H.S. Stern, D.S. Fryd, *The length of the anal canal*. Dis Colon Rectum, 1981. **24**(8): p. 600-1.
9. Waschke, J., T.M. Böckers, F. Paulsen, *Sobotta Lehrbuch Anatomie*. 2019: Elsevier Health Sciences.
10. Heitmann, P.T., P.F. Vollebregt, C.H. Knowles, P.J. Lunniss, P.G. Dinning, S.M. Scott, *Understanding the physiology of human defaecation and disorders of continence and evacuation*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2021. **18**(11): p. 751-769.
11. Schmidt, R.F., F. Lang, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie ; [+ IMPP-Fragen Physiologie online]*. 30., neu bearb. und aktualisierte Aufl. ed. Springer-Lehrbuch. 2007, Heidelberg: Springer-Medizin-Verl. XXII, 1030 S.
12. Halls, J., *Bowel content shift during normal defaecation*. Proc R Soc Med, 1965. **58**(11 Part 1): p. 859-60.
13. Roblick, U.J., A. Schmidt, A.d. Weerth, *2. Anorektale Physiologie*, in *Band 1 Manual der Koloproktologie*, H. Alexander and S. Thomas, Editors. 2019, De Gruyter: Berlin, Boston. p. 29-36.
14. Rao, S.S., K. Welcher, *Periodic rectal motor activity: the intrinsic colonic gatekeeper?* Am J Gastroenterol, 1996. **91**(5): p. 890-7.
15. Schaefer, D.C., L.J. Cheskin, *Constipation in the elderly*. Am Fam Physician, 1998. **58**(4): p. 907-14.

16. Varghese, C., C.I. Wells, I.P. Bissett, G. O'Grady, C. Keane, *The role of colonic motility in low anterior resection syndrome*. *Front Oncol*, 2022. **12**: p. 975386.
17. Keane, C., N. Paskaranandavadivel, R. Vather, D. Rowbotham, J. Arkwright, P. Dinning, et al., *Altered colonic motility is associated with low anterior resection syndrome*. *Colorectal Dis*, 2021. **23**(2): p. 415-423.
18. Halpert, R.D., F.M. Crnkovich, M.H. Schreiber, *Rectal diverticulosis: a case report and review of the literature*. *Gastrointest Radiol*, 1989. **14**(3): p. 274-6.
19. Alabiso, M.E., R. Grassi, C. Fioroni, I. Marano, *Iatrogenic rectal diverticulum in patients treated with transanal stapled techniques*. *Radiol Med*, 2008. **113**(6): p. 887-94.
20. You, H., A. Sweeny, M.L. Cooper, M. Von Papen, J. Innes, *The management of diverticulitis: a review of the guidelines*. *Med J Aust*, 2019. **211**(9): p. 421-427.
21. Fozard, J.B., N.C. Armitage, J.B. Schofield, O.M. Jones, *ACPGBI position statement on elective resection for diverticulitis*. *Colorectal Dis*, 2011. **13 Suppl 3**: p. 1-11.
22. Guindi, M., R.H. Riddell, *Indeterminate colitis*. *J Clin Pathol*, 2004. **57**(12): p. 1233-44.
23. Veauthier, B., J.R. Hornecker, *Crohn's Disease: Diagnosis and Management*. *Am Fam Physician*, 2018. **98**(11): p. 661-669.
24. Park, S.H., S.K. Yang, S.K. Park, J.W. Kim, D.H. Yang, K.W. Jung, et al., *Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare*. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014. **28**(3): p. 125-30.
25. Lewis, J.D., S. Chuai, L. Nessel, G.R. Lichtenstein, F.N. Aberra, J.H. Ellenberg, *Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis*. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. **14**(12): p. 1660-6.
26. Lamb, C.A., N.A. Kennedy, T. Raine, P.A. Hendy, P.J. Smith, J.K. Limdi, et al., *British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults*. *Gut*, 2019. **68**(Suppl 3): p. s1-s106.
27. Fazio, V.W., R.P. Kiran, F.H. Remzi, J.C. Coffey, H.M. Heneghan, H.T. Kirat, et al., *Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients*. *Ann Surg*, 2013. **257**(4): p. 679-85.
28. Meima - van Praag, E.M., C.J. Buskens, R. Hompes, W.A. Bemelman, *Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review*. *International Journal of Colorectal Disease*, 2021. **36**(6): p. 1133-1145.
29. Koop, I., K. Beckh, *Gastroenterologie compact: alles für Klinik und Praxis ; 27 Tabellen*. 2010: Thieme.
30. Hollenbach, M., J. Feisthammel, A. Hoffmeister, *Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen des unteren Gastrointestinaltrakts*. *Der Internist*, 2021. **62**(2): p. 151-162.
31. Bettington, M., N. Walker, A. Clouston, I. Brown, B. Leggett, V. Whitehall, *The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges*. *Histopathology*, 2013. **62**(3): p. 367-386.

32. Wissenschaftlichen, L.O.d.A.d., D.K.e.V.u. Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), D. Krebshilfe. *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1*. 2019.
33. Day, D.W., B.C. Morson, *The adenoma-carcinoma sequence*. Major Probl Pathol, 1978. **10**: p. 58-71.
34. Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J.M. Dumonceau, G. Paspatis, et al., *Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline*. Endoscopy, 2017. **49**(3): p. 270-297.
35. Heitman, S.J., D.J. Tate, M.J. Bourke, *Optimizing Resection of Large Colorectal Polyps*. Current Treatment Options in Gastroenterology, 2017. **15**(1): p. 213-229.
36. Siewert, J.R., H.J. Stein, *Allgemeine Chirurgie*, in *Chirurgie: mit integriertem Fallquiz*, J.R. Siewert and H.J. Stein, Editors. 2012, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-185.
37. Lee, T.J.W., C.J. Rees, C. Nickerson, J. Stebbing, J.F. Abercrombie, R.J.Q. McNally, et al., *Management of complex colonic polyps in the English Bowel Cancer Screening Programme*. British Journal of Surgery, 2013. **100**(12): p. 1633-1639.
38. Zauber, A.G., S.J. Winawer, M.J. O'Brien, I. Lansdorp-Vogelaar, M. van Ballegooijen, B.F. Hankey, et al., *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths*. N Engl J Med, 2012. **366**(8): p. 687-96.
39. Dinarvand, P., E.P. Davaro, J.V. Doan, M.E. Ising, N.R. Evans, N.J. Phillips, et al., *Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2019. **143**(11): p. 1382-1398.
40. Half, E., D. Bercovich, P. Rozen, *Familial adenomatous polyposis*. Orphanet J Rare Dis, 2009. **4**: p. 22.
41. Syngal, S., R.E. Brand, J.M. Church, F.M. Giardiello, H.L. Hampel, R.W. Burt, *ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(2): p. 223-62; quiz 263.
42. Aelvoet, A.S., F. Buttitta, L. Ricciardiello, E. Dekker, *Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2022. **58-59**: p. 101793.
43. Bordeianou, L., C.W. Hicks, A.M. Kaiser, K. Alavi, R. Sudan, P.E. Wise, *Rectal Prolapse: An Overview of Clinical Features, Diagnosis, and Patient-Specific Management Strategies*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2014. **18**(5): p. 1059-1069.
44. Ommer, A., A. Herold, E. Berg, A. Fürst, T. Schiedeck, M. Sailer, *German S3-Guideline: rectovaginal fistula*. Ger Med Sci, 2012. **10**: p. Doc15.
45. Matthiessen, P., L. Hansson, R. Sjødahl, J. Rutegård, *Anastomotic-vaginal fistula (AVF) after anterior resection of the rectum for cancer-- occurrence and risk factors*. Colorectal Dis, 2010. **12**(4): p. 351-7.
46. Parks, A.G., C.L. Allen, J.D. Frank, J.F. McPartlin, *A method of treating post-irradiation rectovaginal fistulas*. Br J Surg, 1978. **65**(6): p. 417-21.

47. Schwenk, W., B. Böhm, K. Gründel, J. Müller, *Laparoscopic resection of high rectovaginal fistula with intracorporeal colorectal anastomosis and omentoplasty*. Surg Endosc, 1997. **11**(2): p. 147-9.
48. Bundesamt, S. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten* Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt Letzte Aktualisierung 13.09.2022 Abrufdatum 23.02.2023]; Available from: www.krebsdaten.de/abfrage.
49. Wittekind, C., *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage ed. Januar 2017, Wiley-VCH, Weinheim. 336.
50. Schmoll, H.J., E. Van Cutsem, A. Stein, V. Valentini, B. Glimelius, K. Haustermans, et al., *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making*. Annals of Oncology, 2012. **23**(10): p. 2479-2516.
51. Mork, M.E., Y.N. You, J. Ying, S.A. Bannon, P.M. Lynch, M.A. Rodriguez-Bigas, et al., *High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(31): p. 3544-9.
52. Wells, K., P.E. Wise, *Hereditary Colorectal Cancer Syndromes*. Surg Clin North Am, 2017. **97**(3): p. 605-625.
53. Lung, M.S., A.H. Trainer, I. Campbell, L. Lipton, *Familial colorectal cancer*. Internal Medicine Journal, 2015. **45**(5): p. 482-491.
54. Liang, P.S., T.Y. Chen, E. Giovannucci, *Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer, 2009. **124**(10): p. 2406-15.
55. Wang, Y., H. Duan, H. Yang, J. Lin, *A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(5): p. 6878-89.
56. Ekobom, A., C. Helmick, M. Zack, H.O. Adami, *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. N Engl J Med, 1990. **323**(18): p. 1228-33.
57. van Rossum, L.G., A.F. van Rijn, I.P. van Munster, J.B. Jansen, P. Fockens, R.J. Laheij, et al., *Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests*. Neth J Med, 2009. **67**(5): p. 182-6.
58. Saidi, H.S., D. Karuri, E.O. Nyaim, *Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer*. East Afr Med J, 2008. **85**(6): p. 259-62.
59. Rajput, A., K. Bullard Dunn, *Surgical management of rectal cancer*. Semin Oncol, 2007. **34**(3): p. 241-9.
60. Klöppel, G., *Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*. Endocrine-Related Cancer, 2011. **18**(S1): p. S1-S16.
61. Kulke, M.H., A.B. Benson, E. Bergsland, J.D. Berlin, L.S. Blasztkowsky, M.A. Choti, et al., *Neuroendocrine Tumors*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(6): p. 724-764.

62. Anthony, L.B., J.R. Strosberg, D.S. Klimstra, W.J. Maples, T.M. O'Dorisio, R.R.P. Warner, et al., *The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (NETs): Well-Differentiated NETs of the Distal Colon and Rectum*. *Pancreas*, 2010. **39**(6): p. 767-774.
63. Riss, P., K. Scheuba, O. Strobel, [Endocrine and neuroendocrine tumors]. *Chirurg*, 2021. **92**(11): p. 996-1002.
64. McDermott, F.D., A. Heeney, D. Courtney, H. Mohan, D. Winter, *Rectal carcinoids: a systematic review*. *Surgical Endoscopy*, 2014. **28**(7): p. 2020-2026.
65. [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol*, 2018. **56**(6): p. 583-681.
66. Mastoraki, A., D. Psarras, S. Mastoraki, P. Vassiliu, N. Danias, V. Smyrniotis, et al., *Rectum sarcoma: challenging diagnostic and therapeutic modalities*. *J Gastrointest Cancer*, 2013. **44**(3): p. 260-3.
67. Kirchberg, J., J. Weitz, *Intraabdominelle und retroperitoneale Sarkome*. *Der Chirurg*, 2016. **87**(3): p. 255-268.
68. Meijer, S., T. Peretz, J.J. Gaynor, C. Tan, S.I. Hajdu, M.F. Brennan, *Primary Colorectal Sarcoma: A Retrospective Review and Prognostic Factor Study of 50 Consecutive Patients*. *Archives of Surgery*, 1990. **125**(9): p. 1163-1168.
69. Akwari, O.E., R.R. Dozois, L.H. Weiland, O.H. Beahrs, *Leiomyosarcoma of the small and large bowel*. *Cancer*, 1978. **42**(3): p. 1375-84.
70. Khalifa, A.A., W.L. Bong, V.K. Rao, M.J. Williams, *Leiomyosarcoma of the rectum: Report of a case and review of the literature*. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1986. **29**(6): p. 427-432.
71. Thiels, C.A., J.R. Bergquist, A.C. Krajewski, H.E. Lee, H. Nelson, K.L. Mathis, et al., *Outcomes of Primary Colorectal Sarcoma: A National Cancer Data Base (NCDB) Review*. *J Gastrointest Surg*, 2017. **21**(3): p. 560-568.
72. Wei, Z., R. Mao, Y. Zhang, X. Bi, J. Zhou, Z. Li, et al., *The prognostic factors of primary colorectal sarcoma and the clinical outcomes of negative lymph node dissection*. *Ann Transl Med*, 2021. **9**(3): p. 250.
73. Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF, *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome*. 2022. **Kurzversion 1.1, 2022**.
74. Cuffy, M., F. Abir, W.E. Longo, *Management of Less Common Tumors of the Colon, Rectum, and Anus*. *Clinical Colorectal Cancer*, 2006. **5**(5): p. 327-337.
75. Joensuu, H., P. Hohenberger, C.L. Corless, *Gastrointestinal stromal tumour*. *The Lancet*, 2013. **382**(9896): p. 973-983.
76. Nicholson, A.G., P.M. Cox, C.G. Marks, M.G. Cook, *Primary malignant melanoma of the rectum*. *Histopathology*, 1993. **22**(3): p. 261-4.
77. Sutherland, C.M., J.S. Chmiel, D.E. Henson, D.P. Winchester, *Patient characteristics, methods of diagnosis, and treatment of mucous membrane melanoma in the United States of America*. *J Am Coll Surg*, 1994. **179**(5): p. 561-6.

