Aus der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerzmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Grietje Beck)

Die postoperative Stressreaktion nach radikaler Prostatektomie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Sarah Meike Stahlberger

aus
Karlsruhe

2024

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerdt

Referent: Herr Prof. Dr. med. Justus Benrath

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 1

TABELLENVERZEICHNIS 3

ABBILDUNGSVERZEICHNIS 4

1 EINLEITUNG 5

1.1 Das Prostatakarzinom 5

1.1.1 Epidemiologie 5

1.1.2 Screening und Staging 5

1.1.3 Radikale Prostatektomie 7

1.1.4 Roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie 8

1.2 Die postoperative Stressreaktion 8

1.2.1 Neuroimmunomodulation 9

1.2.2 Wichtige laborchemische Parameter 11

1.2.3 Veränderungen der Stimmung 12

1.3 Die Herzratenvariabilität 13

1.3.1 Grundlagen 13

1.3.2 Messparameter 14

1.3.3 Herzratenvariabilität in der Medizin 15

1.4 Zielsetzung und Fragestellungen 17

2 MATERIAL UND METHODEN 19

2.1 Studienprotokoll und Patientenkollektiv 19

2.2 Laborchemische Parameter 21

2.2.1 C-reaktives Protein 21

2.2.2 Interleukin-6 22

2.2.3 Interleukin-10 22

2.3 Herzratenvariabilität 23

2.4 Fragebögen 24

2.4.1 Depressions-Angst-Stress-Skalen 24

2.4.2 Positive And Negative Affect Schedule 24

2.4.3 Short Form 12 ® Health Survey 25

2.4.4 State-Trait-Angstinventar 25

2.4.5 Postoperative Schmerzevaluation 26
2.5 Statistische Analyse....27

3 ERGEBNISSE 28
3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs 28
3.2 Korrelationen 30
3.2.1 Schmerz und Herzratenvariabilität....30
3.2.2 Schmerz und Stimmung....30
3.2.3 Herzratenvariabilität und Stimmung....30
3.2.4 Herzratenvariabilität und Interleukine 31
3.2.5 Herzratenvariabilität und C-reaktives Protein 31
3.2.6 Hämoglobin und Herzratenvariabilität....31
3.3 Verläufe 32
3.3.1 Herzratenvariabilität....32
3.3.2 Stimmung....36
3.3.3 Laborparameter 39
3.4 Normalisierung....42

4 DISKUSSION 46
4.1 Studiendesign und Methodik 46
4.2 Ergebnisse....48
4.2.1 Korrelationen....48
4.2.2 Verlauf....51
4.2.3 Normalisierung....54
4.3 Limitationen 56
4.4 Schlussfolgerung 57

5 ZUSAMMENFASSUNG.... 58

6 LITERATURVERZEICHNIS 60

7 TABELLARISCHER ANHANG 66
7.1 Anhang A – Fragebögen....66
7.2 Anhang B – Ergebnistabellen 72

8 LEBENSLAUF 74

9 DANKSAGUNG 75

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DASS	Depressions-Angst-Stress-Skalen
DASS – A	Depressions-Angst-Stress-Skalen – Angst-Skala
DASS – D	Depressions-Angst-Stress-Skalen – Depressions-Skala
DASS – S	Depressions-Angst-Stress-Skalen – Stress-Skala
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Somatotropin (engl.: Growth Hormone)
Hb	Hämoglobin
HF	High Frequency
HHA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
HRV	Herzratenvariabilität
IL	Interleukin
LF	Low Frequency
LF/HF	Low Frequency/High Frequency Ratio
LH	Luteinisierendes Hormon
M	Mittelwert
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MCS	Mental Component Summary
Mdn	Median
mg/L	Milligramm pro Liter
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
N	Anzahl
N.	Nervus

nm	Nanometer
NRS	Numerische Rating-Skala
p	p-Wert
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PANAS – N	Positive and Negative Affect Schedule – Negativer Affekt
PANAS – P	Positive and Negative Affect Schedule – Positiver Affekt
PCS	Physical Component Summary
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PSA	Prostataspezifisches Antigen
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RALP	Roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen (engl.: Root mean square of successive differences)
rpm	Umdrehungen pro Minute
r_s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SD	Standardabweichung
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle (engl.: Standard deviation of NN intervals)
SF-12	Short Form 12 ® Health Survey
SIR	Systemic inflammatory response
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
STAI	State-Trait Angstinventar
STAI – S	State-Trait Angstinventar – State Teil
STAI – T	State-Trait Angstinventar – Trait Teil
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
TP	Total Power
TSH	Thyrotropin
VLF	Very Low Frequency
VAS	Visuelle Analogskala
Z	Wilcoxon-Rangsummentest

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Einteilung des histologischen Gradings nach Gleason [8] 6
Tabelle 2: D'Amico Klassifikation – Risikoeinteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bezüglich eines Rezidivs [3, 9] 7
Tabelle 3: Zeitbezogene Messparameter der Herzratenvariabilität [41, 42] 14
Tabelle 4: Frequenzbezogene Messparameter der Herzratenvariabilität [41, 42] 15
Tabelle 5: Messzeitpunkte der erhobenen Parameter 20
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Patientencharakteristika 28
Tabelle 7: Perioperative Werte des Patientenkollektivs 28
Tabelle 8: ASA-Risikoklassifikation 29
Tabelle 9: Gleason-Score 29
Tabelle 10: TNM-Klassifikation 29
Tabelle 11: Anzahl der signifikanten Unterscheide der einzelnen postoperativen Tage in Bezug auf den primären und sekundären Endpunkt 42
Tabelle 12: Mittelwerte mit Standardabweichung und Mediane aller gemessenen Parameter 72

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Neuroimmunomodulation [14, 21, 22] 11
Abbildung 2: Verlauf der HF und LF 33
Abbildung 3: Verlauf der LF/HF 33
Abbildung 4: Verlauf des RMSSD und SDNN 34
Abbildung 5: Verlauf des Stressindex und der Herzfrequenz 35
Abbildung 6: Verlauf des SF-12 36
Abbildung 7: Verlauf des DASS 37
Abbildung 8: Verlauf des STAI-S 37
Abbildung 9: Verlauf des PANAS 38
Abbildung 10: Verlauf des postoperativen Schmerzes 39
Abbildung 11: Verlauf des CRP und IL-6 40
Abbildung 12: Verlauf des Hb 41

1 EINLEITUNG

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des europäischen Mannes [1] und die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland [2]. Im Jahr 2020 erkrankten deutschlandweit 65 820 Männer neu an einem Prostatakarzinom. Dies entspricht einer standardisierten Inzidenz von 97,4/100 000 [2]. Im selben Jahr starben 15 403 Betroffene an dieser Erkrankung [2]. Somit beträgt die standardisierte Mortalitätsrate 18,6/100 000 [2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei durchschnittlich 71 Jahren, während das mittlere Sterbealter bei 81 Jahren liegt [2]. Die 5-Jahres-Prävalenz beträgt 286 600 und die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 75 % [2]. Das höhere Alter ist der größte Risikofaktor [3]. Ein weiterer Risikofaktor ist eine positive Familienanamnese, wobei hier das relative Risiko von einem erstgradigen Verwandten, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, bei 2,5–4,3 % liegt [3].

1.1.2 Screening und Staging

Das Bundesministerium für Gesundheit empfiehlt Männern ab 45 Jahren eine Untersuchung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms [4]. Dabei stellt die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) die primäre Screeningmethode dar und kann mit einer digital-rektalen Untersuchung kombiniert werden [3]. Liegt ein erhöhter PSA-Wert vor, sollte dieser erneut kontrolliert werden [3]. Bei einem Kontrollwert $\geq$ 4 ng/ml, einem deutlichen Anstieg des PSA im Verlauf oder bei einem karzinomverdächtigen Tastbefund erfolgt eine Biopsie der Prostata [3].

Bestätigt sich der Verdacht eines Karzinoms, erfolgt ein Staging, bei dem der Tumor in die TNM-Klassifikation eingeordnet wird. Die Stadien T1–2 N0 M0 beschreiben ein lokal begrenztes Prostatakarzinom, die Stadien T3–4 N0 M0 stehen für ein lokal fortgeschrittenes Karzinom [3]. Wichtig für die Prognose ist neben der TNM-Klassifikation und den chirurgischen Resektionsrändern auch das Tumor-Grading nach Gleason [3].

Der Gleason-Score wird herangezogen, um das Prostatakarzinom und dessen Differenzierung anhand von histologischen Wachstumsmustern zu beurteilen [5].

Hierbei wird das prostatische Gewebe in fünf Wachstumsmuster bzw. -grade eingeteilt (siehe Tabelle 1) [6]. Der eigentliche Gleason-Score setzt sich zusammen aus den Graden des am häufigsten vorkommenden Wachstumsmusters und des zweithäufigsten, wobei das häufigste Muster an erster Stelle angegeben wird [5]. Zum Beispiel kann ein Score von 7 bedeuten, dass ein Wachstumsmuster 3 + 4 (= 7a), aber auch 4 + 3 (= 7b) vorliegt [7].

Tabelle 1: Einteilung des histologischen Gradings nach Gleason [8]

Grad	**Drüsenform**	**Drüsengröße**	**Stromainvasion**
1	Einzeln, rund	Mittelgroß, dicht zusammen	Keine
2	Rund	Mittelgroß, Vergrößerter Abstand	Gering
3	Einzeln, unregelmäßig	Variabel, mittel bis groß	Mild bis mäßig
4	Verschmolzene glanduläre Herde	Klein, verschmolzen	Ausgeprägt
5	Winzige Drüsen oder kleine Lumina in soliden Epithelkonglomeraten	Anaplastisch, rundliche Stränge oder Herde	Sehr ausgeprägt

Die Risikoeinteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bezüglich eines Rezidivs erfolgt nach der D'Amico-Klassifikation anhand des T-Stadiums, des PSA-Wertes und des Gleason-Scores (siehe Tabelle 2) [3, 9]

Tabelle 2: D'Amico Klassifikation – Risikoeinteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bezüglich eines Rezidivs [3, 9]

T-Stadium: Tumorstadium anhand der TNM-Klassifikation, PSA: prostataspezifisches Antigen

Risiko	**T-Stadium**	**PSA-Wert**	**Gleason-Score**
Niedrig	≤ T2a und	< 10 ng/ml und	< 6
Intermediär	T2b oder	10–20 ng/ml oder	7
Hoch	> T2c oder	> 20 ng/ml oder	> 8

1.1.3 Radikale Prostatektomie

Neben der aktiven Überwachung (Active Surveillance), der perkutanen Strahlentherapie und der interstitiellen Brachytherapie ist die radikale Prostatektomie eine der kurativen Therapiemöglichkeiten für das lokal begrenzte Prostatakarzinom [3, 9].

Bei der operativen Therapie werden die Prostata, die Glandula vesicularis, der Ductus deferens und oftmals Teile des Blasenhalses entfernt [9]. Der Zugang kann entweder offen oder laparoskopisch erfolgen [9]. Beim offenen OP-Verfahren wird zwischen dem retropubischen und dem perinealen Zugang unterschieden und beim laparoskopischen Verfahren, das entweder konventionell oder roboterassistiert durchgeführt werden kann, zwischen einem trans- und einem extraperitonealen Zugangsweg [9].