78. Pessaux, P., M. Pocard, D. Elias, P. Duvillard, M.-F. Avril, P. Zimmerman, et al., *Surgical management of primary anorectal melanoma*. British Journal of Surgery, 2004. **91**(9): p. 1183-1187.
79. Bishop, K.D.,A.J. Olszewski, *Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: a population-based analysis*. Int J Cancer, 2014. **134**(12): p. 2961-71.
80. Tacastacas, J.D., J. Bray, Y.K. Cohen, J. Arbesman, J. Kim, H.B. Koon, et al., *Update on primary mucosal melanoma*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **71**(2): p. 366-375.
81. David, A.W.,B. Perakath, *Management of anorectal melanomas: a 10-year review*. Trop Gastroenterol, 2007. **28**(2): p. 76-8.
82. Hermann Triepel, H.S., Robert Herrlinger, Adolf Faller, *Die Fachwörter der Anatomie, Histologie und Embryologie. Ableitung und Aussprache*. 29. Auflage ed. 1978, München J. F. Bergmann.
83. Maslekar, S., E.-W. Toh, R. Adair, J.P. Bate,I. Botterill, *Systematic review of anorectal varices*. Colorectal Disease, 2013. **15**(12): p. e702-e710.
84. Nandakumar, G., S.L. Stein,F. Michelassi, *Anastomoses of the lower gastrointestinal tract*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2009. **6**(12): p. 709-716.
85. Brescia, M.J., J.E. Cimino, K. Appel,B.J. Hurwich, *Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula*. N Engl J Med, 1966. **275**(20): p. 1089-92.
86. Chater, N., J. Mani,K. Tonnemacher, *Superficial temporal artery bypass in occlusive cerebral vascular disease*. Calif Med, 1973. **119**(2): p. 9-13.
87. T. Kocher, F.H., *Anastomosen-Techniken im Magen-Darm-Trakt*. 1. Auflage ed. 1999, Krefeld: Auto Suture Deutschland GmbH. 240.
88. Thiede, A., M. Sailer,D. Geiger, *Anastomosentechniken am Gastrointestinaltrakt*, in *Chirurgie upgrade 2002: Weiter- und Fortbildung*, P. Lobenhoffer, Editor. 2002, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 10-23.
89. Wang, Z., *Colonic J-pouch versus side-to-end anastomosis for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. BMC Surg, 2021. **21**(1): p. 331.
90. Matsuda, A., M. Miyashita, S. Matsumoto, N. Sakurazawa, G. Takahashi, M. Yamada, et al., *Isoperistaltic versus antiperistaltic stapled side-to-side anastomosis for colon cancer surgery: a randomized controlled trial*. J Surg Res, 2015. **196**(1): p. 107-12.
91. Ibáñez, N., J. Abrisqueta, J. Luján, Q. Hernández, M.D. Rufete,P. Parrilla, *Isoperistaltic versus antiperistaltic ileocolic anastomosis. Does it really matter? Results from a randomised clinical trial (ISOVANTI)*. Surgical Endoscopy, 2019. **33**(9): p. 2850-2857.
92. Jähne, J., *Intestinale Anastomosentechniken*. Der Chirurg, 2011. **82**(1): p. 5-6.
93. Varela, C., M. Nassr, A. Razak,N.K. Kim, *Double-layered hand-sewn anastomosis: a valuable resource for the colorectal surgeon*. Ann Coloproctol, 2022. **38**(3): p. 271-275.

94. Slieker, J.C., F. Daams, I.M. Mulder, J. Jeekel, J.F. Lange, *Systematic review of the technique of colorectal anastomosis*. JAMA Surg, 2013. **148**(2): p. 190-201.
95. Choy, P.Y., I.P. Bissett, J.G. Docherty, B.R. Parry, A. Merrie, A. Fitzgerald, *Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(9): p. Cd004320.
96. Zoedler, T., H. Becker, H.D. Röher, *[Continuous single layer anastomosis as the standard procedure in the gastrointestinal tract]*. Chirurg, 1995. **66**(1): p. 50-3.
97. Burch, J.M., R.J. Franciose, E.E. Moore, W.L. Biffl, P.J. Offner, *Single-layer continuous versus two-layer interrupted intestinal anastomosis: a prospective randomized trial*. Ann Surg, 2000. **231**(6): p. 832-7.
98. Sajid, M.S., M.R. Siddiqui, M.K. Baig, *Single layer versus double layer suture anastomosis of the gastrointestinal tract*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. Cd005477.
99. Shikata, S., H. Yamagishi, Y. Taji, T. Shimada, Y. Noguchi, *Single-versus two-layer intestinal anastomosis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. BMC Surg, 2006. **6**: p. 2.
100. Gaidry, A.D., L. Tremblay, D. Nakayama, R.C. Ignacio, Jr., *The History of Surgical Staplers: A Combination of Hungarian, Russian, and American Innovation*. Am Surg, 2019. **85**(6): p. 563-566.
101. Hült, H. *Ein neuer Magendarm-Nähapparat. II. in Kongreß der Ungarischen Gesellschaft für Chirurgie. Pester Med-Chir Presse*. 1908.
102. Kirschniak, A., F.A. Granderath, *Laparoskopie in der chirurgischen Weiterbildung: Grundtechniken und Standardeingriffe*. 2017: Springer Berlin Heidelberg.
103. Böttcher, K., *Klammerinstrumente in der gastrointestinalen Chirurgie, in Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie, V.* Schumpelick, J.R. Siewert, and M. Rothmund, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 153-157.
104. Schumpelick, V., J.R. Siewert, M. Rothmund, *Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie*. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
105. Beart, R.W., K.A. Kelly, *Randomized prospective evaluation of the EEA stapler for colorectal anastomoses*. The American Journal of Surgery, 1981. **141**(1): p. 143-147.
106. Thiede, A., M. Sailer, D. Geiger, *[Anastomosis techniques in the gastrointestinal tract]*. Chirurg, 2000. **71**(5): p. 601-14.
107. Offodile, A.C., 2nd, D.L. Feingold, A. Nasar, R.L. Whelan, T.D. Arnell, *High incidence of technical errors involving the EEA circular stapler: a single institution experience*. J Am Coll Surg, 2010. **210**(3): p. 331-5.
108. Neutzling, C.B., S.A. Lustosa, I.M. Proenca, E.M. da Silva, D. Matos, *Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(2): p. Cd003144.
109. Schumpelick, V., *90. Anteriore Rektumresektion*, in *Operationsatlas Chirurgie*. 2013, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
110. Knight, C.D., F.D. Griffen, *An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler*. Surgery, 1980. **88**(5): p. 710-4.

111. Griffen, F.D., C.D. Knight, Sr., J.M. Whitaker, C.D. Knight, Jr., *The double stapling technique for low anterior resection. Results, modifications, and observations.* Ann Surg, 1990. **211**(6): p. 745-51; discussion 751-2.
112. Redmond, H.P., O.M. Austin, A.P. Clery, J.M. Deasy, *Safety of double-stapled anastomosis in low anterior resection.* Br J Surg, 1993. **80**(7): p. 924-7.
113. Moritz, E., D. Achleitner, N. Hölbling, K. Miller, T. Speil, F. Weber, *Single vs. double stapling technique in colorectal surgery.* Diseases of the Colon & Rectum, 1991. **34**(6): p. 495-497.
114. Radovanovic, Z., T. Petrovic, D. Radovanovic, M. Breberina, A. Golubovic, D. Lukic, *Single versus double stapling anastomotic technique in rectal cancer surgery.* Surg Today, 2014. **44**(6): p. 1026-31.
115. Kim, H.J., G.S. Choi, J.S. Park, S.Y. Park, *Comparison of intracorporeal single-stapled and double-stapled anastomosis in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a case-control study.* Int J Colorectal Dis, 2013. **28**(1): p. 149-56.
116. Schumpelick, V., *89. Hemikolektomie links,* in *Operationsatlas Chirurgie.* 2013, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
117. Hundertmark, J., M. Liehn, L. Steinmüller, H. Schimmelpenning, R. Weise, M. Preuth, et al., *Allgemeinchirurgie und Viszeralchirurgie,* in *OP-Handbuch: Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf,* M. Liehn, et al., Editors. 2021, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 37-176.
118. Marjanovic, G., U.T. Hopt, *Physiologie der Anastomosenheilung.* Der Chirurg, 2011. **82**(1): p. 41-47.
119. Martens, M.F., T. Hendriks, *Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel.* Gut, 1991. **32**(12): p. 1482-7.
120. Jiborn, H., J. Ahonen, B. Zederfeldt, *Healing of experimental colonic anastomoses. III. Collagen metabolism in the colon after left colon resection.* Am J Surg, 1980. **139**(3): p. 398-405.
121. Thompson, S.K., E.Y. Chang, B.A. Jobe, *Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I.* Microsurgery, 2006. **26**(3): p. 131-6.
122. Hirsch, J.E., F.B. Campbell, J.G. Campbell, *Preoperative antibiotic and mechanical preparation of the colon.* Dis Colon Rectum, 1959. **2**: p. 562-4.
123. Güenaga, K.F., D. Matos, P. Wille-Jørgensen, *Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery.* Cochrane Database Syst Rev, 2011. **2011**(9): p. Cd001544.
124. Rollins, K.E., H. Javanmard-Emamghissi, D.N. Lobo, *Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis.* World J Gastroenterol, 2018. **24**(4): p. 519-536.
125. Ambe, P.C., K. Zarras, M. Stodolski, I. Wirjawan, H. Zirngibl, *Routine preoperative mechanical bowel preparation with additive oral antibiotics is associated with a reduced risk of anastomotic leakage in patients undergoing elective oncologic resection for colorectal cancer.* World J Surg Oncol, 2019. **17**(1): p. 20.
126. Kiran, R.P., A.C. Murray, C. Chiuzan, D. Estrada, K. Forde, *Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics*

- significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. Ann Surg, 2015. 262(3): p. 416-25; discussion 423-5.*
127. Cruse, P.J.E.,R. Foord, *A Five-Year Prospective Study of 23,649 Surgical Wounds. Archives of Surgery, 1973. 107(2): p. 206-210.*
 128. *Prävention postoperativer Wundinfektionen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018. 61(4): p. 448-473.*
 129. Jeong, D.S., Y.H. Kim,K.J. Kim, *Surgical Outcomes and Risk Factors in Patients Who Underwent Emergency Colorectal Surgery. Ann Coloproctol, 2017. 33(6): p. 239-244.*
 130. Baer, C., R. Menon, S. Bastawrous,A. Bastawrous, *Emergency Presentations of Colorectal Cancer. Surg Clin North Am, 2017. 97(3): p. 529-545.*
 131. Oh, N.H.,K.J. Kim, *Outcomes and Risk Factors Affecting Mortality in Patients Who Underwent Colorectal Emergency Surgery. Ann Coloproctol, 2016. 32(4): p. 133-8.*
 132. Aydin, H.N., P.P. Tekkis, F.H. Remzi, V. Constantinides,V.W. Fazio, *Evaluation of the risk of a nonrestorative resection for the treatment of diverticular disease: the Cleveland Clinic diverticular disease propensity score. Dis Colon Rectum, 2006. 49(5): p. 629-39.*
 133. Isbister, W.H.,J. Prasad, *Emergency large bowel surgery: a 15-year audit. International Journal of Colorectal Disease, 1997. 12(5): p. 285-290.*
 134. Al-Temimi, M.H., M. Griffee, T.M. Enniss, R. Preston, D. Vargo, S. Overton, et al., *When is death inevitable after emergency laparotomy? Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. J Am Coll Surg, 2012. 215(4): p. 503-11.*
 135. Poulton, T.,D. Murray, *Pre-optimisation of patients undergoing emergency laparotomy: a review of best practice. Anaesthesia, 2019. 74 Suppl 1: p. 100-107.*
 136. Peden, C.J., G. Aggarwal, R.J. Aitken, I.D. Anderson, N. Bang Foss, Z. Cooper, et al., *Guidelines for Perioperative Care for Emergency Laparotomy Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: Part 1-Preoperative: Diagnosis, Rapid Assessment and Optimization. World J Surg, 2021. 45(5): p. 1272-1290.*
 137. Zhang, F.W., Z.Y. Zhou, H.L. Wang, J.X. Zhang, B.S. Di, W.H. Huang, et al., *Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. 15(22): p. 9985-96.*
 138. Zettervall, S.L., I.N. Haskins, S.E. Deery, R.L. Amdur, P.P. Lin,K. Vaziri, *Open Colectomies of Shorter Operative Time Do Not Result in Improved Outcomes Compared With Prolonged Laparoscopic Operations. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2017. 27(5): p. 361-365.*
 139. la Chapelle, C.F., H.A. Swank, M.E. Wessels, B.W. Mol, S.M. Rubinstein,F.W. Jansen, *Trocar types in laparoscopy. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. Cd009814.*

140. Arezzo, A., R. Passera, G. Scozzari, M. Verra, M. Morino, *Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis*. *Surgical Endoscopy*, 2013. **27**(5): p. 1485-1502.
141. Ye, C., X. Wang, Y. Sun, Y. Deng, Y. Huang, P. Chi, *A nomogram predicting the difficulty of laparoscopic surgery for rectal cancer*. *Surg Today*, 2021. **51**(11): p. 1835-1842.
142. Hasson, H.M., *A modified instrument and method for laparoscopy*. *Am J Obstet Gynecol*, 1971. **110**(6): p. 886-7.
143. Ahmad, G., J. Baker, J. Finnerty, K. Phillips, A. Watson, *Laparoscopic entry techniques*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **1**(1): p. Cd006583.
144. Montz, F.J., C.H. Holschneider, M.G. Munro, *Incisional hernia following laparoscopy: a survey of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. *Obstet Gynecol*, 1994. **84**(5): p. 881-4.
145. Holzinger, F., C. Klaiber, *Trokarhernien Eine seltene, potenziell gefährliche Komplikation nach laparoskopischen Eingriffen*. *Der Chirurg*, 2002. **73**(9): p. 899-904.
146. Emoto, S., H. Ishigami, H. Yamaguchi, S. Ishihara, E. Sunami, J. Kitayama, et al., *Port-site metastasis after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer*. *Surgery Today*, 2017. **47**(3): p. 280-283.
147. Ng, S.S.M., K.L. Leung, J.F.Y. Lee, R.Y.C. Yiu, J.C.M. Li, A.Y.B. Teoh, et al., *Laparoscopic-Assisted Versus Open Abdominoperineal Resection for Low Rectal Cancer: A Prospective Randomized Trial*. *Annals of Surgical Oncology*, 2008. **15**(9): p. 2418-2425.
148. Krane, M.K., A. Fichera, *Laparoscopic rectal cancer surgery: where do we stand?* *World J Gastroenterol*, 2012. **18**(46): p. 6747-55.
149. Curtis, N.J., J.D. Foster, D. Miskovic, C.S.B. Brown, P.J. Hewett, S. Abbott, et al., *Association of Surgical Skill Assessment With Clinical Outcomes in Cancer Surgery*. *JAMA Surg*, 2020. **155**(7): p. 590-598.
150. Trottier, D.C., G. Martel, R.P. Boushey, *Complications in laparoscopic intestinal surgery: prevention and management*. *Minerva Chir*, 2009. **64**(4): p. 339-54.
151. Bonjer, H.J., C.L. Deijen, G.A. Abis, M.A. Cuesta, M.H. van der Pas, E.S. de Lange-de Klerk, et al., *A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(14): p. 1324-32.
152. Martínez-Pérez, A., M.C. Carra, F. Brunetti, N. de'Angelis, *Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Surg*, 2017. **152**(4): p. e165665.
153. Kim, M.J., S.C. Park, J.W. Park, H.J. Chang, D.Y. Kim, B.H. Nam, et al., *Robot-assisted Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Phase II Open Label Prospective Randomized Controlled Trial*. *Ann Surg*, 2018. **267**(2): p. 243-251.
154. D'Annibale, A., G. Pernazza, I. Monsellato, V. Pende, G. Lucandri, P. Mazzocchi, et al., *Total mesorectal excision: a comparison of oncological and functional outcomes between robotic and laparoscopic surgery for rectal cancer*. *Surg Endosc*, 2013. **27**(6): p. 1887-95.

155. Ahmed, J., H. Cao, S. Panteleimonitis, J. Khan, A. Parvaiz, *Robotic vs laparoscopic rectal surgery in high-risk patients*. *Colorectal Disease*, 2017. **19**(12): p. 1092-1099.
156. Rencuzogullari, A., E. Gorgun, *Robotic rectal surgery*. *Journal of Surgical Oncology*, 2015. **112**(3): p. 326-331.
157. Kim, C.W., C.H. Kim, S.H. Baik, *Outcomes of Robotic-Assisted Colorectal Surgery Compared with Laparoscopic and Open Surgery: a Systematic Review*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014. **18**(4): p. 816-830.
158. Kirchberg, J., T. Mees, J. Weitz, *Robotik im Operationssaal*. *Der Chirurg*, 2016. **87**(12): p. 1025-1032.
159. Prete, F.P., A. Pezzolla, F. Prete, M. Testini, R. Marzaioli, A. Patriti, et al., *Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Ann Surg*, 2018. **267**(6): p. 1034-1046.
160. Park, I.J., J.C. Kim, *Adequate length of the distal resection margin in rectal cancer: from the oncological point of view*. *J Gastrointest Surg*, 2010. **14**(8): p. 1331-7.
161. Heberer, G., H. Denecke, E. Pratschke, R. Teichmann, *Anterior and low anterior resection*. *World Journal of Surgery*, 1982. **6**(5): p. 517-524.
162. Dixon, C.F., *Anterior Resection for Malignant Lesions of the Upper Part of the Rectum and Lower Part of the Sigmoid*. *Ann Surg*, 1948. **128**(3): p. 425-42.
163. Willis, S., V. Schumpelick, *Rekonstruktion nach Rektumresektion*. *Der Chirurg*, 2004. **75**(1): p. 13-20.
164. Lewis, W.G., P.J. Holdsworth, B.M. Stephenson, P.J. Finan, D. Johnston, *Role of the rectum in the physiological and clinical results of coloanal and colorectal anastomosis after anterior resection for rectal carcinoma*. *Br J Surg*, 1992. **79**(10): p. 1082-6.
165. Levack, M.M., L.R. Savitt, D.L. Berger, P.C. Shellito, R.A. Hodin, D.W. Rattner, et al., *Sigmoidectomy syndrome? Patients' perspectives on the functional outcomes following surgery for diverticulitis*. *Dis Colon Rectum*, 2012. **55**(1): p. 10-7.
166. Abdalla, T.S.A., M. Zimmermann, L. Weisheit, M. Thomaschewski, S. Deichmann, J. Nolde, et al., *Long-term functional outcome after tubular laparoscopic sigmoid resection for diverticular disease*. *Int J Colorectal Dis*, 2023. **38**(1): p. 14.
167. Keane, C., N.S. Fearnhead, L.G. Bordeianou, P. Christensen, E.E. Basany, S. Laurberg, et al., *International Consensus Definition of Low Anterior Resection Syndrome*. *Dis Colon Rectum*, 2020. **63**(3): p. 274-284.
168. Buzatti, K., A. Petroianu, *Pathophysiological aspects of the low anterior resection syndrome for treatment of rectal cancer*. *Rev Col Bras Cir*, 2017. **44**(4): p. 397-402.
169. Emmertsen, K.J., T.Y.-T. Chen, S. Laurberg, *Functional results after treatment for rectal cancer*. *Journal of Coloproctology*, 2014. **34**(01): p. 055-061.
170. Fürst, A., *Kontinuitätswiederherstellung nach tiefer anteriorer Rektumresektion*. *coloproctology*, 2010. **32**(4): p. 227-235.

171. Parc, R., E. Tiret, P. Frileux, E. Moszkowski, J. Loygue, *Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma*. Br J Surg, 1986. **73**(2): p. 139-41.
172. Brown, C.J., D.S. Fenech, R.S. McLeod, *Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **2008**(2): p. Cd006040.
173. Rullier, E., Q. Denost, V. Vendrely, A. Rullier, C. Laurent, *Low Rectal Cancer: Classification and Standardization of Surgery*. Diseases of the Colon & Rectum, 2013. **56**(5): p. 560-567.
174. Schiessel, R., J. Karner-Hanusch, F. Herbst, B. Teleky, M. Wunderlich, *Intersphincteric resection for low rectal tumours*. Br J Surg, 1994. **81**(9): p. 1376-8.
175. Akagi, Y., T. Kinugasa, K. Shirouzu, *Intersphincteric resection for very low rectal cancer: a systematic review*. Surgery Today, 2013. **43**(8): p. 838-847.
176. Shelygin, Y.A., G.I. Vorobiev, D.Y. Pikunov, E.V. Markova, Y.A. Djhanaev, O.Y. Fomenko, *Intersphincteric resection with partial removal of external anal sphincter for low rectal cancer*. Acta Chir Iugosl, 2008. **55**(3): p. 45-53.
177. Dimitriou, N., O. Michail, D. Moris, J. Griniatsos, *Low rectal cancer: Sphincter preserving techniques-selection of patients, techniques and outcomes*. World J Gastrointest Oncol, 2015. **7**(7): p. 55-70.
178. Schumpelick, V., *91. Rektumexstirpation*, in *Operationsatlas Chirurgie*. 2013, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
179. West, N.P., C. Anderin, K.J. Smith, T. Holm, P. Quirke, *Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer*. Br J Surg, 2010. **97**(4): p. 588-99.
180. Maguire, B., C. Clancy, T.M. Connelly, B.J. Mehigan, P. McCormick, D.F. Altomare, et al., *Quality of life meta-analysis following coloanal anastomosis versus abdominoperineal resection for low rectal cancer*. Colorectal Dis, 2022. **24**(7): p. 811-820.
181. Digennaro, R., M. Tondo, F. Cuccia, I. Giannini, F. Pezzolla, M. Rinaldi, et al., *Coloanal anastomosis or abdominoperineal resection for very low rectal cancer: what will benefit, the surgeon's pride or the patient's quality of life?* Int J Colorectal Dis, 2013. **28**(7): p. 949-57.
182. Fields, A.C., R.E. Scully, L.V. Saadat, P. Lu, J.S. Davids, R. Bleday, et al., *Oncologic outcomes for low rectal adenocarcinoma following low anterior resection with coloanal anastomosis versus abdominoperineal resection: a National Cancer Database propensity matched analysis*. Int J Colorectal Dis, 2019. **34**(5): p. 843-848.
183. den Dulk, M., H. Putter, L. Collette, C.A.M. Marijnen, J. Folkesson, J.-F. Bosset, et al., *The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: The European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer*. European Journal of Cancer, 2009. **45**(7): p. 1175-1183.
184. Nagtegaal, I.D., C.J.H.v.d. Velde, C.A.M. Marijnen, J.H.J.M.v. Krieken, P. Quirke, *Low Rectal Cancer: A Call for a Change of Approach in*