Die perioperative Mortalität nach einer radikalen Prostatektomie beträgt 0–2,1 %. Weitere perioperative Komplikationen sind unter anderem Infektionen (0,8–4,8 %), Lungenembolien (0,8–7,7 %), Anastomosenleckagen (1,0–4,4 %) und Blasenhals-obstruktionen (0,5–14,6 %) [3, 9]. Typische postoperative Komplikationen sind erektile Dysfunktionen (29,0–100,0 %) und Inkontinenz (geringgradige Belastungsinkontinenz 4,0–50,0 %, hochgradige Belastungsinkontinenz 0–15,4 %) [1, 3]. Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei mehr als 90 % [9]. Ziel der radikalen Prostatektomie ist die lebenslange Tumorfreiheit [3].

1.1.4 Roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie

Die roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie (RALP) gilt als eines der Standardverfahren für die Behandlung eines Prostatakarzinoms [10]. Sowohl bei einem lokalisierten Prostatakarzinom als auch bei einem lokal fortgeschrittenen Karzinom kann die Indikation für eine RALP gestellt werden, wobei bei letzterem eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine R0-Resektion gegeben sein muss [10]. Zu den relativen Kontraindikationen zählen große abdominelle Operationen in der Vorgeschichte, eine stattgehabte Peritonitis, Beckenringfrakturen und, aufgrund des erhöhten intraabdominellen Drucks, das Glaukom [10]. Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt. In der Regel erfolgt die Präparation der Prostata und der umliegenden Strukturen über einen transperitonealen Zugang. Hierfür wird der Patient in Rückenlage in 30° Trendelenburg-Lage gelagert und ein Kapnoperitoneum angelegt [10]. Sobald alle Ports korrekt angebracht sind, wird der patientenseitige Teil des Roboters angekoppelt [10]. Bei dem daVinci ® Operationssystem sitzt der Operateur an einer Bedienungskonsole und hat den Vorteil, dass er zusätzlich zur drei-dimensionalen Sicht auch eine 12-fache Vergrößerung besitzt und durch die Roboterarme eine hohe Bewegungsfreiheit hat [11]. Im Vergleich zum offenen Verfahren erzielt die RALP bessere Ergebnisse bezüglich der typischen peri- und postoperativen Komplikationen und ähnliche Ergebnisse wie das klassische laparoskopische Verfahren [12]. Die Laparoskopie hat im Vergleich zu einem offenen Verfahren außerdem den Vorteil, dass sie weniger invasiv ist und der Blutverlust um ca. 300 ml geringer ist [9, 13]. Des Weiteren ist der perioperative Bedarf an Analgetika geringer und die Patienten können früher in die Häuslichkeit entlassen werden [3]. Auch hinsichtlich der postoperativen Stressreaktion, gemessen anhand des C-reaktiven Proteins (CRP), und den Interleukinen (IL) -6 und -10, hat die RALP Vorteile gegenüber offenen Verfahren, da die Stressreaktion signifikant niedriger ausfällt [13].

1.2 Die postoperative Stressreaktion

Der Körper reagiert auf ein Gewebstrauma mit einer systemischen Reaktion. Handelt es sich dabei um die Reaktion auf eine Operation, gibt es verschiedene Begriffe, die diese Reaktion beschreiben. Manche Autoren nennen sie ‚surgical stress response', zu Deutsch ‚postoperative Stressreaktion', andere ‚Postaggressionsstoffwechsel' und wieder andere ‚systemic inflammatory response' (SIR). Letzteres ist nicht zu

verwechseln mit dem ‚systemic inflammatory response syndrome' (SIRS), das mit Organdysfunktionen einhergeht und lebensbedrohlich werden kann.

Allen diesen Bezeichnungen liegt derselbe Pathomechanismus zugrunde, nämlich, dass es zu einer Aktivierung des Immun- und Hormonsystems sowie des vegetativen Nervensystems kommt. Dieser Vorgang wird Neuroimmunomodulation genannt [14]. Das Ausmaß der postoperativen Stressreaktion ist dabei abhängig vom Umfang der Operation und ist bei laparoskopischen Eingriffen, wie der RALP, aufgrund der minimalen Invasivität vergleichsweise niedrig [13, 15, 16].

Eine anhaltende oder überschießende postoperative Stressreaktion geht mit einem erhöhten Risiko, peri- und postoperative Komplikationen zu erleiden, einher, wie z.B. das bereits genannte SIRS [17, 18]. Zudem besteht ein Zusammenhang mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität [17, 19].

1.2.1 Neuroimmunomodulation

Immunzellen, allen voran Makrophagen, werden durch ein Gewebstrauma angeregt, proinflammatorische Cytokine auszuschütten [14, 15, 20]. Zu diesen zählen der Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) sowie die IL-1, -6 und -8 [15].

Die Cytokine erreichen über den humoralen Pfad auf direktem Weg das Gehirn, genauer gesagt die Area postrema [14, 21]. Durch die dort fehlende Blut-Hirn-Schranke können die Cytokine an Rezeptoren des Kapillarendothels des Gehirns binden und somit die Sezernierung von Prostaglandinen anregen [14]. Die Prostaglandine induzieren nicht nur Fieber, sondern aktivieren auch die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA) [14].

Ein zweiter Weg, wie die HHA aktiviert wird, läuft über den neuronalen Pfad, bei dem die Cytokine die Afferenzen des Nervus (N.) vagus stimulieren [14, 21, 22]. Der N. vagus aktiviert den Nucleus tractus solitarii im Truncus cerebri, der wiederum mit dem Nucleus paraventrikularis, einem Teil des Hypothalamus, in Verbindung steht [14]. Im Nucleus paraventrikularis wird u. a. das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) gebildet. Von dort gelangt das CRH über die hypophysären Pfortadern zur Adenohypophyse, in der es die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) induziert. Durch die postoperative Stressreaktion werden auch Somatotropin (GH) und das antidiuretische Hormon (ADH) vermehrt ausgeschüttet [20]. Die Freisetzung von Thyrotropin (TSH), dem follikelstimulierenden Hormon (FSH) und

dem luteinisierenden Hormon (LH) variiert dagegen [20]. Vor allem das ACTH spielt in der Neuroimmunomodulation eine wichtige Rolle, da es die Nebenniere anregt, Cortisol zu produzieren. Dabei wird die Ausschüttung von ACTH und damit Cortisol durch operative Eingriffe in starkem Maß beeinflusst [20]. Cortisol hat einen negativen Feedbackmechanismus auf die CRH- und ACTH-Ausschüttung im Hypothalamus bzw. in der Hypophyse und hat zudem sowohl Einfluss auf das Immunsystem als auch auf den Energiemetabolismus. Cortisol hat in der Leber einen anabolen Effekt, indem es die Gluconeogenese und die Glykogensynthese aktiviert. Zugleich hat es einen katabolen Effekt, da es sowohl die Lipolyse als auch die Proteolyse auslöst. Cortisol wirkt auf das Immunsystem, indem es u. a. die Freisetzung von proinflammatorischen Cytokinen hemmt und die Ausschüttung von antiinflammatorischen Cytokinen, wie IL-4 und IL-10, fördert [14]. Die antiinflammatorischen Cytokine inhibieren aktivierte Makrophagen und sind daher wichtig, um die Balance zwischen Inflammation und Antiinflammation zu wahren.

Der Nucleus tractus solitarii besitzt zudem Verbindungen zur rostralen ventrolateralen Medulla, die wiederum Verbindungen zum Locus caeruleus hat, der hauptsächlich für die zentrale Produktion von Noradrenalin und die Regulation des Sympathikotonus zuständig ist [14]. Beide Areale stehen in Kontakt mit sympathischen präganglionären Neuronen und über weitere Hirnareale auch mit der HHA, wodurch eine neuroimmunomodulatorische Verbindung zwischen dem Sympathikus und der HHA besteht [14]. Durch die Aktivierung des Sympathikus kommt es zu einer verstärkten Ausschüttung von Katecholaminen, wodurch die Herzfrequenz und der Blutdruck ansteigen [20]. Außerdem kommt es durch die Bindung von Adrenalin und Noradrenalin an β-Adrenozeptoren zur Hemmung der proinflammatorischen Cytokinproduktion und zur Aktivierung der antiinflammatorischen Cytokinproduktion [14, 23]. Allerdings kann Noradrenalin in der frühen Inflammationsphase auch an einen Subtyp des α_2-Adrenozeptors binden, sodass es, statt zu einer Hemmung, zu einer Aktivierung der proinflammatorischen Cytokinproduktion kommt [14].

Der Nucleus tractus solitarii hat außerdem Verbindungen zu den Efferenzen des N. vagus, durch dessen Aktivierung Acetylcholin (ACh) ausgeschüttet wird [22]. ACh bindet sowohl an muskarinergen als auch nikotinischen ACh-Rezeptoren. Letztere sind auch in Form des α7-Subtyps auf Makrophagen vorhanden [14]. Durch die Bindung von ACh an diesen Rezeptor wird die Produktion von proinflammatorischen Cytokinen,

vor allem dem TNF-α, gehemmt [14, 21, 22]. Ein Einfluss auf die antiinflammatorischen Cytokine wird allerdings nicht beschrieben [14].

Im Verlauf eines komplikationslosen Heilungsprozesses überwiegen die antiinflammatorischen Faktoren, sodass die Entzündungsphase zum Erliegen kommt [24].

Eine vereinfachte Darstellung der Neuroimmunomodulation ist in Abbildung 1 zu sehen.

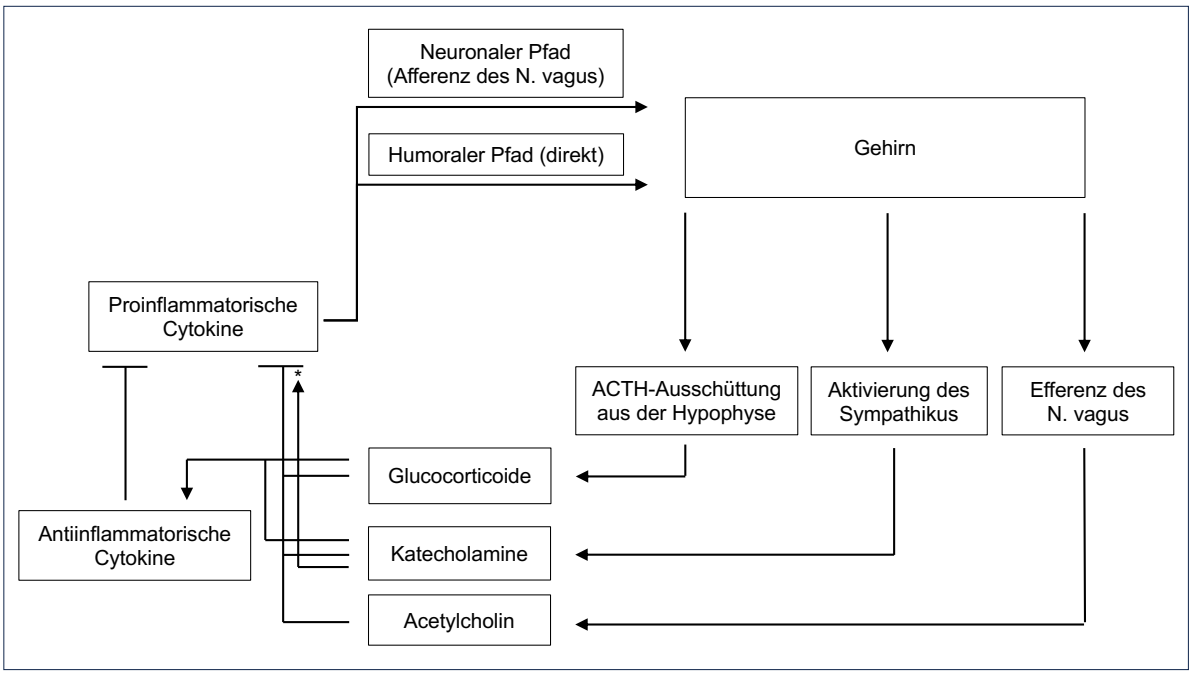


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Neuroimmunomodulation [14, 21, 22]

→ *Aktivierung/Ausschüttung,* —| *Inhibition,* * *Aktivierung, wenn Noradrenalin an einen Subtyp des* α_2*-Adrenozeptors bindet , N.: Nervus, ACTH: adrenocorticotropes Hormon*

1.2.2 Wichtige laborchemische Parameter

In Studien zur postoperativen Stressreaktion erweisen sich vor allem das IL-6, IL-10 und das CRP als hilfreiche Surrogatparameter [13, 18, 24, 26].

Das IL-6 gehört zu den proinflammatorischen Cytokinen und spielt eine wichtige Rolle bei der Synthese der Akut-Phase-Proteine in der Leber [18, 20]. Der Konzentrationsanstieg nach einem Gewebstrauma ist assoziiert mit dessen Ausmaß [24, 25]. Treten Komplikationen auf, beispielsweise eine Sepsis oder ein septischer Schock auf, steigt das IL-6 signifikant höher an, als wenn keine postoperativen

Komplikationen auftreten [26-28]. Da der Anstieg sich zeigt, bevor sich die Sepsis klinisch äußert, könnte es als früher Indikator einer Sepsis fungieren [26, 29].

Das IL-10 gehört zu den antiinflammatorischen Cytokinen und steigt, ähnlich wie das IL-6, parallel zum Ausmaß der Entzündungsreaktion an. Es kann als Risikomarker für ein SIRS und andere postoperative Komplikationen angesehen werden [29, 30]. Essenziell erscheint das Verhältnis zwischen IL-6 und IL-10, da ein Missverhältnis zwischen den pro- und antiinflammatorischen Cytokinen mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist [29].

Das CRP gehört zu den Akut-Phase-Proteinen und wird bei Entzündungen, Infektionen sowie Gewebeschäden ausgeschüttet. Die Höhe der CRP-Konzentration hängt mit dem Ausmaß des Gewebetraumas zusammen [24]. Eine erhöhte CRP-Konzentration steht im Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen [30].

1.2.3 Veränderungen der Stimmung

Die proinflammatorischen Cytokine haben nicht nur einen Einfluss auf die Ausschüttung von Katecholaminen, sondern auch auf die Ausschüttung und die Wiederaufnahme von Serotonin sowie Dopamin [31]. Damit können sie das Gedächtnis und die Stimmung beeinflussen, was bis hin zu depressiven Verstimmungen und Angst führen kann [32]. Vor allem erhöhte IL-6- und CRP-Konzentrationen stehen im Zusammenhang mit Depressionen [31, 33]. Umgekehrt betrachtet, besteht, aufgrund eines gestörten hypothalamischen Feedbackmechanismus, auch eine Korrelation zwischen Depression, Angst und schlechteren perioperativen Ergebnissen, wie eine schlechtere Wundheilung und ein erhöhtes Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden [34-36].

1.3 Die Herzratenvariabilität

1.3.1 Grundlagen

Das Herz wird vegetativ über den Plexus cardiacus sowohl durch den Sympathikus als auch den Parasympathikus innerviert. Der Sympathikus wirkt auf das Herz über β_1-Rezeptoren positiv chronotrop, inotrop und dromotrop. Der Parasympathikus hat den gegenteiligen Effekt und wirkt über muskarinerge M_2-Rezeptoren negativ chrono-, ino- und dromotrop. Durch die vegetative Innervation des Herzens kann sich die Herzleistung an unterschiedliche körperliche Belastungen anpassen. In Ruhe überwiegt der parasympathische Tonus, bei körperlicher Aktivität oder Stress der des Sympathikus.

Vor allem die Beeinflussung der Herzfrequenz (Chronotropie) durch das vegetative Nervensystem hat bei der Messung der Herzratenvariabilität (HRV) eine ausschlaggebende Bedeutung, da die HRV die Varianz der Herzfrequenz darstellt. Sie beruht auf der Messung der zeitlichen Abstände zweier im EKG aufeinanderfolgenden R-Zacken. Die Varianz unter parasympathischem Einfluss ist hoch, während sie zunehmend niedriger wird, sobald der sympathische Tonus überwiegt. Somit können durch die HRV Rückschlüsse auf die Aktivität des Sympathikus und Parasympathikus gezogen werden.

Die HRV hängt von verschiedenen Faktoren ab. So nimmt sie beispielsweise mit höherem Alter ab, da sich das vegetative Nervensystem zunehmend weniger gut anpassen kann, wobei die Anpassungsfähigkeit des Sympathikus langsamer abnimmt als die des Parasympathikus [37]. Des Weiteren haben u. a. das Geschlecht und die Atemfrequenz einen Einfluss auf die HRV, aber auch Medikamente, der Zeitpunkt der Messung, die Körperposition und, ob nach einer körperlichen Anstrengung oder in Ruhe gemessen wird [38]. Aufgrund der mannigfaltigen Einflüsse sollten die Messbedingungen der HRV standardisiert sein. So sollte die Messung in einer ruhigen Umgebung stattfinden und vornehmlich zur selben Tageszeit ablaufen [38]. Außerdem sollten gewisse Substanzen, wie Alkohol, Nikotin und Koffein, nicht vor der Messung eingenommen werden [38]. Selbst Niesen oder Husten hat Einfluss auf die HRV und sollte daher bei der Messung notiert werden [38].

1.3.2 Messparameter

Bei der HRV-Messung wird zwischen zeitbezogenen und frequenzbezogenen Parametern unterschieden.

Zu den zeitbezogenen Parametern gehören u. a. die Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) und die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen (RMSSD). Frequenzbezogene Parameter umfassen u. a. die Low Frequency (LF), die High Frequency (HF) und die Low Frequency/High Frequency Ratio (LF/HF). Der noch nicht allzu weit verbreitete Stressindex nach Baevsky gehört zu den geometrisch berechneten Parametern und ist eine mathematische Beschreibung des Histogramms [39]. Er spiegelt die Aktivität der sympathischen Regulation wider [39]. Die meistverwendeten Parameter sind SDNN, RMSSD, Total Power (TP), Very Low Frequency (VLF), LF und HF [40]. Eine Übersicht der HRV-Parameter und ihrer genauen Erklärung findet sich in den Tabellen 3 und 4.

Die Messung kann entweder über einen kurzen Zeitraum, in der Regel zwei bis fünf Minuten, oder über einen längeren Zeitraum bis hin zu 24 Stunden erfolgen. Zeitbezogene Messparameter eignen sich eher für Langzeitmessungen, während frequenzbezogene Messparameter bei Kurzzeitmessungen sinnvoll erscheinen [38]. Sollten zeitbezogene Messparameter trotzdem in Kurzzeitmessungen Anwendung finden, so sollte die Messung über mindestens fünf Minuten durchgeführt werden [38].

Tabelle 3: Zeitbezogene Messparameter der Herzratenvariabilität [41, 42]
ms: Millisekunden, HRV: Herzratenvariabilität

Parameter	**Messeinheit**	**Erklärung**
Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN)	ms	Gibt die Höhe der Gesamtvariabilität an. Ist der SDNN hoch, so ist auch die Gesamt-HRV hoch und umgekehrt.
Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen (RMSSD)	ms	Spiegelt den parasympathischen Einfluss wider.

Tabelle 4: Frequenzbezogene Messparameter der Herzratenvariabilität [41, 42]
Hz: Hertz, ms^2: Millisekunden^2

Parameter	Messeinheit	Frequenz	Erklärung
Very Low Frequency (VLF)	ms^2	< 0,003–0,04 Hz	Spiegelt den Sympathikus wider. Wird durch das Renin-Angiotensin-System beeinflusst.
Low Frequency (LF)	ms^2	0,04–0,15 Hz	Spiegelt sowohl den Parasympathikus als auch den Sympathikus wider, wobei letzterer bei der Langzeit-messung überwiegt.
High Frequency (HF)	ms^2	0,15–0,4 Hz	Stellt überwiegend den Parasympathikus dar.
Low Frequency/ High Frequency Ratio (LF/HF)	-	-	Zeigt das Gleichgewicht zwischen dem Sympathikus und dem Parasympathikus an. Überwiegt die Aktivität des Sympathikus, so steigt die LF/HF. Überwiegt die Aktivität des Parasympathikus, so sinkt die LF/HF.
Total Power (TP)	ms^2	$\leq$ 0,4 Hz	Stellt die Gesamtvariabilität dar.

1.3.3 Herzratenvariabilität in der Medizin

Die HRV liegt im zunehmenden Fokus der medizinischen Forschung. Vor allem in der Kardiologie erweist sie sich als ein nützliches Messinstrument, um das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko einzuschätzen und die Mortalität nach kardialen Ereignissen vorherzusagen [38].

Die HRV kann zudem für die Abschätzung des Ausmaßes der postoperativen Stressreaktion dienen, da das vegetative Nervensystem, wie bereits in Kapitel 1.2.1 beschrieben, Teil der Neuroimmunomodulation ist und somit die postoperative Stressreaktion direkt beeinflussen kann. Ist die HRV reduziert, so spricht dies für eine

Dysbalance im autonomen Nervensystem [38, 43]. Es bestehen Korrelationen zwischen der HRV und den laborchemischen Parametern der postoperativen Stressreaktion [43-45]. So korrelieren beispielsweise die HF und LF negativ mit dem IL-6 und die LF und LF/HF negativ mit dem CRP [43-45]. Eine erniedrigte HRV ist mit Angst und Depressionen assoziiert, die auch Teil der postoperativen Stressreaktion sind [46, 47]. Zudem geht eine erniedrigte HRV mit postoperativen Komplikationen und einer erhöhten Mortalität einher [48]. Sie kann außerdem auf ein SIRS hinweisen [49, 50] und dabei sogar dessen Ausmaß angeben [51].