- Abdominoperineal Resection*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(36): p. 9257-9264.
185. Salerno, G., I. Chandler, A. Wotherspoon, K. Thomas, B. Moran, G. Brown, *Sites of surgical waisting in the abdominoperineal specimen*. British Journal of Surgery, 2008. **95**(9): p. 1147-1154.
 186. Holm, T., A. Ljung, T. Häggmark, G. Jurell, J. Lagergren, *Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer*. British Journal of Surgery, 2006. **94**(2): p. 232-238.
 187. Foster, J.D., S. Tou, N.J. Curtis, N.J. Smart, A. Acheson, C. Maxwell-Armstrong, et al., *Closure of the perineal defect after abdominoperineal excision for rectal adenocarcinoma - ACPGBI Position Statement*. Colorectal Dis, 2018. **20 Suppl 5**: p. 5-23.
 188. Negoi, I., S. Hostiuc, S. Paun, R.I. Negoi, M. Beuran, *Extralevator vs conventional abdominoperineal resection for rectal cancer-A systematic review and meta-analysis*. Am J Surg, 2016. **212**(3): p. 511-26.
 189. Hanif, Z., A. Bradley, A. Hammad, A. Mukherjee, *Extralevator abdominoperineal excision (Elape): A retrospective cohort study*. Ann Med Surg (Lond), 2016. **10**: p. 32-5.
 190. Yu, H.C., H. Peng, X.S. He, R.S. Zhao, *Comparison of short- and long-term outcomes after extralevator abdominoperineal excision and standard abdominoperineal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Int J Colorectal Dis, 2014. **29**(2): p. 183-91.
 191. Heald, R.J., *A new approach to rectal cancer*. Br J Hosp Med, 1979. **22**(3): p. 277-81.
 192. MacFarlane, J.K., R.D. Ryall, R.J. Heald, *Mesorectal excision for rectal cancer*. Lancet, 1993. **341**(8843): p. 457-60.
 193. Monson, J.R.T., M.R. Weiser, W.D. Buie, G.J. Chang, J.F. Rafferty, W.D. Buie, et al., *Practice Parameters for the Management of Rectal Cancer (Revised)*. Diseases of the Colon & Rectum, 2013. **56**(5): p. 535-550.
 194. Sun, R., Z. Dai, Y. Zhang, J. Lu, Y. Zhang, Y. Xiao, *The incidence and risk factors of low anterior resection syndrome (LARS) after sphincter-preserving surgery of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Support Care Cancer, 2021. **29**(12): p. 7249-7258.
 195. Hartmann, H. *Nouveau procédé d'ablation des cancers de la partie terminale du colon pelvien*. in *Trentieme Congres de Chirurgie*. 1921.
 196. Desai, D.C., E.J. Brennan, Jr., J.F. Reilly, R.D. Slink, Jr., *The utility of the Hartmann procedure*. Am J Surg, 1998. **175**(2): p. 152-4.
 197. van de Wall, B.J., W.A. Draaisma, E.S. Schouten, I.A. Broeders, E.C. Consten, *Conventional and laparoscopic reversal of the Hartmann procedure: a review of literature*. J Gastrointest Surg, 2010. **14**(4): p. 743-52.
 198. Zarnescu Vasiliu, E.C., N.O. Zarnescu, R. Costea, L. Rahau, S. Neagu, *Morbidity after reversal of Hartmann operation: retrospective analysis of 56 patients*. J Med Life, 2015. **8**(4): p. 488-91.
 199. Salem, L., D.R. Flum, *Primary anastomosis or Hartmann's procedure for patients with diverticular peritonitis? A systematic review*. Dis Colon Rectum, 2004. **47**(11): p. 1953-64.

200. Lambrichts, D.P.V., S. Vennix, G.D. Musters, I.M. Mulder, H.A. Swank, A.G.M. Hoofwijk, et al., *Hartmann's procedure versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or faecal peritonitis (LADIES): a multicentre, parallel-group, randomised, open-label, superiority trial*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019. **4**(8): p. 599-610.
201. Guay, J., M. Nishimori, S. Kopp, *Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **7**(7): p. Cd001893.
202. Gustafsson, U.O., M.J. Scott, M. Hubner, J. Nygren, N. Demartines, N. Francis, et al., *Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018*. *World Journal of Surgery*, 2019. **43**(3): p. 659-695.
203. *Bed Rest, Thrombosis, and Embolism*. *The Lancet*, 1958. **271**(7018): p. 465-466.
204. Felder, S., M.S. Rasmussen, R. King, B. Sklow, M. Kwaan, R. Madoff, et al., *Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **3**(3): p. Cd004318.
205. Zhuang, C.L., X.Z. Ye, C.J. Zhang, Q.T. Dong, B.C. Chen, Z. Yu, *Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Dig Surg*, 2013. **30**(3): p. 225-32.
206. Abet, E., F. Drissi, C. Couëtte, M.H. Jean, F. Denimal, J. Podevin, et al., *Predictive value of inflammatory markers for postoperative recovery following colorectal surgery*. *Int J Colorectal Dis*, 2020. **35**(6): p. 1125-1131.
207. Kirchhoff, P., P.-A. Clavien, D. Hahnloser, *Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies*. *Patient Safety in Surgery*, 2010. **4**(1): p. 5.
208. Lippert, H., *20 Rektum*, in *Risiken und Komplikationen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie*. 2018, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
209. Rentsch, M., M. Kasperek, *Komplikationen in der kolorektalen Chirurgie*, in *Komplikationsmanagement in der Chirurgie: Allgemein Chirurgie - Viszeralchirurgie - Thoraxchirurgie*, M. Rentsch, et al., Editors. 2015, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 203-217.
210. Paun, B.C., S. Cassie, A.R. MacLean, E. Dixon, W.D. Buie, *Postoperative complications following surgery for rectal cancer*. *Ann Surg*, 2010. **251**(5): p. 807-18.
211. Kupsch, J., K. Matzel, T. Jackisch, A. Sims, H. Witzigmann, S. Stelzner, *Low Anterior Resection Syndrom (LARS) – eine Analyse bei 265 Patienten nach anteriorer Rektumresektion wegen Karzinoms mithilfe des LARS Scores*. *Zentralbl Chir*, 2016. **141**(04): p. A7.
212. Gans, S.L., J.J. Atema, S. van Dieren, B.G. Koerkamp, M.A. Boermeester, *Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and*

- meta-analysis*. International Journal of Colorectal Disease, 2015. **30**(7): p. 861-873.
213. MacKay, G.J., R.G. Molloy, P.J. O'Dwyer, *C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection*. Colorectal Disease, 2011. **13**(5): p. 583-587.
 214. Tavernier, C., A.N. Flaris, G. Passot, O. Glehen, V. Kepenekian, E. Cotte, *Assessing Criteria for a Safe Early Discharge After Laparoscopic Colorectal Surgery*. JAMA Surg, 2022. **157**(1): p. 52-58.
 215. Rahbari, N.N., J. Weitz, W. Hohenberger, R.J. Heald, B. Moran, A. Ulrich, et al., *Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer*. Surgery, 2010. **147**(3): p. 339-51.
 216. Baum, P., J. Diers, S. Lichthardt, C. Kastner, N. Schlegel, C.T. Germer, et al., *Mortality and Complications Following Visceral Surgery: A Nationwide Analysis Based on the Diagnostic Categories Used in German Hospital Invoicing Data*. Dtsch Arztebl Int, 2019. **116**(44): p. 739-746.
 217. Kienle, P., J.R. Magdeburg, *Chronische Anastomoseninsuffizienz nach tiefer Rektumresektion – ein ungelöstes Problem?* Der Chirurg, 2021. **92**(7): p. 605-611.
 218. Sparreboom, C.L., J.T. van Groningen, H.F. Lingsma, M. Wouters, A.G. Menon, G.J. Kleinrensink, et al., *Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit*. Dis Colon Rectum, 2018. **61**(11): p. 1258-1266.
 219. Yang, S.Y., Y.D. Han, M.S. Cho, H. Hur, B.S. Min, K.Y. Lee, et al., *Late anastomotic leakage after anal sphincter saving surgery for rectal cancer: is it different from early anastomotic leakage?* International Journal of Colorectal Disease, 2020. **35**(7): p. 1321-1330.
 220. Borstlap, W.A.A., E. Westerduin, T.S. Aukema, W.A. Bemelman, P.J. Tanis, *Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study*. Ann Surg, 2017. **266**(5): p. 870-877.
 221. Phitayakorn, R., C.P. Delaney, H.L. Reynolds, B.J. Champagne, A.G. Heriot, P. Neary, et al., *Standardized Algorithms for Management of Anastomotic Leaks and Related Abdominal and Pelvic Abscesses After Colorectal Surgery*. World Journal of Surgery, 2008. **32**(6): p. 1147-1156.
 222. Alberts, J.C.J., A. Parvaiz, B.J. Moran, *Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection*. Colorectal Disease, 2003. **5**(5): p. 478-482.
 223. Kanellos, I., K. Vasiliadis, S. Angelopoulos, T. Tsachalis, M.G. Pramateftakis, I. Mantzoros, et al., *Anastomotic leakage following anterior resection for rectal cancer*. Techniques in Coloproctology, 2004. **8**(1): p. s79-s81.
 224. Fukada, M., N. Matsushashi, T. Takahashi, H. Imai, Y. Tanaka, K. Yamaguchi, et al., *Risk and early predictive factors of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer*. World J Surg Oncol, 2019. **17**(1): p. 178.

225. Peel, A.L.,E.W. Taylor, *Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. Ann R Coll Surg Engl*, 1991. **73**(6): p. 385-8.
226. Eckmann, C., P. Kujath, T.H. Schiedeck, H. Shekarriz,H.P. Bruch, *Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. Int J Colorectal Dis*, 2004. **19**(2): p. 128-33.
227. Alves, A., Y. Panis, M. Pocard, J.M. Regimbeau,P. Valleur, *Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. J Am Coll Surg*, 1999. **189**(6): p. 554-9.
228. Sutton, C.D., L.J. Marshall, N. Williams, D.P. Berry, W.M. Thomas,M.J. Kelly, *Colo-rectal anastomotic leakage often masquerades as a cardiac complication. Colorectal Disease*, 2004. **6**(1): p. 21-22.
229. Isbister, W.H., *Anastomotic leak in colorectal surgery: a single surgeon's experience. ANZ J Surg*, 2001. **71**(9): p. 516-20.
230. Bellows, C.F., L.S. Webber, D. Albo, S. Awad,D.H. Berger, *Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. Techniques in Coloproctology*, 2009. **13**(1): p. 41-47.
231. Luo, J., H. Wu, Y. Jiang, Y. Yang, J. Yuan,Q. Tong, *The Role of Heart Rate, Body Temperature, and Respiratory Rate in Predicting Anastomotic Leakage following Surgery for Rectal Cancer. Mediators Inflamm*, 2021. **2021**: p. 8698923.
232. Mileski, W.J., R.J. Joehl, R.V. Rege,D.L. Nahrwold, *Treatment of Anastomotic Leakage Following Low Anterior Colon Resection. Archives of Surgery*, 1988. **123**(8): p. 968-971.
233. Alves, A., Y. Panis, D. Trancart, J.M. Regimbeau, M. Pocard,P. Valleur, *Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. World J Surg*, 2002. **26**(4): p. 499-502.
234. Shiwakoti, E., J. Song, J. Li, S. Wu,Z. Zhang, *Drainage smell and peritonitis are efficient indicators of anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer resection. J Int Med Res*, 2020. **48**(11): p. 300060520970766.
235. Nesbakken, A., K. Nygaard, O.C. Lunde, J. Blücher, Ø. Gjertsen,R. Dullerud, *Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. Colorectal Dis*, 2005. **7**(6): p. 576-81.
236. Zhuo, C., K. Trencheva, L. Maggiori, J.W. Milsom, T. Sonoda, P.J. Shukla, et al., *Experience of a specialist centre in the management of anastomotic sinus following leaks after low rectal or ileal pouch–anal anastomosis with diverting stoma. Colorectal Disease*, 2013. **15**(11): p. 1429-1435.
237. Arumainayagam, N., M. Chadwick,A. Roe, *The fate of anastomotic sinuses after total mesorectal excision for rectal cancer. Colorectal Dis*, 2009. **11**(3): p. 288-90.
238. Nachiappan, S., A. Askari, A. Currie, R.H. Kennedy,O. Faiz, *Intraoperative assessment of colorectal anastomotic integrity: a systematic review. Surgical Endoscopy*, 2014. **28**(9): p. 2513-2530.