1.4 Zielsetzung und Fragestellungen

Das Prostatakarzinom macht in Deutschland ein Viertel aller Krebsneuerkrankungen bei Männern aus [2] und besitzt damit eine hohe medizinische und gesellschaftliche Relevanz. Mit dem Fortschritt der minimalinvasiven Operationsverfahren nimmt auch die RALP als mögliche Therapieoption eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms einen immer größer werdenden Stellenwert ein. In den letzten Jahren hat sich zudem die Aufenthaltsdauer nach operativen Eingriffen, inklusive der RALP, sukzessiv verkürzt. In Bezug auf die RALP wäre sogar in Zukunft ein ambulantes Vorgehen möglich, da sich keine Nachteile gegenüber einer stationären Versorgung zeigen [52, 53]. Dabei ist es essenziell, dass die Patienten postoperativ gesund genug sind, um in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden zu können. Die postoperative Stressreaktion ist eine Möglichkeit, die Entlassfähigkeit zu objektivieren. Das Ziel dieser klinischen Studie ist daher, das Ausmaß und den Verlauf der postoperativen Stressreaktion anhand unterschiedlicher Surrogatparametern zu analysieren.

Im Zuge dieser Arbeit sollen drei Fragestellungen beantwortet werden:

(1) Gibt es eine Korrelation der Surrogatparameter der postoperativen Stressreaktion?

Hypothesen:

- H1a: Der subjektiv empfundene Schmerz korreliert mit den Parametern der HRV signifikant positiv.
- H1b: Der subjektiv empfundene Schmerz korreliert mit den Surrogatparametern der positiven Stimmung signifikant negativ und mit denen der negativen Stimmung signifikant positiv.
- H2a: Der Verlauf der HRV-Parameter korreliert mit dem Verlauf der Surrogatparameter der Stimmung signifikant positiv über die Zeit.
- H2b: Der Verlauf der HRV-Parameter korreliert mit dem Verlauf des IL-6 und IL-10 signifikant negativ über die Zeit.
- H2c: Der Verlauf der HRV-Parameter korreliert mit dem Verlauf des CRPs signifikant negativ über die Zeit.
- H3: Der Verlauf des Hämoglobins (Hb) korreliert nicht signifikant mit dem Verlauf der HRV-Parameter über die Zeit.

(2) Wie ist der Verlauf der gemessenen Parameter über die Zeit der Datenerhebung?

Hypothese:

- H4: Die Werte der gemessenen Parameter (HRV-Parameter, IL-6, IL-10, CRP, Hb, Surrogatparameter der Stimmung) gehen zwischen dem dritten und vierten postoperativen Tag wieder auf den präoperativen Ausgangs- bzw. Normwert zurück.

(3) Wann hat sich die postoperative Stressreaktion, gemessen anhand subjektiver und objektiver Parameter, so weit normalisiert, dass Patienten nach stattgehabter RALP in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden können?

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: der postoperative Tag, dessen Surrogatparameter für die postoperative Stressreaktion die wenigsten signifikanten Unterschiede zum präoperativen Ausgangswert aufweisen
- Sekundärer Endpunkt: der postoperative Tag, dessen Surrogatparameter für die postoperative Stressreaktion (1) die meisten signifikanten Differenzen im Vergleich zum ersten postoperativen Tag zeigen und (2) die wenigsten signifikanten Differenzen im Vergleich zum darauffolgenden Tag

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienprotokoll und Patientenkollektiv

Diese prospektive, beobachtende monozentrische Studie diente der Untersuchung der postoperativen Stressreaktion nach einer RALP. Der Studie wurde durch die Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg zugestimmt (Registrierung Ethikkommission: 2021-528, TRN: DRKS00024975).

In dem Zeitraum vom 04. Mai 2021 bis 18. Juli 2021 wurden 50 Probanden aus einem fortlaufenden, nicht randomisierten Patientenkollektiv akquiriert, wovon 41 in die Studie aufgenommen wurden. Die Patienten sollten aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms eine RALP mittels des daVinci ® Operationssystems (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, California, USA) an der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim erhalten. Alle Probanden wurden am Tag des Narkoseaufklärungsgespräches ausführlich über die Studie informiert und über die Teilnahme aufgeklärt. Die Einwilligung zur Teilnahme erfolgte schriftlich und konnte jederzeit widerrufen werden.

Um an der Studie teilzunehmen, mussten die Probanden zwischen 18 und 85 Jahre alt sein und eine RALP mittels des daVinci ® Operationssystems erhalten. Ausschlusskriterien waren eine Minderjährigkeit, eine Einwilligungsunfähigkeit sowie eine Erregungsleitungsstörung des Herzens, eine positive Anamnese für einen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und eine postoperative Infektion jeglicher Genese.

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden Daten und perioperative Werte aus der digitalen Patientenakte in EPOS (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) entnommen. Hierzu gehörten Alter, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI), American Society of Anesthesiologists (ASA) Risikoklassifikation, PSA-Wert, TNM-Formel, Gleason-Score, OP-Dauer und der intraoperative Blutverlust anhand des Narkoseprotokolls. Zur Erfassung der postoperativen Stressreaktion wurden verschiedene Surrogatparameter ausgewählt. Als Surrogatparameter des Immunsystems wurden das CRP sowie IL-6 und IL-10 bestimmt. Außerdem wurde der Hb-Wert als weiterer laborchemischer Parameter abgenommen. Die HRV-Parameter (HF, LF, LF/HF, RMSSD, SDNN, Stressindex, Herzfrequenz) dienten zur Messung der Aktivität des vegetativen Nervensystems. Zur Objektivierung der Stimmung und des Wohlbefindens wurden die validierten Fragebögen Depressions-Angst-Stress-Skalen

(DASS), die deutsche Version des Positive And Negative Affect Schedule (PANAS), Short Form 12 ® Health Survey (SF-12; QualityMetric Incorporated, Lincoln, Rhode Island, USA) und State-Trait-Angstinventar (STAI) erfasst. Der postoperative Schmerz wurde durch die numerische Rating-Skala (NRS) erfragt.

Die Datenerhebung erfolgte an sechs Zeitpunkten (siehe Tabelle 5) Um vergleichbare Daten zu erhalten, fanden die postoperativen Messungen stets nachmittags zwischen 15 und 17 Uhr statt.

Tabelle 5: Messzeitpunkte der erhobenen Parameter

Hb: Hämoglobin, CRP: C-reaktives Protein, IL-6: Interleukin-6, IL-10: Interleukin-10, HRV: Herzraten-variabilität, DASS: Depression-Angst-Stress-Skala, PANAS: Positive And Negative Affect Schedule, SF-12: Short Form 12 ® Health Survey, STAI: State-Trait Angstinventar, STAI-S: State-Trait Angstinventar - State Teil, NRS: Numerische Rating-Skala für postoperativen Schmerz.

	Messzeitpunkt	**Erhobene Parameter**
t_1	Präoperativ (am Tag des Narkoseaufklärungs-gespräches)	Hb, HRV-Parameter, DASS, PANAS, SF-12, STAI
t_2	6 Stunden postoperativ	CRP, IL-6, IL-10, Hb
t_3	1. postoperativer Tag	CRP, HRV-Parameter, PANAS, STAI-S, NRS
t_4	2. postoperativer Tag	CRP, HRV-Parameter, PANAS, STAI-S, NRS
t_5	3. postoperativer Tag	CRP, IL-6, IL-10, Hb, HRV-Parameter, PANAS, STAI-S,NRS
t_6	4. postoperativer Tag	CRP, IL-6, IL-10, Hb, HRV-Parameter, DASS, PANAS, SF-12, STAI-S, NRS

2.2 Laborchemische Parameter

Um die postoperative Stressreaktion laborchemisch zu erfassen, wurden die Surrogatparameter CRP, IL-6 und IL-10 bestimmt. Zur Objektivierung des intraoperativen Blutverlustes wurde der Hb-Gehalt im Vollblut gemessen.

Die venöse Blutentnahme erfolgte prä- und postoperativ zu bestimmten Messzeitpunkten (siehe Tabelle 5)

Für die Surrogatparameter wurde bei jeder Blutentnahme sowohl ein Serum- als auch ein Lithium-Heparin-Röhrchen mit jeweils 7,5 ml Inhalt abgenommen und für den Hb-Wert ein EDTA-Röhrchen mit 2,7 ml Fassungsvermögen. Letzteres wurde zur Bestimmung des Hb-Gehalts direkt nach der Entnahme an das hauseigene Zentrallabor des Institutes für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Mannheim geschickt und die Laborbefunde wurden aus [i/med] (DORNER GmbH & Co. KG, Müllheim, Deutschland) herausgelesen. Die Proben für die Surrogatparameter wurden dagegen 30 bis spätestens 90 Minuten nach Abnahme in das Zentrallabor gebracht, wo diese zunächst für 10 Minuten bei + 4 °C und 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert wurden. Das so gewonnene Blutserum bzw. -plasma wurde behutsam abpipettiert und jeweils 500 µl wurden in vier Mikroreaktionsgefäße aliquotiert, um anschließend die Proben bis zur weiteren Verarbeitung bei - 80 °C tiefzufrieren.

Die Aliquotierung diente der Vermeidung eines mehrmaligen Auftauens und Wiedereinfrierens der Proben, da hierdurch die Probenqualität, zum Beispiel durch Tauwasser, vermindert werden könnte. Durch die Aliquotierung konnte gewährleistet werden, dass immer nur die zur Messung des jeweiligen Surrogatparameters benötigte Probenmenge aufgetaut wurde.

Nachdem die gesamten Proben aller an der Studie teilnehmenden Probanden beisammen waren, wurden die für die Messung der Surrogatparameter erforderlichen Mikroreaktionsgefäße über Nacht bei + 8 °C im Kühlschrank aufgetaut. Am darauffolgenden Tag wurden die Proben vor der jeweiligen Weiterverarbeitung erneut für 10 Minuten bei 3000 rpm zentrifugiert.

2.2.1 C-reaktives Protein

Zur Bestimmung des CRPs wurde Plasma aus den Lithium-Heparin-Röhrchen verwendet. Die Messung erfolgte im Zentrallabor mittels des Gerätes Atellica ®

Solution von Siemens Healthineers (Siemens Healthineers AG, München, Deutschland). Da es sich um ein standardisiertes Messverfahren handelte, das täglich im Routinelabor eingesetzt wird, wurde in diesem Fall auf eine Doppelbestimmung der Messwerte verzichtet. Ein Wert von < 4 mg/L wurde als normwertig erachtet.

2.2.2 Interleukin-6

Zur Bestimmung des IL-6 wurde Plasma aus den Lithium-Heparin-Röhrchen verwendet. Die Messung erfolgte im Zentrallabor mittels des Gerätes cobas e 411 Analyzer von Roche (F. Hoffman-La Roche AG, Basel, Schweiz). Um mögliche Fehlmessungen auszugleichen, wurde die IL-6-Konzentration jeder Probe doppelt bestimmt und hieraus der Mittelwert berechnet, der für die statistische Analyse genutzt wurde. Ein Wert von < 7 pg/ml wurde als normwertig erachtet.

2.2.3 Interleukin-10

Zur Bestimmung des IL-10 wurde Plasma aus den Lithium-Heparin-Röhrchen verwendet. Die Messung erfolgte mittels eines humanen IL-10 Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit (antibodies-online GmbH, Aachen, Deutschland, ABIN6574129). Hierbei handelte es sich um einen quantitativen Sandwich ELISA, der die Absorptionsphotometrie zur Konzentrationsbestimmung des IL-10 nutzte. Der Detektionsbereich lag zwischen 7,8 und 500 pg/ml. Die Sensitivität wurde bei < 0,5 pg/ml und die geringste detektierbare Konzentration bei < 2,8 pg/ml angegeben. Eine Kreuzreaktivität mit anderen Proteinen bestand laut Hersteller nicht.
Die Kits wurden bis zur Verwendung durchgehend bei - 20 °C gelagert. Am Abend vor der geplanten Verwendung der Kits wurden diese zunächst über Nacht bei + 8 °C im Kühlschrank aufgetaut und am darauffolgenden Morgen auf Zimmertemperatur gebracht. Die parallel dazu aufgetauten Proben wurden, wie unter Absatz 2.2 beschrieben, erneut zentrifugiert. Anschließend wurde strikt nach Herstellerprotokoll vorgegangen. Um mögliche Fehlmessungen auszugleichen, wurde die IL-10-Konzentration jeder Probe doppelt bestimmt und hieraus der Mittelwert berechnet, der für die statistische Analyse genutzt wurde. In jedem Kit wurden anhand von Standardproben des Herstellers die Referenzwerte ermittelt. Ein Wert von < 7 pg/ml wurde als normwertig erachtet.

2.3 Herzratenvariabilität

Zur Messung der HRV wurde das Gerät von BioSign ® (BioSign GmbH, Ottenhofen, Deutschland) verwendet. Die Ableitung der HRV erfolgte über zwei EKG-Elektroden, die rechts und links oberhalb der Mamillen auf den Thorax geklebt wurden. Hieraus resultierte eine EKG-Ableitung, die der Ableitung I nach Einthoven entsprach. Da zur Berechnung der HRV lediglich die Abstände der R-Zacken benötigt wurden, war eine einzelne EKG-Ableitung ausreichend.

Nachdem das Programm die R-Zacke korrekt als solche erfasste, wurde eine fünfminütige Ruhemessung durchgeführt. Die so gewonnenen Daten wurden auf einen Laptop übertragen und die Software von BioSign ® berechnete die HRV-Parameter.

Nach der Messung erfolgte, wie vom Hersteller empfohlen, eine manuelle Kontrolle der gemessenen Herzfrequenzkurve, um somit eine fehlerfreie HRV-Berechnung zu gewährleisten. Im ersten Schritt wurde überprüft, ob die Software die einzelnen R-Zacken korrekt als solche identifizierte und markierte. Wurden einzelne R-Zacken nicht adäquat erkannt, wurden diese nachträglich manuell markiert. Im zweiten Schritt wurde die Messung auf Artefakte untersucht, die beispielsweise im Rahmen einer kurzen Bewegung oder beim Husten entstehen konnten. Gab es Artefakte, die nur wenige Sekunden betrugen, wurde diese Zeitspanne aus der HRV-Berechnung herausgenommen. Somit wurde vermieden, dass eine vermeintlich niedrigere Herzfrequenz in die HRV-Berechnung mit einfloss, da in dem Störungsintervall keine R-Zacken gemessen wurden. Als letzter Schritt wurde eine automatische Plausibilitätskontrolle ausgeführt. Bei einer guten Datenqualität wurden die Messdaten in die Statistik aufgenommen, bei einer schlechten Qualität oder länger andauernden Artefakten erfolgte eine erneute fünfminütige Messung. Kam es auch bei der zweiten Messung zu einer ungenügenden Datenqualität, wurde die Messung als ‚fehlender Wert' in die Statistiktabelle aufgenommen.

2.4 Fragebögen

Um die Stimmungslage und das Wohlbefinden der Probanden zu erfassen, wurden validierte Fragebögen (siehe Anhang A) zu verschiedenen Messzeitpunkten erhoben (siehe Tabelle 5). Diese wurden täglich vor den anderen Messungen an die Probanden verteilt, sodass die Fragebögen ungestört ausgefüllt werden konnten.

2.4.1 Depressions-Angst-Stress-Skalen

Der DASS [54] diente zur Erfassung des psychischen Wohlbefindens der Probanden innerhalb der letzten Woche. Der Fragebogen wurde sowohl präoperativ als auch am vierten postoperativen Tag erhoben.

Innerhalb der drei vorgegebenen Skalen – Depression (DASS-D), Angst (DASS-A) und Stress (DASS-S) – wurden jeweils sieben Items abgefragt, die einen Wert zwischen 0 und 3 Punkten annehmen konnten:

- 0: Traf gar nicht auf mich zu
- 1: Traf bis zu einem gewissen Grad auf mich zu oder manchmal
- 2: Traf in beträchtlichem Maße auf mich zu oder ziemlich oft
- 3: Traf sehr stark auf mich zu oder die meiste Zeit

Die Werte wurden für jede Skala separat addiert und anschließend anhand von Cut-off-Werten interpretiert. Ein Wert von $\geq$ 10 Punkten auf der Depressions- und Stressskala sowie ein Wert von $\geq$ 6 Punkten auf der Angstskala ließen auf das Vorliegen der jeweiligen Eigenschaft schließen [54]. Die Reliabilität wurde mit dem Cronbachs Alpha für die Depressionsskala mit $\alpha = 0{,}91$, für die Angstskala mit $\alpha = 0{,}78–0{,}82$ und für die Stressskala mit $\alpha = 0{,}81–0{,}89$ angegeben [54].

2.4.2 Positive And Negative Affect Schedule

Der PANAS [55] diente zur Erfassung der momentanen emotionalen Stimmung der Probanden und wurde täglich ausgefüllt.

Es wurden jeweils zehn Items für die positive (PANAS-P) und negative (PANAS-N) Affektivität abgefragt, die einen Wert zwischen 1 und 5 Punkten annehmen konnten:

- 1: Gar nicht
- 2: Ein bisschen
- 3: Einigermaßen
- 4: Erheblich
- 5: Äußerst

Die Werte wurden für jede Affektivität separat addiert und anschließend wurden die Mittelwerte berechnet. Je höher der Mittelwert war, desto stärker lag, laut Entwickler, der positive bzw. negative Affekt vor. Die Reliabilität wurde mit dem Cronbachs Alpha sowohl für die positive als auch die negative Affektivität mit α = 0,86 angegeben [55].

2.4.3 Short Form 12 ® Health Survey

Der SF-12 diente zur Erfassung der gesundheitlichen Lebensqualität bezogen auf die letzten vier Wochen. Der Fragebogen wurde sowohl präoperativ als auch am vierten postoperativen Tag erhoben.

Er beinhaltete acht Skalen, die jeweils in unterschiedlicher Gewichtung zur Erfassung der physischen und mentalen Komponente (engl.: Physical and Mental Component Summary – PCS, MCS) des Gesundheitsstatus zusammengefasst wurden. Die Werte wurden mithilfe des T-Scores dargestellt, wobei ein Wert von 50 ± 5 Punkten als Norm galt [56]. Die Reliabilität wurde mit dem Cronbachs Alpha für den PCS mit α = 0,92 und den MCS mit α = 0,88 angegeben [56].

2.4.4 State-Trait-Angstinventar

Der STAI [57] diente zur Erfassung der Ängstlichkeit. Der Trait-Teil (STAI-T) des Fragebogens, der Angst als Eigenschaft darstellte, wurde einmalig präoperativ erhoben, während der State-Teil (STAI-S), der Angst als Zustand erfasste, täglich ausgefüllt wurde.

Jeder Teil bestand aus 20 Items, die einen Wert zwischen 1 und 4 Punkten annehmen konnten:

- 1: Fast nie (Trait)/Überhaupt nicht (State)
- 2: Manchmal (Trait)/Ein wenig (State)
- 3: Oft (Trait)/Ziemlich (State)
- 4: Fast immer (Trait)/Sehr (State)

Die Werte wurden für jeden Teil separat addiert und konnten ein Ergebnis zwischen 20 und 80 Punkten erreichen. Die Cut-off-Werte für eine klinisch relevante Angst lagen bei 39–40 Punkten [58]. Je höher die errechnete Punktzahl war, desto ängstlicher waren, laut Entwickler, die Probanden. Die Reliabilität wurde mit dem Cronbachs Alpha mit α = 0,90 angegeben [58].

2.4.5 Postoperative Schmerzevaluation

Die postoperative Schmerzevaluation erfolgte mithilfe der NRS. Bei dieser eindimensionalen Skala sollte ein Zahlenwert zwischen 0 = kein Schmerz bis 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz angeben werden.

Der Schmerz wurde wie folgt eingeteilt:

- 0: kein Schmerz
- 1–3: Leichte Schmerzen
- 4–6: Mittelstarke Schmerzen
- 7–9: Starke Schmerzen
- 10: Stärkster Schmerz

Aufgrund des subjektiven Empfindens von Schmerzen konnte keine Reliabilität angegeben werden.

2.5 Statistische Analyse

Zunächst erfolgte eine Sammlung der Rohdaten in Microsoft ® Excel für Mac (Version 16.67), die als Vorlage für die statistische Auswertung dienten. Zur statistischen Analyse wurde IBM ® SPSS ® Statistics (Version 28.0.1.0 (142)) genutzt.

Im ersten Schritt der Analyse wurden die statistischen Kenngrößen aller erhobenen Daten berechnet. Im zweiten Schritt wurde die gesamte Stichprobe in einer explorativen Datenanalyse mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf eine Normalverteilung geprüft. Hierbei wurde die Nullhypothese angenommen, dass die Grundgesamtheit der Stichprobe normalverteilt sei. Ein nichtsignifikantes Testergebnis ($p > 0,05$) zeigte eine normalverteilte Stichprobe an, ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) dagegen eine nichtnormalverteilte Stichprobe.

Um die Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern zu berechnen, kamen die Korrelationskoeffizienten nach Pearson bei Normalverteilung und Spearman bei Nichtnormalverteilung zur Anwendung.

Um die Verläufe der gemessenen Parameter statistisch darstellen zu können, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest berechnet. Dieser verglich alle Messzeitpunkte der Parameter separat miteinander und erfasste somit signifikante Unterschiede der einzelnen Tage zueinander.

Bei allen Berechnungen wurde ein zweiseitiges $p < 0,05$ als signifikant erachtet. Zur Berechnung der Effektstärke wurde der Korrelationskoeffizient verwendet und nach Cohen (1992) interpretiert [59].

Fehlende Daten wurden als ‚fehlender Wert' eingegeben und paarweise aus der statistischen Berechnung ausgeschlossen.

Die hier verwendeten Grafiken wurden mit Microsoft ® Excel für Mac (Version 16.67) erstellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Die Charakteristika der 41 Patienten sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die perioperativen Werte finden sich in Tabelle 7 wieder.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Patientencharakteristika
SD: Standardabweichung, BMI: Body-Mass-Index

	Mittelwert ± *SD*	**Minimum**	**Maximum**
Alter (Jahre)	66,83 ± 7,02	51	79
Körpergewicht (kg)	86,56 ± 14,00	66	130
Körpergröße (cm)	178,22 ± 6,65	164	194
BMI (kg/m^2)	27,25 ± 4,14	21,60	40,12

Tabelle 7: Perioperative Werte des Patientenkollektivs
SD: Standardabweichung, PSA: prostataspezifisches Antigen

	Mittelwert ± *SD*	**Minimum**	**Maximum**
OP-Dauer (min)	124,51 ± 40,82	71	267
Blutverlust (ml)	267,07 ± 156,37	50	900
PSA (µg/l)	11,43 ± 9,77	4,03	55

Tabelle 8 zeigt die ASA-Risikoklassifikation. Der größte Anteil mit 70,7 % ist hierbei die ASA-Klasse 2. Auch bei dem Gleason-Score (siehe Tabelle 9) und der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 10) zeigt sich eine deutliche Verteilung: 65,8 % der Patienten weisen einen Gleason-Score von 7 auf und 70,8 % haben einen Tumor der Klasse T1c.