239. Beard, J.D., M.L. Nicholson, R.D. Sayers, D. Lloyd, N.W. Everson, *Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial*. Br J Surg, 1990. **77**(10): p. 1095-7.
240. Boni, L., G. David, A. Mangano, G. Dionigi, S. Rausei, S. Spampatti, et al., *Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery*. Surgical Endoscopy, 2015. **29**(7): p. 2046-2055.
241. Safiejko, K., R. Tarkowski, T.P. Kozłowski, M. Koselak, M. Jachimiuk, A. Tarasik, et al., *Safety and Efficacy of Indocyanine Green in Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of 11,047 Patients*. Cancers (Basel), 2022. **14**(4).
242. Kudzus, S., C. Roesel, A. Schachtrupp, J.J. Höer, *Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage*. Langenbeck's Archives of Surgery, 2010. **395**(8): p. 1025-1030.
243. Aly, M., J.W. O'Brien, F. Clark, S. Kapur, A.T. Stearns, I. Shaikh, *Does intra-operative flexible endoscopy reduce anastomotic complications following left-sided colonic resections? A systematic review and meta-analysis*. Colorectal Dis, 2019. **21**(12): p. 1354-1363.
244. Li, V.K.M., S.D. Wexner, N. Pulido, H. Wang, H.Y. Jin, E.G. Weiss, et al., *Use of routine intraoperative endoscopy in elective laparoscopic colorectal surgery: can it further avoid anastomotic failure?* Surgical Endoscopy, 2009. **23**(11): p. 2459.
245. den Dulk, M., S.L. Noter, E.R. Hendriks, M.A. Brouwers, C.H. van der Vlies, R.J. Oostenbroek, et al., *Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(4): p. 420-6.
246. den Dulk, M., M.J. Witvliet, K. Kortram, P.A. Neijenhuis, I.H. de Hingh, A.F. Engel, et al., *The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: actively seek the leak*. Colorectal Dis, 2013. **15**(9): p. e528-33.
247. Welsch, T., S.A. Müller, A. Ulrich, A. Kischlat, U. Hinz, P. Kienle, et al., *C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery*. Int J Colorectal Dis, 2007. **22**(12): p. 1499-507.
248. Singh, P.P., I.S. Zeng, S. Srinivasa, D.P. Lemanu, A.B. Connolly, A.G. Hill, *Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery*. Br J Surg, 2014. **101**(4): p. 339-46.
249. Giaccaglia, V., P.F. Salvi, M.S. Antonelli, G. Nigri, F. Pirozzi, B. Casagranda, et al., *Procalcitonin Reveals Early Dehiscence in Colorectal Surgery: The PREDICS Study*. Ann Surg, 2016. **263**(5): p. 967-72.
250. Lagoutte, N., O. Facy, A. Ravoire, C. Chalumeau, L. Jonval, P. Rat, et al., *C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients*. J Visc Surg, 2012. **149**(5): p. e345-9.
251. Smith, S.R., P. Pockney, R. Holmes, F. Doig, J. Attia, E. Holliday, et al., *Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive*

- protein trajectory is the gold standard.* ANZ J Surg, 2018. **88**(5): p. 440-444.
252. Stephensen, B.D., F. Reid, S. Shaikh, R. Carroll, S.R. Smith, P. Pockney, *C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study.* Br J Surg, 2020. **107**(13): p. 1832-1837.
 253. Yamamoto, T., S. Umegae, K. Matsumoto, A.R. Saniabadi, *Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study.* Cytokine, 2011. **53**(2): p. 239-42.
 254. Herwig, R., B. Glodny, C. Kühle, B. Schlüter, O.A. Brinkmann, H. Strasser, et al., *Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement.* Dis Colon Rectum, 2002. **45**(4): p. 514-21.
 255. Bartels, H., *Spezielle Gesichtspunkte postoperativer Komplikationen in der Viszeralchirurgie.* Der Chirurg, 2009. **80**(9): p. 780-789.
 256. Komen, N., J. Slieker, P. Willemsen, G. Mannaerts, P. Pattyn, T. Karsten, et al., *Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage.* Am J Surg, 2014. **208**(3): p. 317-23.
 257. Lynglund, O.M., M.B. Ellebæk, Z. Al-Dakhiel, P. Wied Greisen, B. Schnack Brandt Rasmussen, O. Graumann, et al., *Routine postoperative CT to detect anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer has a low sensitivity and specificity and a poor interobserver agreement.* Clin Radiol, 2022. **77**(10): p. e719-e722.
 258. Kaur, P., S.S. Karandikar, S. Roy-Choudhury, *Accuracy of multidetector CT in detecting anastomotic leaks following stapled left-sided colonic anastomosis.* Clin Radiol, 2014. **69**(1): p. 59-62.
 259. Kornmann, V.N., N. Treskes, L.H. Hoonhout, T.L. Bollen, B. van Ramshorst, D. Boerma, *Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery.* Int J Colorectal Dis, 2013. **28**(4): p. 437-45.
 260. Kaur, P., S. Benadjaoud, E. Curis, I. Boulay-Coletta, J. Loriau, M. Zins, *Anastomotic leakage after colorectal surgery: diagnostic accuracy of CT.* Eur Radiol, 2015. **25**(12): p. 3543-51.
 261. Nicksa, G.A., R.V. Dring, K.H. Johnson, W.V. Sardella, P.V. Vignati, J.L. Cohen, *Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study?* Dis Colon Rectum, 2007. **50**(2): p. 197-203.
 262. Moreno-Lopez, N., S. Mvouama, A. Bourredjem, I. Fournel, T. Perrin, A. Flaris, et al., *CT scan for early diagnosis of anastomotic leak after colorectal surgery: is rectal contrast useful?* Tech Coloproctol, 2022.
 263. Khoury, W., A. Ben-Yehuda, M. Ben-Haim, J.M. Klausner, O. Szold, *Abdominal computed tomography for diagnosing postoperative lower gastrointestinal tract leaks.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(8): p. 1454-8.
 264. Hyman, N., T.L. Manchester, T. Osler, B. Burns, P.A. Cataldo, *Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think.* Ann Surg, 2007. **245**(2): p. 254-8.
 265. Teeuwen, P.H., L.F. de Geus-Oei, T. Hendriks, H. van Goor, A.J. Bremers, W.J. Oyen, et al., *Hybrid 18F-FDG PET/CT of colonic*

- anastomosis. A possibility to detect anastomotic leakage?*
Nuklearmedizin, 2012. **51**(6): p. 252-6.
266. Kang, Y.H., G. Park, *Characteristics of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in anastomotic sinus and fistula following rectal cancer surgery.* Clin Imaging, 2017. **41**: p. 33-36.
267. Yu, L., G. Chen, H. Wang, X. Wang, Z. Chen, Y. Huang, et al., *MRI diagnose post-operative anastomotic leak in patients with rectal cancer: preliminary experience.* BMC Surg, 2022. **22**(1): p. 422.
268. Hartl, W.H., D. Kuppinger, *Postoperative Anastomoseninsuffizienz – Ursachen, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie,* in *Komplikationsmanagement in der Chirurgie: Allgemeinchirurgie - Viszeralchirurgie - Thoraxchirurgie,* M. Rentsch, et al., Editors. 2015, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 329-338.
269. Chadi, S.A., A. Fingerhut, M. Berho, S.R. DeMeester, J.W. Fleshman, N.H. Hyman, et al., *Emerging Trends in the Etiology, Prevention, and Treatment of Gastrointestinal Anastomotic Leakage.* J Gastrointest Surg, 2016. **20**(12): p. 2035-2051.
270. Thomas, M.S., D.A. Margolin, *Management of Colorectal Anastomotic Leak.* Clin Colon Rectal Surg, 2016. **29**(2): p. 138-44.
271. Kumar, R.R., J.T. Kim, J.S. Haukoos, L.H. Macias, M.R. Dixon, M.J. Stamos, et al., *Factors affecting the successful management of intra-abdominal abscesses with antibiotics and the need for percutaneous drainage.* Dis Colon Rectum, 2006. **49**(2): p. 183-9.
272. Okita, Y., Y. Mohri, M. Kobayashi, T. Araki, K. Tanaka, Y. Inoue, et al., *Factors influencing the outcome of image-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abscess after gastrointestinal surgery.* Surg Today, 2013. **43**(10): p. 1095-102.
273. Sirois-Giguère, É., C. Boulanger-Gobeil, A. Bouchard, J.-P. Gagné, R.C. Grégoire, C. Thibault, et al., *Transanal Drainage to Treat Anastomotic Leaks After Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Valuable Option.* Diseases of the Colon & Rectum, 2013. **56**(5): p. 586-592.
274. Weidenhagen, R., K.U. Gruetzner, T. Wiecken, F. Spelsberg, K.W. Jauch, *Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method.* Surg Endosc, 2008. **22**(8): p. 1818-25.
275. Kuehn, F., F. Janisch, F. Schwandner, G. Alsfasser, L. Schiffmann, M. Gock, et al., *Endoscopic Vacuum Therapy in Colorectal Surgery.* J Gastrointest Surg, 2016. **20**(2): p. 328-34.
276. Glitsch, A., W. von Bernstorff, U. Seltrecht, I. Partecke, H. Paul, C.D. Heidecke, *Endoscopic transanal vacuum-assisted rectal drainage (ETVARD): an optimized therapy for major leaks from extraperitoneal rectal anastomoses.* Endoscopy, 2008. **40**(3): p. 192-9.
277. Srinivasamurthy, D., C. Wood, R. Slater, J. Garner, *An initial experience using transanal vacuum therapy in pelvic anastomotic leakage.* Tech Coloproctol, 2013. **17**(3): p. 275-81.
278. Borstlap, W.A.A., G.D. Musters, L.P.S. Stassen, H.L. van Westreenen, D. Hess, S. van Dieren, et al., *Vacuum-assisted early transanal closure*

- of leaking low colorectal anastomoses: the CLEAN study.* Surg Endosc, 2018. **32**(1): p. 315-327.
279. Jimenez-Rodriguez, R.M., A. Araujo-Miguez, S. Sobrino-Rodriguez, F. Heller, J.M. Díaz-Pavon, J.M. Bozada Garcia, et al., *A New Perspective on Vacuum-Assisted Closure for the Treatment of Anastomotic Leak Following Low Anterior Resection for Rectal Cancer, Is It Worthy?* Surg Innov, 2018. **25**(4): p. 350-356.
280. Tsai, Y.Y., W.T. Chen, *Management of anastomotic leakage after rectal surgery: a review article.* J Gastrointest Oncol, 2019. **10**(6): p. 1229-1237.
281. Joh, Y.G., S.H. Kim, K.Y. Hahn, J. Stulberg, C.S. Chung, D.K. Lee, *Anastomotic leakage after laparoscopic proctectomy can be managed by a minimally invasive approach.* Dis Colon Rectum, 2009. **52**(1): p. 91-6.
282. Chambers, W.M., N.J. Mortensen, *Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(5): p. 865-80.
283. Hedrick, T.L., R.G. Sawyer, E.F. Foley, C.M. Friel, *Anastomotic Leak and the Loop Ileostomy: Friend or Foe?* Diseases of the Colon & Rectum, 2006. **49**(8): p. 1167-1176.
284. Fraccalvieri, D., S. Biondo, J. Saez, M. Millan, E. Kreisler, T. Golda, et al., *Management of colorectal anastomotic leakage: differences between salvage and anastomotic takedown.* The American Journal of Surgery, 2012. **204**(5): p. 671-676.
285. Francone, T.D., A. Saleem, T.A. Read, P.L. Roberts, P.W. Marcello, D.J. Schoetz, et al., *Ultimate Fate of the Leaking Intestinal Anastomosis: Does Leak Mean Permanent Stoma?* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2010. **14**(6): p. 987-992.
286. Lee, C.M., J.W. Huh, S.H. Yun, H.C. Kim, W.Y. Lee, Y.A. Park, et al., *Laparoscopic versus open reintervention for anastomotic leakage following minimally invasive colorectal surgery.* Surgical Endoscopy, 2015. **29**(4): p. 931-936.
287. Wind, J., A.G. Koopman, M.I. van Berge Henegouwen, J.F. Slors, D.J. Gouma, W.A. Bemelman, *Laparoscopic reintervention for anastomotic leakage after primary laparoscopic colorectal surgery.* Br J Surg, 2007. **94**(12): p. 1562-6.
288. Boyce, S.A., C. Harris, A. Stevenson, J. Lumley, D. Clark, *Management of Low Colorectal Anastomotic Leakage in the Laparoscopic Era: More Than a Decade of Experience.* Diseases of the Colon & Rectum, 2017. **60**(8): p. 807-814.
289. Wang, L., J. Gu, *Risk factors for symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer with 30 Gy/10 f/2 w preoperative radiotherapy.* World J Surg, 2010. **34**(5): p. 1080-5.
290. Bertelsen, C.A., A.H. Andreasen, T. Jørgensen, H. Harling, *Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors.* Colorectal Dis, 2010. **12**(1): p. 37-43.
291. Nisar, P.J., I.C. Lavery, R.P. Kiran, *Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer.* J Gastrointest Surg, 2012. **16**(9): p. 1750-7.