Tabelle 8: ASA-Risikoklassifikation

ASA: American Society of Anesthesiologists

ASA-Klasse	**Häufigkeit**	**Anteil (%)**
1	7	17,1
2	29	70,7
3	5	12,2

Tabelle 9: Gleason-Score

Aufgrund von Rundungen weicht die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100 % ab.

Score-Wert	**Häufigkeit**	**Anteil (%)**
6	6	14,6
7	27	65,8
8	5	12,2
9	3	7,3

Tabelle 10: TNM-Klassifikation

Tumorgröße	**Häufigkeit**	**Anteil (%)**
T1c	29	70,8
T2a	8	19,5
T2b	3	7,3
T2c	1	2,4

3.2 Korrelationen

Da es sich bei den folgenden Parametern um nichtnormalverteilte Werte handelt, wird der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) berechnet. Ausnahmen hiervon sind die Herzfrequenz und der Hb-Wert, die beide normalverteilt sind und bei deren Korrelationsberechnung der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) verwendet wird. Ein p-Wert (p) < 0,05 wird als statistisch signifikant angesehen. Die Anzahl (N) der Probanden weicht von der Gesamtanzahl von 41 ab, da einige Werte als ‚fehlender Wert' deklariert sind.

3.2.1 Schmerz und Herzratenvariabilität

Der subjektiv empfundene Schmerz korreliert nichtsignifikant mit den Parametern der HRV.

3.2.2 Schmerz und Stimmung

Der subjektiv empfundene Schmerz korreliert signifikant positiv mit dem STAI-S am ersten postoperativen Tag (r_s = 0,427, p = 0,005, N = 41) sowie am zweiten (r_s = 0,414, p = 0,007, N = 41) und dritten postoperativen Tag (r_s = 0,480, p = 0,002, N = 39). Mit dem PANAS-N besteht eine signifikant positive Korrelation am ersten (r_s = 0,330, p = 0,035, N = 41), zweiten (r_s = 0,380, p = 0,014, N = 41) und dritten postoperativen Tag (r_s = 0,420, p = 0,008, N = 39). Mit dem PANAS-P korreliert der subjektiv empfundene Schmerz signifikant negativ am zweiten (r_s = - 0,402, p = 0,009, N = 41) sowie am dritten postoperativen Tag (r_s = - 0,363, p = 0,023, N = 39). Am vierten postoperativen Tag zeigt sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Schmerz und dem DASS-A (r_s = 0,342, p = 0,028, N = 41) sowie dem DASS-S (r_s = 0,307, p = 0,028, N = 41) und eine signifikant negative Korrelation mit dem SF-12 PCS (r_s = - 0,372, p = 0,017, N = 41). Die restlichen Parameter korrelieren nichtsignifikant miteinander. Bei allen genannten Korrelationen handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt.

3.2.3 Herzratenvariabilität und Stimmung

Die HF korreliert präoperativ mit dem PANAS-P signifikant positiv (r_s = 0,388, p = 0,015, N = 39). Die Herzfrequenz korreliert präoperativ mit dem PANAS-P

signifikant negativ (r_s = - 0,325, p = 0,038, N = 39). Außerdem zeigt sich präoperativ eine signifikant positive Korrelation zwischen der Herzfrequenz und dem PANAS-N (r_s = 0,358, p = 0,021, N = 39) sowie dem SF-12 PCS (r_s = 0,440, p = 0,004, N = 39). Die LF korreliert am vierten postoperativen Tag signifikant negativ mit dem STAI-S (r_s = - 0,327, p = 0,042, N = 39) und dem PANAS-N (r_s = - 0,349, p = 0,029, N = 39) sowie signifikant positiv mit dem SF-12 PCS (r_s = 0,322, p = 0,046, N = 39). Der RMSSD ist der einzige HRV-Parameter, der sowohl präoperativ als auch am vierten postoperativen Tag mit der Stimmung korreliert. Präoperativ kommt es zu einer signifikant positiven Korrelation zwischen dem RMSSD und dem PANAS-P (r_s = 0,375, p = 0,019, N = 39) und am vierten Tag zu einer signifikant negativen Korrelation mit dem STAI-S (r_s = - 0,322, p = 0,045, N = 39) sowie einer signifikant positiven Korrelation mit dem SF-12 PCS (r_s = 0,246, p = 0,047, N = 39). Die restlichen Parameter korrelieren nicht signifikant miteinander. Bei allen genannten Korrelationen handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt.

3.2.4 Herzratenvariabilität und Interleukine

Der SDNN korreliert mit dem IL-6 signifikant negativ am vierten postoperativen Tag (r_s = - 0,330, p = 0,040, N = 39) mit einer mittleren Effektstärke nach Cohen (1992). Weitere Korrelationen zwischen den HRV-Parametern und dem IL-6 zeigen sich nicht.

Die IL-10-Proben erzielten beim verwendeten ELISA-Kit allesamt ein Ergebnis von 0 pg/ml. Eine Korrelationsberechnung ist daher nicht möglich.

3.2.5 Herzratenvariabilität und C-reaktives Protein

Eine signifikant negative Korrelation zeigt sich am ersten postoperativen Tag zwischen der HF und dem CRP (r_s = - 0,428, p = 0,007, N = 38) sowie der LF und dem CRP (r_s = - 0,358, p = 0,027, N = 38). Der Stressindex korreliert am ersten postoperativen Tag signifikant positiv mit dem CRP (r_s = 0,373, p = 0,021, N = 38). Die restlichen Parameter korrelieren nicht signifikant miteinander. Bei allen genannten Korrelationen handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt.

3.2.6 Hämoglobin und Herzratenvariabilität

Der Hb-Wert korreliert nicht signifikant mit den Parametern der HRV.

3.3 Verläufe

Da es sich bei den folgenden Parametern um nichtnormalverteilte Werte handelt, wird der Wilcoxon-Rangsummentest (*Z*) berechnet. Dieser Test nutzt die Mediane (*Mdn*) zur Berechnung, daher werden diese im folgenden Text angegeben. Eine Übersicht der Mittelwerte (*M*) und Mediane der gesamten Parameter findet sich im Anhang in Tabelle 12 wieder. Signifikante Unterschiede werden im Vergleich zum Vortag angegeben. Ein p-Wert < 0,05 wird als statistisch signifikant angesehen. Zur Berechnung der Effektstärke wird der Pearson-Korrelationskoeffizient (*r*) verwendet und nach Cohen (1992) interpretiert. Die Anzahl der Probanden weicht von der Gesamtanzahl von 41 ab, da einige Werte als ‚fehlender Wert' deklariert sind.

3.3.1 Herzratenvariabilität

Die HF liegt präoperativ bei 24,47 ms^2 (*Mdn*) und fällt am ersten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 14,59 ms^2 (*Mdn*) ab. Am zweiten postoperativen Tag steigt sie nichtsignifikant auf 20,74 ms^2 (*Mdn*) an. Am dritten postoperativen Tag steigt sie signifikant auf 23,67 ms^2 (*Mdn; Z* = - 2,029, *p* = 0,042, *N* = 37, *r* = 0,33) an und sinkt am vierten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 19,47 ms^2 (*Mdn*) ab. Beim signifikanten Unterschied handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt.

Die LF liegt präoperativ bei 96,50 ms^2 (*Mdn*) und fällt am ersten postoperativen Tag signifikant auf 46,01 ms^2 (*Mdn*; *Z* = - 3,084, *p* = 0,002, *N* = 39, *r* = 0,49) ab. Am zweiten postoperativen Tag steigt sie nichtsignifikant auf 58,96 ms^2 (*Mdn*) an. Am dritten postoperativen Tag steigt sie weiter nichtsignifikant auf 78,85 ms^2 (*Mdn*) an und sinkt am vierten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 58,38 ms^2 (*Mdn*) ab. Beim signifikanten Unterschied handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt. Der Verlauf der HF und LF ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die LF/HF liegt präoperativ bei 2,99 (*Mdn*) und fällt am ersten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 2,66 (*Mdn*) ab. Am zweiten postoperativen Tag steigt sie nichtsignifikant auf 2,67 (*Mdn*) an und steigt weiter am dritten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 3,23 (*Mdn*) an, bis sie am vierten postoperativen Tag einen Wert von 3,35 (*Mdn*) erreicht. Signifikante Unterschiede zum jeweiligen Vortag liegen nicht vor. Der Verlauf der LF/HF ist in Abbildung 3 dargestellt.

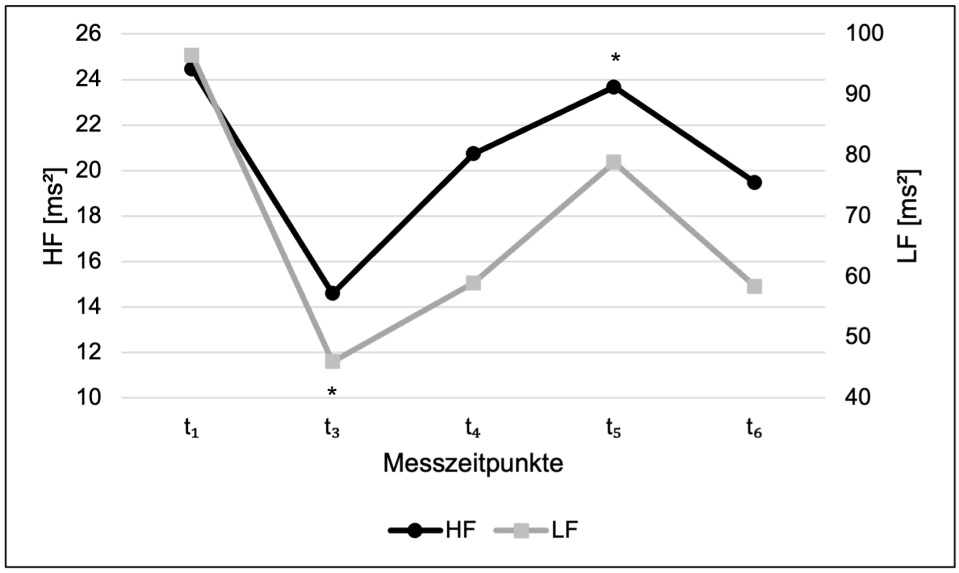


Abbildung 2: Verlauf der HF und LF

Angezeigt werden die Mediane.

*HF: High Frequency, LF: Low Frequency, t_1: präoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, * signifikanter Unterschied im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt.*

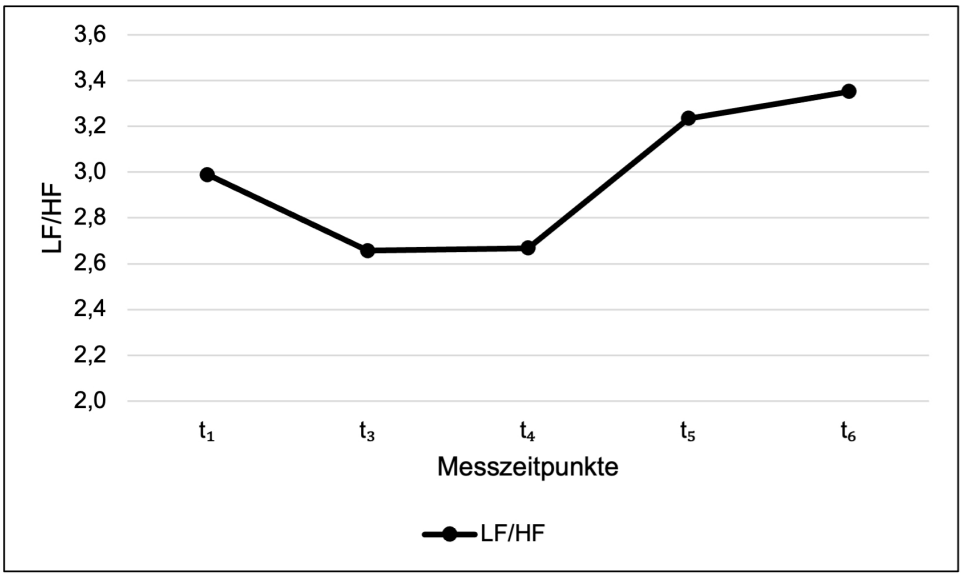


Abbildung 3: Verlauf der LF/HF

Angezeigt werden die Mediane. Es liegen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den vorherigen Messzeitpunkten vor.

LF/HF: Low Frequency/High Frequency Ratio, t_1: präoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag.

Der RMSSD liegt präoperativ bei 13,11 ms (*Mdn*) und steigt am ersten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 14,15 ms (*Mdn*) an. Am zweiten postoperativen Tag fällt er nichtsignifikant auf 13,22 ms (*Mdn*) ab. Am dritten postoperativen Tag steigt er wieder nichtsignifikant auf 14,75 ms (*Mdn*) an und fällt am vierten postoperativen Tag auf einen Wert von 13,94 ms (*Mdn*) nichtsignifikant ab. Signifikante Unterschiede zum jeweiligen Vortag liegen nicht vor.

Der SDNN liegt präoperativ bei 26,71 ms (*Mdn*) und fällt am ersten postoperativen Tag signifikant auf 21,51 ms (*Mdn*; Z = - 2,512, p = 0,012, N = 39, r = 0,40) ab. Am zweiten postoperativen Tag steigt er nichtsignifikant auf 23,24 ms (*Mdn*) an und steigt weiter am dritten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 26,60 ms (*Mdn*) an, bis er am vierten postoperativen Tag einen Wert von 26,82 ms (*Mdn*) erreicht. Beim signifikanten Unterschied handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt. Der Verlauf des RMSSD und SDNN ist in Abbildung 4 dargestellt.

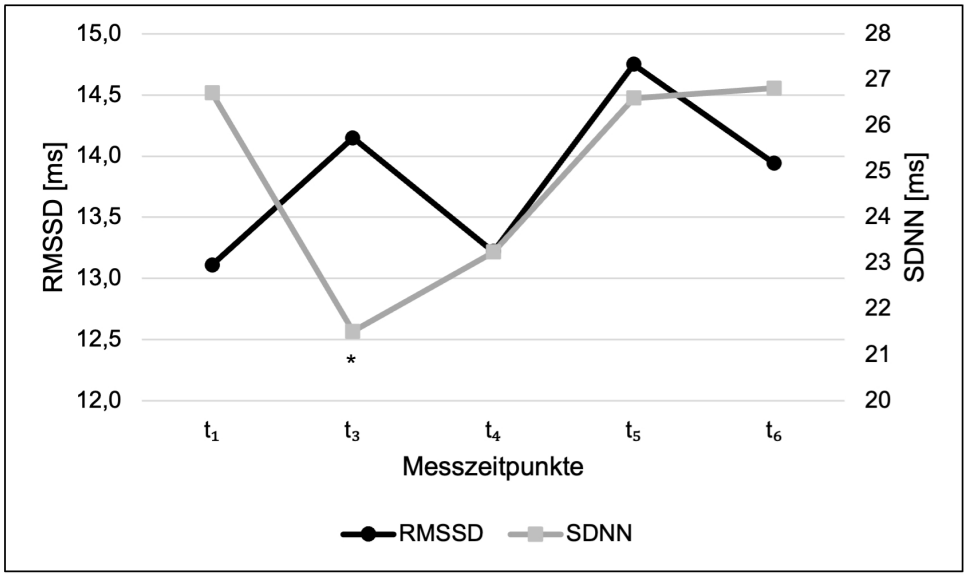


Abbildung 4: Verlauf des RMSSD und SDNN

Angezeigt werden die Mediane. Beim RMSSD liegen keine signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Vortagen vor.

*RMSSD: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen, SDNN: Standardabweichung der NN-Intervalle, t_1: präoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, * signifikanter Unterschied im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt.*

Der Stressindex liegt präoperativ bei 305,08 Punkten (*Mdn*) und steigt am ersten postoperativen Tag signifikant auf 403,81 Punkte (*Mdn; Z* = - 2,289, *p* = 0,022, *N* = 39, *r* = 0,36) an. Am zweiten postoperativen Tag fällt er bereits auf 313,31 Punkte (*Mdn*), wobei es sich hier um einen nichtsignifikanten Abfall im Vergleich zum ersten postoperativen Tag handelt. Am dritten postoperativen Tag sinkt er weiterhin signifikant auf 284,61 Punkte (*Mdn; Z* = - 2,497, *p* = 0,013, *N* = 37, *r* = 0,41) ab und erreicht am vierten postoperativen Tag einen Wert von 275,47 Punkten (*Mdn*). Bei den signifikanten Unterschieden handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt.

Die Herzfrequenz liegt präoperativ bei 67,91 Schläge/min (*Mdn*) und steigt am ersten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 69,86 Schläge/min (*Mdn*) an. Am zweiten postoperativen Tag fällt sie signifikant auf 67,28 Schläge/min (*Mdn; Z* = - 2,313, *p* = 0,021, *N* = 39, *r* = 0,37) ab. Am dritten postoperativen Tag sinkt sie weiter signifikant auf 66,56 Schläge/min (*Mdn; Z* = - 2,051, *p* = 0,040, *N* = 39, *r* = 0,33) ab und erreicht am vierten postoperativen Tag einen Wert von 65,84 Schläge/min (*Mdn*). Bei den signifikanten Unterschieden handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt. Der Verlauf des Stressindex und der Herzfrequenz ist in Abbildung 5 dargestellt.

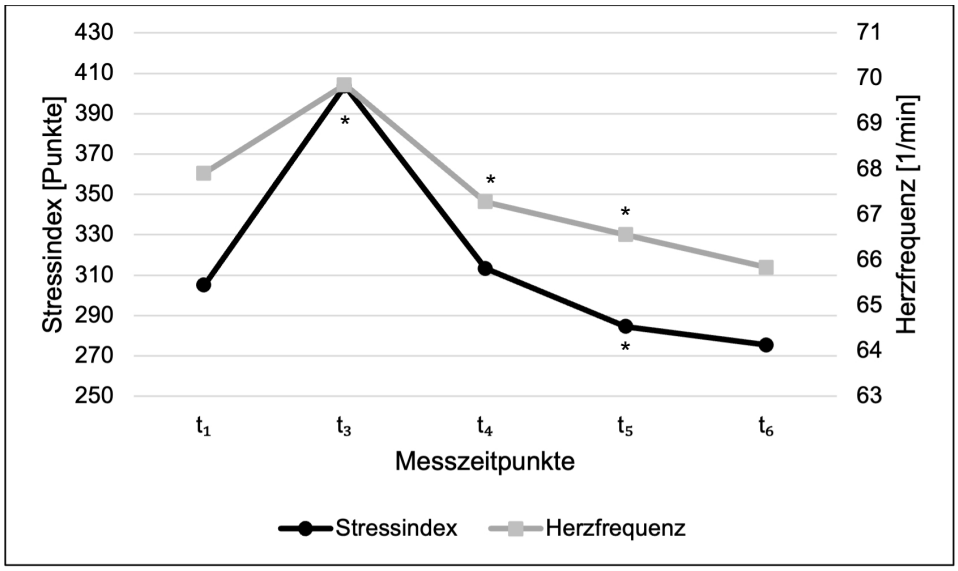


Abbildung 5: Verlauf des Stressindex und der Herzfrequenz

Angezeigt werden die Mediane.

*t_1: präoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, * signifikanter Unterschied im Vergleich vorherigen Messzeitpunkt.*

3.3.2 Stimmung

Der SF-12 PCS liegt präoperativ bei 52 Punkten (*Mdn*) und fällt am vierten postoperativen Tag signifikant auf 46 Punkte (*Mdn*; $Z = -3{,}934$, $p < 0{,}001$, $N = 41$, $r = 0{,}61$) ab. Nach Cohen (1992) liegt ein starker Effekt vor. Der SF-12 MCS liegt präoperativ bei 55 Punkten (*Mdn*) und fällt am vierten postoperativen Tag signifikant auf 52 Punkte (*Mdn*; $Z = -2{,}038$, $p = 0{,}042$, $N = 41$, $r = 0{,}32$) ab. Nach Cohen (1992) liegt ein mittlerer Effekt vor. Der Verlauf des SF-12 ist in Abbildung 6 dargestellt.

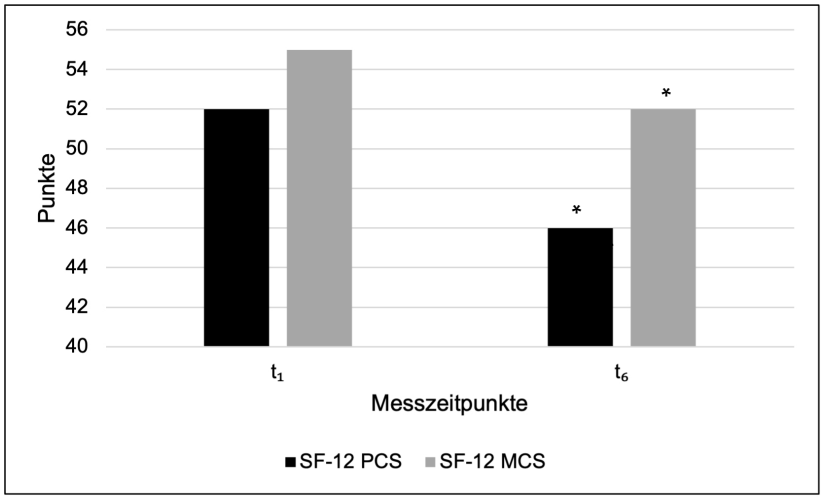


Abbildung 6: Verlauf des SF-12

Angezeigt werden die Mediane.