292. Trencheva, K., K.P. Morrissey, M. Wells, C.A. Mancuso, S.W. Lee, T. Sonoda, et al., *Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients*. *Ann Surg*, 2013. **257**(1): p. 108-13.
293. Lipska, M.A., I.P. Bissett, B.R. Parry, A.E. Merrie, *Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk*. *ANZ J Surg*, 2006. **76**(7): p. 579-85.
294. Jung, S.H., C.S. Yu, P.W. Choi, D.D. Kim, I.J. Park, H.C. Kim, et al., *Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery*. *Dis Colon Rectum*, 2008. **51**(6): p. 902-8.
295. Qu, H., Y. Liu, D.S. Bi, *Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Surg Endosc*, 2015. **29**(12): p. 3608-17.
296. Jestin, P., L. Pålman, U. Gunnarsson, *Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study*. *Colorectal Dis*, 2008. **10**(7): p. 715-21.
297. Konishi, T., T. Watanabe, J. Kishimoto, H. Nagawa, *Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance*. *J Am Coll Surg*, 2006. **202**(3): p. 439-44.
298. Kruschewski, M., H. Rieger, U. Pohlen, H.G. Hotz, H.J. Buhr, *Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer*. *Int J Colorectal Dis*, 2007. **22**(8): p. 919-27.
299. Richards, C.H., V. Campbell, C. Ho, J. Hayes, T. Elliott, M. Thompson-Fawcett, *Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection*. *Colorectal Dis*, 2012. **14**(5): p. 628-33.
300. Sørensen, L.T., T. Jørgensen, L.T. Kirkeby, J. Skovdal, B. Vennits, P. Wille-Jørgensen, *Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery*. *Br J Surg*, 1999. **86**(7): p. 927-31.
301. Kang, C.Y., W.J. Halabi, O.O. Chaudhry, V. Nguyen, A. Pigazzi, J.C. Carmichael, et al., *Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer*. *JAMA Surg*, 2013. **148**(1): p. 65-71.
302. Cong, Z.J., C.G. Fu, H.T. Wang, L.J. Liu, W. Zhang, H. Wang, *Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer*. *World J Surg*, 2009. **33**(6): p. 1292-7.
303. Sliker, J.C., N. Komen, G.H. Mannaerts, T.M. Karsten, P. Willemsen, M. Murawska, et al., *Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses*. *Arch Surg*, 2012. **147**(5): p. 447-52.
304. Golub, R., R.W. Golub, R. Cantu, Jr., H.D. Stein, *A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses*. *J Am Coll Surg*, 1997. **184**(4): p. 364-72.
305. Warschkow, R., T. Steffen, J. Thierbach, T. Bruckner, J. Lange, I. Tarantino, *Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(10): p. 2772-82.
306. Park, J.S., G.S. Choi, S.H. Kim, H.R. Kim, N.K. Kim, K.Y. Lee, et al., *Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after*

- laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. Ann Surg, 2013. 257(4): p. 665-71.*
307. Matthiessen, P., O. Hallböök, M. Andersson, J. Rutegård, R. Sjö Dahl, *Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. Colorectal Dis, 2004. 6(6): p. 462-9.*
 308. Chang, J.S., K.C. Keum, N.K. Kim, S.H. Baik, B.S. Min, H. Huh, et al., *Preoperative chemoradiotherapy effects on anastomotic leakage after rectal cancer resection: a propensity score matching analysis. Ann Surg, 2014. 259(3): p. 516-21.*
 309. Garlipp, B., H. Ptok, U. Schmidt, F. Meyer, I. Gastinger, H. Lippert, *Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. Langenbecks Arch Surg, 2010. 395(8): p. 1031-8.*
 310. Sciuto, A., G. Merola, G.D. De Palma, M. Sodo, F. Pirozzi, U.M. Bracale, et al., *Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. World J Gastroenterol, 2018. 24(21): p. 2247-2260.*
 311. Kim, J.S., S.Y. Cho, B.S. Min, N.K. Kim, *Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique. J Am Coll Surg, 2009. 209(6): p. 694-701.*
 312. Leichtle, S.W., N.J. Mouawad, K.B. Welch, R.M. Lampman, R.K. Cleary, *Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. Dis Colon Rectum, 2012. 55(5): p. 569-75.*
 313. Mäkelä, J.T., H. Kiviniemi, S. Laitinen, *Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. Dis Colon Rectum, 2003. 46(5): p. 653-60.*
 314. Karanjia, N.D., A.P. Corder, P. Bearn, R.J. Heald, *Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. Br J Surg, 1994. 81(8): p. 1224-6.*
 315. Wu, X.R., H.T. Kirat, X. Khaja, J.P. Hammel, R.P. Kiran, J.M. Church, *The impact of mesenteric tension on pouch outcome and quality of life in patients undergoing restorative proctocolectomy. Colorectal Dis, 2014. 16(12): p. 986-94.*
 316. Sugarbaker, P.H., *Progressive release of the left colon for a tension-free colorectal or coloanal anastomosis. Cancer Treat Res, 1996. 82: p. 255-61.*
 317. Katsuno, H., A. Shiomi, M. Ito, Y. Koide, K. Maeda, T. Yatsuoka, et al., *Comparison of symptomatic anastomotic leakage following laparoscopic and open low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1014 consecutive patients. Surg Endosc, 2016. 30(7): p. 2848-56.*
 318. Naumann, D.N., A. Bhangu, M. Kelly, D.M. Bowley, *Stapled versus handsewn intestinal anastomosis in emergency laparotomy: a systemic review and meta-analysis. Surgery, 2015. 157(4): p. 609-18.*
 319. Fayek, I.S., *Evaluation of stapled versus hand-sewn techniques for colorectal anastomosis after low anterior resection of mid-rectal carcinoma: a*

- study on 50 patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. **15**(13): p. 5427-31.
320. Bülow, S., O. Bulut, I.J. Christensen, H. Harling, *Transanal stent in anterior resection does not prevent anastomotic leakage*. *Colorectal Dis*, 2006. **8**(6): p. 494-6.
321. Peeters, K.C., R.A. Tollenaar, C.A. Marijnen, E. Klein Kranenbarg, W.H. Steup, T. Wiggers, et al., *Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer*. *Br J Surg*, 2005. **92**(2): p. 211-6.
322. Yeh, C.Y., C.R. Changchien, J.Y. Wang, J.S. Chen, H.H. Chen, J.M. Chiang, et al., *Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients*. *Ann Surg*, 2005. **241**(1): p. 9-13.
323. Hain, E., G. Manceau, L. Maggiori, C. Mongin, J. Prost à la Denise, Y. Panis, *Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: A case-matched study in 46 patients using the Low Anterior Resection Score*. *Surgery*, 2017. **161**(4): p. 1028-1039.
324. Karim, A., V. Cubas, S. Zaman, S. Khan, H. Patel, P. Waterland, *Anastomotic leak and cancer-specific outcomes after curative rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Tech Coloproctol*, 2020. **24**(6): p. 513-525.
325. Mirnezami, A., R. Mirnezami, K. Chandrakumaran, K. Sasapu, P. Sagar, P. Finan, *Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis*. *Ann Surg*, 2011. **253**(5): p. 890-9.
326. Kulu, Y., I. Tarantio, R. Warschkow, S. Kny, M. Schneider, B.M. Schmied, et al., *Anastomotic leakage is associated with impaired overall and disease-free survival after curative rectal cancer resection: a propensity score analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(6): p. 2059-67.
327. Branagan, G., D. Finnis, *Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery*. *Dis Colon Rectum*, 2005. **48**(5): p. 1021-6.
328. Krarup, P.M., A. Nordholm-Carstensen, L.N. Jorgensen, H. Harling, *Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study*. *Ann Surg*, 2014. **259**(5): p. 930-8.
329. Ha, G.W., J.H. Kim, M.R. Lee, *Oncologic Impact of Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2017. **24**(11): p. 3289-3299.
330. Wang, S., J. Liu, S. Wang, H. Zhao, S. Ge, W. Wang, *Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *World J Surg*, 2017. **41**(1): p. 277-284.
331. Tevis, S.E., E.H. Carchman, E.F. Foley, C.P. Heise, B.A. Harms, G.D. Kennedy, *Does Anastomotic Leak Contribute to High Failure-to-rescue Rates?* *Ann Surg*, 2016. **263**(6): p. 1148-51.
332. Wissenschaftlichen, L.O.d.A.d., D.K.e.V.u. Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), D. Krebshilfe. *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 2.1.*, 2019.

333. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms* 2018 Abgerufen am 05.02.2023]; Langversion 3.0:[Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
334. Ashburn, J.H., L. Stocchi, R.P. Kiran, D.W. Dietz, F.H. Remzi, *Consequences of anastomotic leak after restorative proctectomy for cancer: effect on long-term function and quality of life.* *Dis Colon Rectum*, 2013. **56**(3): p. 275-80.
335. Marinatou, A., G.E. Theodoropoulos, S. Karanika, T. Karantanos, S. Siakavellas, B.G. Spyropoulos, et al., *Do anastomotic leaks impair postoperative health-related quality of life after rectal cancer surgery? A case-matched study.* *Dis Colon Rectum*, 2014. **57**(2): p. 158-66.
336. Ye, L., M. Huang, Y. Huang, K. Yu, X. Wang, *Risk factors of postoperative low anterior resection syndrome for colorectal cancer: A meta-analysis.* *Asian J Surg*, 2022. **45**(1): p. 39-50.
337. Bruce, J., Z.H. Krukowski, G. Al-Khairy, E.M. Russell, K.G. Park, *Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery.* *Br J Surg*, 2001. **88**(9): p. 1157-68.
338. Kulu, Y., A. Ulrich, T. Bruckner, P. Contin, T. Welsch, N.N. Rahbari, et al., *Validation of the International Study Group of Rectal Cancer definition and severity grading of anastomotic leakage.* *Surgery*, 2013. **153**(6): p. 753-61.
339. Frouws, M.A., H.S. Snijders, S.H. Malm, G.J. Liefers, C.J.H. Van de Velde, P.A. Neijenhuis, et al., *Clinical Relevance of a Grading System for Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection: Analysis From a National Cohort Database.* *Dis Colon Rectum*, 2017. **60**(7): p. 706-713.
340. Hain, E., L. Maggiori, G. Manceau, M. Zappa, J. Prost à la Denise, Y. Panis, *Persistent Asymptomatic Anastomotic Leakage After Laparoscopic Sphincter-Saving Surgery for Rectal Cancer: Can Diverting Stoma Be Reversed Safely at 6 Months?* *Dis Colon Rectum*, 2016. **59**(5): p. 369-76.
341. Paliogiannis, P., F. Attene, F. Scognamillo, E. Trignano, C. Torre, F. Pulighe, et al., *Conservative management of minor anastomotic leakage after open elective colorectal surgery.* *Ann Ital Chir*, 2012. **83**(1): p. 25-8.
342. Li, Y.W., P. Lian, B. Huang, H.T. Zheng, M.H. Wang, W.L. Gu, et al., *Very Early Colorectal Anastomotic Leakage within 5 Post-operative Days: a More Severe Subtype Needs Relaparatomy.* *Sci Rep*, 2017. **7**: p. 39936.
343. Gessler, B., O. Eriksson, E. Angenete, *Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery.* *Int J Colorectal Dis*, 2017. **32**(4): p. 549-556.
344. Floodeen, H., O. Hallböök, J. Rutegård, R. Sjö Dahl, P. Matthiessen, *Early and late symptomatic anastomotic leakage following low anterior resection of the rectum for cancer: are they different entities?* *Colorectal Dis*, 2013. **15**(3): p. 334-40.
345. Vignali, A., L. Gianotti, M. Braga, G. Radaelli, L. Malvezzi, V. Di Carlo, *Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak.* *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(1): p. 76-82.

346. Baker, R.S., J. Foote, P. Kemmeter, R. Brady, T. Vroegop, M. Serveld, *The science of stapling and leaks*. *Obes Surg*, 2004. **14**(10): p. 1290-8.
347. Morks, A.N., R.J. Ploeg, H. Sijbrand Hofker, T. Wiggers, K. Havenga, *Late anastomotic leakage in colorectal surgery: a significant problem*. *Colorectal Dis*, 2013. **15**(5): p. e271-5.
348. Matthiessen, P., R. Lindgren, O. Hallböök, J. Rutegård, R. Sjødahl, o.b.o.t.R.S. Group, *Symptomatic anastomotic leakage diagnosed after hospital discharge following low anterior resection for rectal cancer*. *Colorectal Disease*, 2010. **12**(7Online): p. e82-e87.
349. Shin, U.S., C.W. Kim, C.S. Yu, J.C. Kim, *Delayed anastomotic leakage following sphincter-preserving surgery for rectal cancer*. *Int J Colorectal Dis*, 2010. **25**(7): p. 843-9.
350. Lim, S.B., C.S. Yu, C.W. Kim, Y.S. Yoon, I.J. Park, J.C. Kim, *Late anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer patients: clinical characteristics and predisposing factors*. *Colorectal Dis*, 2016. **18**(4): p. O135-40.
351. Placer, C., J. Vega, I. Aguirre, S. Rose, Y. Saralegui, J.M. Enríquez-Navascués, *Late anastomotic leakages in rectal surgery: a wake-up call about their impact on long-term results*. *Cir Cir*, 2019. **87**(6): p. 611-618.
352. Markus, P.M., J. Martell, I. Leister, O. Horstmann, J. Brinker, H. Becker, *Predicting postoperative morbidity by clinical assessment*. *Br J Surg*, 2005. **92**(1): p. 101-6.
353. Karliczek, A., N.J. Harlaar, C.J. Zeebregts, T. Wiggers, P.C. Baas, G.M. van Dam, *Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery*. *Int J Colorectal Dis*, 2009. **24**(5): p. 569-76.
354. Wu, Z., R.C. van de Haar, C.L. Sparreboom, G.S. Boersema, Z. Li, J. Ji, et al., *Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis*. *Int J Colorectal Dis*, 2016. **31**(8): p. 1409-17.
355. Erb, L., N.H. Hyman, T. Osler, *Abnormal vital signs are common after bowel resection and do not predict anastomotic leak*. *J Am Coll Surg*, 2014. **218**(6): p. 1195-9.
356. Twohig, K., A. Ajith, A. Mayampurath, N. Hyman, B.D. Shogan, *Abnormal vital signs after laparoscopic colorectal surgery: More common than you think*. *Am J Surg*, 2021. **221**(3): p. 654-658.
357. *Anastomotic leakage after elective colorectal surgery: a prospective multicentre observational study on use of the Dutch leakage score, serum procalcitonin and serum C-reactive protein for diagnosis*. *BJS Open*, 2020. **4**(3): p. 499-507.
358. McDermott, F.D., A. Heeney, M.E. Kelly, R.J. Steele, G.L. Carlson, D.C. Winter, *Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks*. *Br J Surg*, 2015. **102**(5): p. 462-79.
359. Pedersen, T., O. Roikjær, P. Jess, *Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection*. *Dan Med J*, 2012. **59**(12): p. A4552.
360. Garcia-Granero, A., M. Frasson, B. Flor-Lorente, F. Blanco, R. Puga, A. Carratalá, et al., *Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors*

- of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study.* Dis Colon Rectum, 2013. **56**(4): p. 475-83.
361. Huiberts, A.A., L.M. Dijkman, S.A. Boer, E.J. Krul, J. Peringa, S.C. Donkervoort, *Contrast medium at the site of the anastomosis is crucial in detecting anastomotic leakage with CT imaging after colorectal surgery.* Int J Colorectal Dis, 2015. **30**(6): p. 843-8.
362. Tamini, N., D. Cassini, A. Giani, M. Angrisani, S. Famularo, M. Oldani, et al., *Computed tomography in suspected anastomotic leakage after colorectal surgery: evaluating mortality rates after false-negative imaging.* Eur J Trauma Emerg Surg, 2020. **46**(5): p. 1049-1053.
363. Marres, C.C.M., A.W.H. van de Ven, L.G.J. Leijssen, P.C.M. Verbeek, W.A. Bemelman, C.J. Buskens, *Colorectal anastomotic leak: delay in reintervention after false-negative computed tomography scan is a reason for concern.* Tech Coloproctol, 2017. **21**(9): p. 709-714.
364. Sakanoue, Y., K. Nakao, Y. Shoji, H. Yanagi, M. Kusunoki, J. Utsunomiya, *Intraoperative colonoscopy.* Surgical Endoscopy, 1993. **7**(2): p. 84-87.
365. Lanthaler, M., M. Biebl, R. Mittermair, D. Ofner, H. Nehoda, *Intraoperative colonoscopy for anastomosis assessment in laparoscopically assisted left-sided colon resection: is it worthwhile?* J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2008. **18**(1): p. 27-31.
366. Parmeggiani, F., N. De' Angelis, M.C. Carra, B. Bizzarri, F. Fornaroli, A. Gnocchi, et al., *1170 Intraoperative Colonoscopy Control for Colorectal-Anastomotic Leakage: A New Solution for an Old Problem. a Pilot Study.* Gastrointestinal Endoscopy, 2012. **75**(4, Supplement): p. AB178-AB179.
367. Vallicelli, C., B. Pirrera, V. Alagna, E. Fantini, G.M. Palini, N. Zanini, et al., *Intraoperative endoscopy with immediate suture reinforcement of the defect in colorectal anastomosis: a pilot study.* Updates Surg, 2020. **72**(4): p. 999-1004.
368. Katory, M., R. McLean, K. Osman, M. Ahmad, T. Hughes, M. Newby, et al., *The novel appearance of low rectal anastomosis on contrast enema following laparoscopic anterior resection: discriminating anastomotic leaks from "dog-ears" on water-soluble contrast enema and flexible sigmoidoscopy.* Abdom Radiol (NY), 2017. **42**(2): p. 435-441.
369. Rink, A.D., P. Kienle, F. Aigner, A. Ulrich, *How to reduce anastomotic leakage in colorectal surgery—report from German expert meeting.* Langenbeck's Archives of Surgery, 2020. **405**(2): p. 223-232.
370. Sato, S., M. Shiozawa, M. Uchiyama, N. Sugano, Y. Rino, M. Masuda, *Correlation between endoscopic features of the anastomosis after low anterior resection and postsurgical anorectal function.* J Gastrointest Oncol, 2019. **10**(2): p. 188-193.
371. Popivanov, G.I., V.M. Mutafchiyski, R. Cirocchi, S.D. Chipeva, V.V. Vasilev, K.T. Kjossev, et al., *Endoluminal negative pressure therapy in colorectal anastomotic leaks.* Colorectal Dis, 2020. **22**(3): p. 243-253.
372. Kühn, F., F. Janisch, F. Schwandner, M. Gock, N. Wedermann, M. Witte, et al., *Comparison Between Endoscopic Vacuum Therapy and Conventional Treatment for Leakage After Rectal Resection.* World J Surg, 2020. **44**(4): p. 1277-1282.

373. Chiarello, M.M., P. Fransvea, M. Cariati, N.J. Adams, V. Bianchi, G. Brisinda, *Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery*. *Surgical Oncology*, 2022. **40**: p. 101708.
374. Dekker, J.W., G.J. Liefers, J.C. de Mol van Otterloo, H. Putter, R.A. Tollenaar, *Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score*. *J Surg Res*, 2011. **166**(1): p. e27-34.
375. Yu, X.Q., B. Zhao, W.P. Zhou, L.Z. Han, G.H. Cai, Z.W. Fang, et al., *Utility of colon leakage score in left-sided colorectal surgery*. *J Surg Res*, 2016. **202**(2): p. 398-402.
376. Volk, A., S. Kersting, H.C. Held, H.D. Saeger, *Risk factors for morbidity and mortality after single-layer continuous suture for ileocolonic anastomosis*. *Int J Colorectal Dis*, 2011. **26**(3): p. 321-7.
377. Benoist, S., Y. Panis, A. Alves, P. Valleur, *Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resection*. *Am J Surg*, 2000. **179**(4): p. 275-81.
378. Hotouras, A., Y. Ribas, S.A. Zakeri, Q.M. Nunes, J. Murphy, C. Bhan, et al., *The influence of obesity and body mass index on the outcome of laparoscopic colorectal surgery: a systematic literature review*. *Colorectal Dis*, 2016. **18**(10): p. O337-o366.
379. Poulsen, M., H. Ovesen, *Is laparoscopic colorectal cancer surgery in obese patients associated with an increased risk? Short-term results from a single center study of 425 patients*. *J Gastrointest Surg*, 2012. **16**(8): p. 1554-8.
380. Choi, H.K., W.L. Law, J.W. Ho, *Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors*. *Dis Colon Rectum*, 2006. **49**(11): p. 1719-25.
381. Käser, S.A., D. Mattiello, C.A. Maurer, *Distant Metastasis in Colorectal Cancer is a Risk Factor for Anastomotic Leakage*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(3): p. 888-93.
382. Choi, G.S., I.J. Park, B.M. Kang, K.H. Lim, S.H. Jun, *A novel approach of robotic-assisted anterior resection with transanal or transvaginal retrieval of the specimen for colorectal cancer*. *Surg Endosc*, 2009. **23**(12): p. 2831-5.
383. Park, J.S., G.S. Choi, K.H. Lim, Y.S. Jang, S.H. Jun, *S052: a comparison of robot-assisted, laparoscopic, and open surgery in the treatment of rectal cancer*. *Surg Endosc*, 2011. **25**(1): p. 240-8.
384. Buchs, N.C., P. Gervaz, M. Secic, P. Bucher, B. Mugnier-Konrad, P. Morel, *Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study*. *Int J Colorectal Dis*, 2008. **23**(3): p. 265-70.
385. Boccola, M.A., P.G. Buettner, W.M. Rozen, S.K. Siu, A.R. Stevenson, R. Stitz, et al., *Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients*. *World J Surg*, 2011. **35**(1): p. 186-95.
386. Bax, T.W., M.S. McNevin, *The value of diverting loop ileostomy on the high-risk colon and rectal anastomosis*. *Am J Surg*, 2007. **193**(5): p. 585-7; discussion 587-8.

387. Matthiessen, P., O. Hallböök, J. Rutegård, G. Simert, R. Sjödahl, *Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial.* Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 207-14.
388. Shiomi, A., M. Ito, K. Maeda, Y. Kinugasa, M. Ota, H. Yamaue, et al., *Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients.* J Am Coll Surg, 2015. **220**(2): p. 186-94.
389. Schmidt, O., S. Merkel, W. Hohenberger, *Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing.* European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2003. **29**(3): p. 239-243.
390. Montedori, A., R. Cirocchi, E. Farinella, F. Sciannameo, I. Abraha, *Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(5): p. Cd006878.
391. Wu, S.W., C.C. Ma, Y. Yang, *Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(47): p. 18031-7.
392. Gu, W.L., S.W. Wu, *Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies.* World J Surg Oncol, 2015. **13**: p. 9.
393. Hüser, N., C.W. Michalski, M. Erkan, T. Schuster, R. Rosenberg, J. Kleeff, et al., *Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery.* Ann Surg, 2008. **248**(1): p. 52-60.
394. Mak, J.C.K., D.C.C. Foo, R. Wei, W.L. Law, *Sphincter-Preserving Surgery for Low Rectal Cancers: Incidence and Risk Factors for Permanent Stoma.* World J Surg, 2017. **41**(11): p. 2912-2922.
395. Dinnewitzer, A., T. Jäger, C. Nawara, S. Buchner, H. Wolfgang, D. Öfner, *Cumulative incidence of permanent stoma after sphincter preserving low anterior resection of mid and low rectal cancer.* Dis Colon Rectum, 2013. **56**(10): p. 1134-42.
396. Turrentine, F.E., C.E. Denlinger, V.B. Simpson, R.A. Garwood, S. Guerlain, A. Agrawal, et al., *Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks.* J Am Coll Surg, 2015. **220**(2): p. 195-206.
397. La Regina, D., M. Di Giuseppe, M. Lucchelli, A. Saporito, L. Boni, C. Efthymiou, et al., *Financial Impact of Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery.* J Gastrointest Surg, 2019. **23**(3): p. 580-586.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Schematische Darstellung von End-zu-End-, End-zu-Seit-, Seit-zu-End- und Seit-zu-Seit-Anastomose. Pfeil = Nahtverbindungen (eigene Skizze).	22
Abbildung 2 - Abbildung des ECHELON <i>circular powered stapler</i> als Beispiel eines zirkulären Staplers mit Schaft, Dorn und Gegendruckplatte. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon. [2].....	24
Abbildung 3 – Vergleich der Klammernahtreihen bei zirkulären und linearen Klammernahtgeräten (rot = Klammernaht)	24
Abbildung 4 – Schematische Darstellung der Anlage der Tabaksbeutelnaht im Colon descendens (proximaler Resektionsrand). Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon.[2].....	26
Abbildung 5 – Schematische Darstellung des Staplergerätes von anal im verschlossenen Rektum. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon. [2]	27
Abbildung 6 – Schematische Darstellung der Konnektierung von Staplerdorn mit Gegendruckplatte. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon.[2] ...	27
Abbildung 7 – Schematische Darstellung der angelegten Rektumanastomose mittels zirkulären Stapler.	28
Abbildung 8 – Schematische Darstellung der vollständigen Anastomoseringe im zirkulären Stapler nach Anlage der Anastomose. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ethicon. [2].....	28
Abbildung 9 - Flowchart der ein- und ausgeschlossenen Patienten im Studienzeitraum	54
Abbildung 10 – Unauffällige endoskopische Anastomose (Typ 0). Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1]	56
Abbildung 11 – Auffällige endoskopische Anastomose (Typ 1a) mit vermehrten Fibrinbelägen (Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1].....	56
Abbildung 12 - Auffällige endoskopische Anastomose (Typ 1b) mit Hämatom bzw. nicht mobilisierbaren Blutauflagerungen (Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung von Axt et. al. [1]	57
Abbildung 13 - Auffällige endoskopische Anastomose (Typ 1c) mit ischämischen Areal (Pfeile).	57
Abbildung 14 - Endoskopische Anastomose (Typ 2a) mit Anastomosendefekt < 10mm (Pfeile).	58
Abbildung 15 - Endoskopische Anastomose (Typ 2b) mit Anastomosendefekt > 10mm (Pfeile).	58
Abbildung 16 - Altersverteilung der eingeschlossenen Studienpatienten [1] ..	59
Abbildung 17 - BMI-Verteilung aller eingeschlossenen Studienpatienten [1]..	60
Abbildung 18 – Boxplot der durchschnittlichen CRP-Werte der Studienpatienten mit endoskopisch suffizienten und insuffizienten Anastomosen [1]	94

Abbildung 19 – Boxplot der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer der Studienpatienten mit endoskopisch suffizienten und insuffizienten Anastomosen [1].....	96
Abbildung 20 – Boxplot der durchschnittlichen Behandlungskosten der Studienpatienten mit endoskopisch suffizienten und insuffizienten Anastomosen [1]	97
Abbildung 21 - Beurteilungsscore der Risikofaktoren der untersuchten Patienten [1]	157
Abbildung 22 - Beurteilungsscore der untersuchten Darmanastomose [1]...	158

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Endoskopische Anastomosenklassifikation [1].....	59
Tabelle 2 – Benigne Operationsindikationen der Studienpatienten [1]	61
Tabelle 3 – Maligne Operationsindikationen der Studienpatienten [1].....	62
Tabelle 4 - Anastomosentechniken [1].....	63
Tabelle 5 – Anastomosenrekonstruktionen [1].....	63
Tabelle 6 - ASA-Klassifikationen der eingeschlossenen Studienpatienten [1] .	64
Tabelle 7 – Nebendiagnosen im Studienkollektiv [1]	64
Tabelle 8 – Endoskopische Klassifikation der Anastomose [1].....	69
Tabelle 9 - Geschlecht als Risikofaktor [1].....	72
Tabelle 10 – Alter als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]	73
Tabelle 11 – BMI-Wert als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1] .	74
Tabelle 12 - Nikotinabusus als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]	75
Tabelle 13 - Alkoholabusus als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]	76
Tabelle 14 - ASA-Klassifikation als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	78
Tabelle 15 – Maligne oder benigne Operationsindikation (OP-Indikation) als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]	79
Tabelle 16 - UICC-Stadien als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1]	81
Tabelle 17 – Neoadjuvante Therapie als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	82
Tabelle 18 – Kardiovaskuläre Vorerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	83
Tabelle 19 – Pulmonale Vorerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	84
Tabelle 20 - Hepatische Vorerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	85
Tabelle 21 - Renale Vorerkrankungen als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	86
Tabelle 22 – Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	87
Tabelle 23 – Einnahme Immunsuppressiva als Risikofaktor einer Anastomoseninsuffizienz [1].....	88
Tabelle 24 – Anastomosenform als Risikofaktor [1].....	89
Tabelle 25 – Anastomosenform als Risikofaktor [1].....	90
Tabelle 26 – Prä- und intraoperative Faktoren als Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	92
Tabelle 27 – Prä- und intraoperative Faktoren als Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	93
Tabelle 28 - Präinterventioneller CRP-Wert als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz [1].....	95

Tabelle 29 – Krankenhausverweildauer der Studienpatienten [1].....	96
Tabelle 30 – Behandlungskosten der Studienpatienten [1].....	98

9. Anhang

Präinterventionelle Beurteilung

Patienten-ID		
Name	Vorname	Geburtsdatum

KLINIK		
	JA	NEIN
CRP (<18 mg/dl)		
Darmpassage		
Temperatur (<38,5 °C)		
BEURTEILUNG	Klinisch unauffällig (WENN 3 x JA)	
	Klinisch auffällig	

Bestimmung der Risikofaktoren (COLON LEAKAGE SCORE (Decker et al.))

Geschlecht	
männlich	1
weiblich	0
Alter	
<60	0
60-69	1
70-79	2
≥80	4
ASA	
I	0
II	1
III	3
IV	6
BMI	
19-24	0
25-30	1
<19 oder >30	3
Intoxikation	
nichts	0
Raucher	1
Alkohol (>3 Units/d)	1
Steroide	4
Neoadjuvante Therapie	
keine	0
RTx	1
RCTx	2

Notfall-OP	
nichts	0
Blutung	2
Obstruktion	3
Perforation	4
Abstand Anastomose zur Linea dentata	
>10	0
5-10	3
<5	6
OP-Erweiterung	
nein	0
ja	1
Blutverlust	
<500 ml	0
500-1.000	1
1.000-2.000	3
>2.000	6
OP-Zeit	
<2 h	0
2-3 h	1
3-4 h	2
>4 h	4
CLS ≤11	geringes Risiko

Patient			Punktzahl
Immunsuppression	nein	0	
	Ja	1	
Diabetes mellitus	nein	0	
	ja	1	
Prä-OP Hb	Hb ≥9,4 g/dl	0	
	Hb ≤9,4 g/dl	1	
Cardiovaskuläre Erkrankung	nein	0	
	ja	1	
Pulmonale Erkrankung	nein	0	
	ja	1	
Hepatische Erkrankung	nein	0	
	ja	1	
Renale Erkrankung	nein	0	
	ja	1	
Leukozyten prä-OP	<12.000	0	
	≥12.000	1	
Operation			
RR diastolisch	>90 mmHg	0	
	<90 mmHg	1	
Vasopressoren intraoperativ	Nein	0	
	Ja	1	
Transfusion intraoperativ	nein	0	
	ja	1	

Abbildung 21 - Beurteilungsscore der Risikofaktoren der untersuchten Patienten [1]

<u>Einteilung Anastomose</u>	Ja/ Nein
0 Unauffällige Anastomose	
1 Auffällige, aber nicht insuffiziente Anastomose	
a) Fibrinbeläge	
b) Hämatom	
c) Ischämisches Areal	
d) Sichtbares Klammernahtmaterial	
2 Insuffiziente Anastomose	
a) kleiner Anastomosendefekt <10mm	
b) großer Anastomosendefekt >10mm	

Abbildung 22 - Beurteilungsscore der untersuchten Darmanastomose [1]

10. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemein/ Viszeral-/ Transplantationschirurgie Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Andreas Kirschniak durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Steffen Axt und Prof. Dr. Andreas Kirschniak in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen (Prof. Dr. Peter Martus).

Die statistische Aufarbeitung und Erhebung der Patientendaten wurden durch mich durchgeführt. Die endoskopischen Untersuchungen wurden von Dr. Steffen Axt mit meiner Assistenz durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie nach Anleitung von Prof. Peter Martus durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 14.04.2023

11. Liste der Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertation wurden vorab veröffentlicht in:

Early postoperative endoscopic evaluation of rectal anastomoses: a prospective cross-sectional study

Steffen Axt¹, Kristin Haller², Peter Wilhelm^{2,3}, Claudius Falch^{2,4}, Peter Martus⁵, Jonas Johannink², Jens Rolinger^{2,3}, Christian Beltzer^{2,6}, Lena Axt⁷, Alfred Königsrainer², Andreas Kirschniak^{2,3}

Surg Endosc 2022 Vol. 36 Issue 12 Pages 8881-8892

Accession Number: 35606545 PMCID: PMC9652211 DOI: 10.1007/s00464-022-09323-6

Das Einverständnis aller Co-Autoren zur Veröffentlichung der Daten liegt schriftlich vor.

12. Danksagungen

Zunächst danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Kirschniak für die Möglichkeit, an diesem spannenden Thema mitzuarbeiten und Teil der Arbeitsgruppe zu werden. Meine Doktorarbeit hat sicherlich meine Entscheidung zur Weiterbildung in der Gastroenterologie maßgeblich beeinflusst.

Ein großer Dank gilt Dr. med. Steffen Axt, welcher mich unermüdlich motiviert hat, für Fragen immer offen stand und dem es mit Sicherheit zu verdanken ist, dass das Projekt Doktorarbeit einen positiven Abschluss gefunden hat – Merci!

Auch den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich von ganzem Herzen für die großartige Aufnahme, Unterstützung und das offene Ohr zu jeder Zeit – hier sei besonders Dr. med. Johannes Johannink erwähnt. Unvergessen die Rettung meiner einst verloren geglaubten Daten – Danke!

Ich danke des weiteren meinem Mann Dr. med. Alfio Milazzo für die Unterstützung und die unzähligen Korrekturen und Diskussionen der Promotionsthemen.

Außerdem möchte ich meiner Familie von Herzen für die Unterstützung und den Glauben an mich danken. Ich freue mich, jetzt das Projekt meines Opas habe vollenden zu können. Danke an meine Mama, die mir immer eine Inspiration war und immer noch ist.