*SF-12: Short Form 12 ® Health Survey, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary t_1: präoperativ, t_6: vierter postoperativer Tag, * signifikanter Unterschied im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt.*

Der DASS-D liegt sowohl präoperativ als auch am vierten postoperativen Tag bei 2 Punkten (*Mdn*). Der DASS-A verhält sich gleich und liegt sowohl präoperativ als auch am vierten postoperativen Tag bei 1 Punkt (*Mdn*). Der DASS-S dagegen steigt von 3 Punkten (*Mdn*) präoperativ auf 4 Punkte (*Mdn*) am vierten postoperativen Tag an, wobei hier keine statistische Signifikanz vorliegt. Der Verlauf des DASS ist in Abbildung 7 dargestellt.

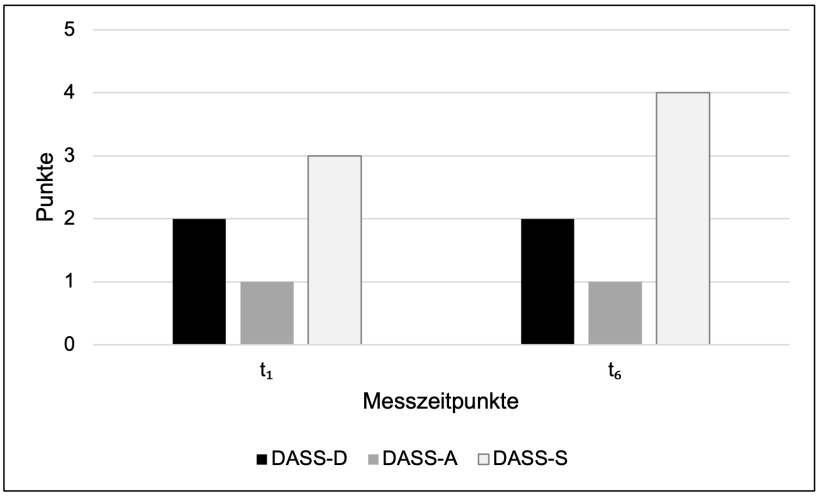


Abbildung 7: Verlauf des DASS

Angezeigt werden die Mediane. Es liegen keine signifikanten Unterschiede zu den vorherigen Messzeitpunkten vor.

DASS: Depression-Angst-Stress-Skalen, -D: Depressions-Skala, -A: Angst-Skala, -S: Stress-Skala, t_1: präoperativ, t_6: vierter postoperativer Tag.

Der präoperativ erreichte Wert des STAI-T liegt bei 35 Punkten (*Mdn*). Der STAI-S liegt präoperativ bei 39 Punkten (*Mdn*) und fällt am ersten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 37 Punkte (*Mdn*) ab. Am zweiten postoperativen Tag sinkt er abermals nichtsignifikant auf 36 Punkte (*Mdn*) ab und verbleibt bis zum vierten postoperativen Tag auf diesem Niveau. Signifikante Unterschiede zum jeweiligen Vortag liegen nicht vor. Der Verlauf des STAI-S ist in Abbildung 8 dargestellt.

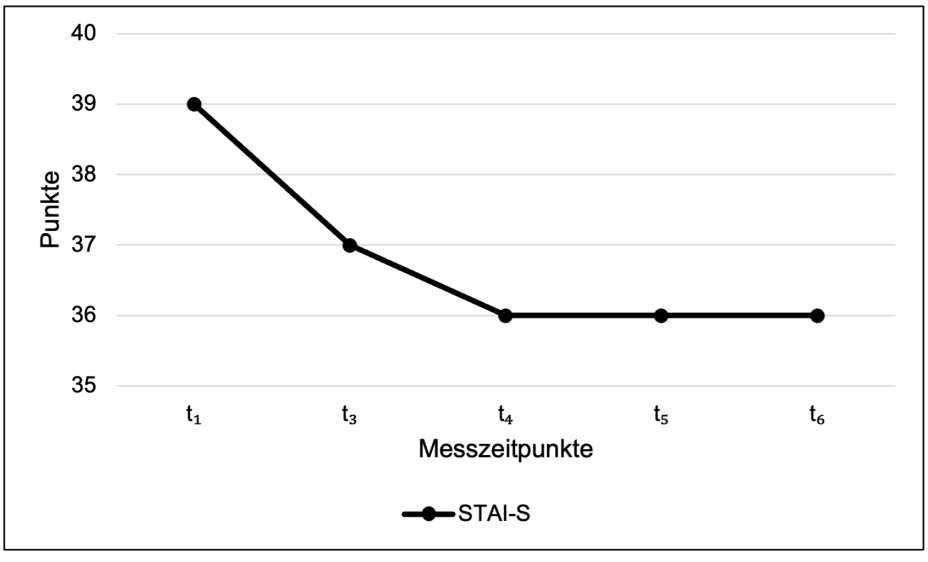


Abbildung 8: Verlauf des STAI-S

Angezeigt werden die Mediane. Es liegen keine signifikanten Unterschiede zu den vorherigen Messzeitpunkten vor.

STAI-S: State-Trait-Angstinventar – State-Teil, t_1: präoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag.

Der PANAS-P liegt präoperativ bei 3,2 Punkten (*Mdn*) und fällt am ersten postoperativen Tag signifikant auf 2,8 Punkte (*Mdn*; $Z = -3{,}224$, $p = 0{,}001$, $N = 41$, $r = 0{,}50$) ab. Am zweiten postoperativen Tag steigt er signifikant auf 3,0 Punkte (*Mdn*; $Z = -3{,}558$, $p < 0{,}001$, $N = 41$, $r = 0{,}56$) an, bleibt am dritten postoperativen Tag bei 3,0 Punkten (*Mdn*) und steigt nochmals am vierten postoperativen Tag nichtsignifikant auf 3,1 Punkte (*Mdn*) an. Nach Cohen (1992) handelt es sich um einen starken Effekt.

Der PANAS-N liegt präoperativ bei 1,4 Punkten (*Mdn*) und fällt am ersten postoperativen Tag signifikant auf 1,2 Punkte (*Mdn*; $Z = -2{,}763$, $p = 0{,}006$, $N = 41$, $r = 0{,}43$) ab. Am zweiten postoperativen Tag bleibt er bei 1,2 Punkten (*Mdn*) und fällt am dritten und vierten postoperativen nichtsignifikant auf 1,1 Punkte (*Mdn*) ab. Beim signifikanten Unterschied handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt. Der Verlauf des PANAS ist in Abbildung 9 dargestellt.

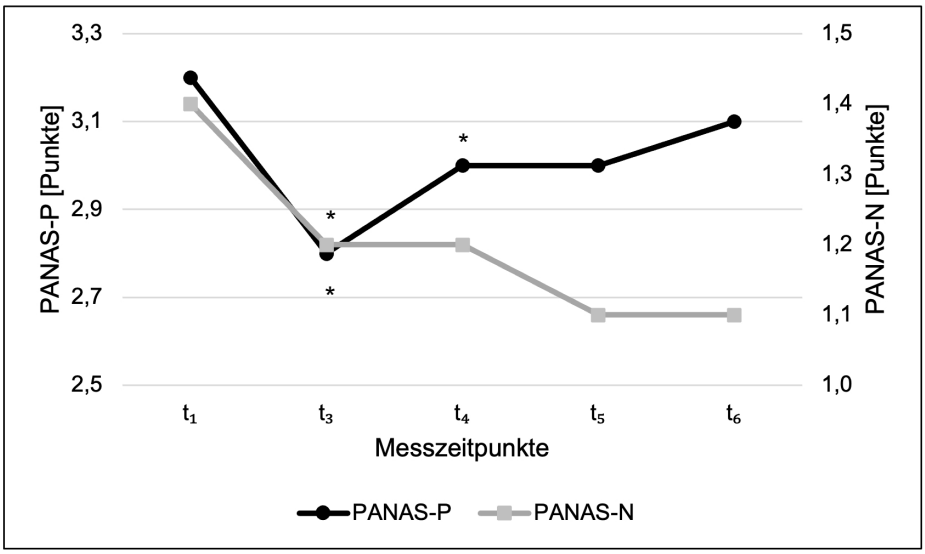


Abbildung 9: Verlauf des PANAS

Angezeigt werden die Mediane.

*PANAS-P: Positive and Negative Affect Schedule – Positiver Affekt, PANAS-N: Positive and Negative Affect Schedule – Negativer Affekt, t_1: präoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, * signifikanter Unterschied im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt.*

Der postoperative Schmerz liegt am ersten und zweiten postoperativen Tag bei 3 Punkten (*Mdn*) auf der NRS. Am dritten postoperativen Tag fällt er signifikant auf 2 Punkte (*Mdn*; $Z = -3{,}835$, $p < 0{,}001$, $N = 41$, $r = 0{,}60$) ab und verbleibt auch am vierten postoperativen Tag bei 2 Punkten (*Mdn*). Beim signifikanten Unterschied handelt es sich nach Cohen (1992) um einen starken Effekt. Der Verlauf des postoperativen Schmerzes ist in Abbildung 10 dargestellt.

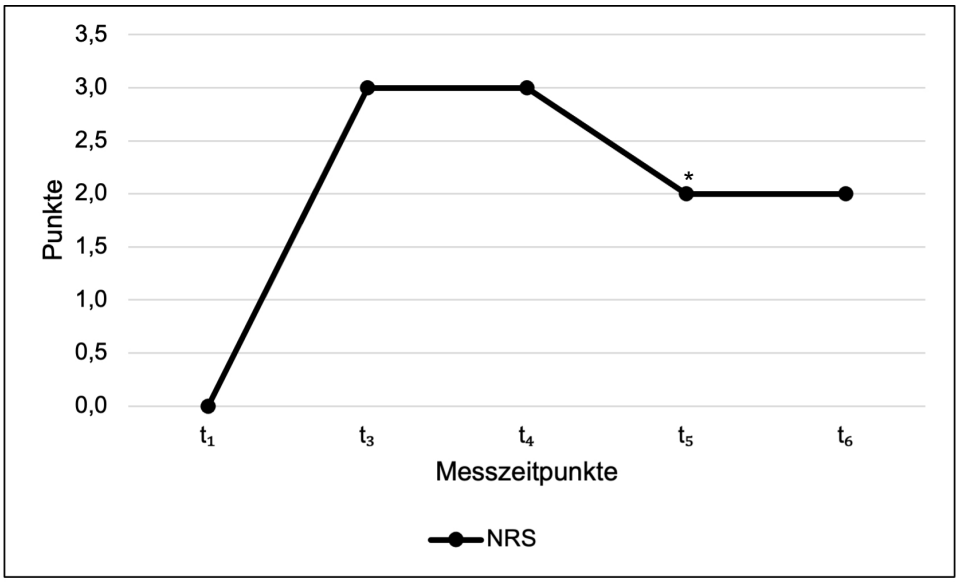


Abbildung 10: Verlauf des postoperativen Schmerzes

Angezeigt werden die Mediane. Der Schmerz wird anhand der NRS dargestellt. Da es sich um den postoperativen Schmerz nach RALP handelt, wird präoperativ eine Stärke von NRS 0/10 angenommen.

*NRS: numerische Rating-Skala, t_1: präoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, * signifikanter Unterschied im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt.*

3.3.3 Laborparameter

Das CRP liegt sechs Stunden postoperativ bei 4 mg/L (*Mdn*) und steigt am ersten postoperativen Tag signifikant auf 43,57 mg/L (*Mdn; Z* = - 5,442, *p* < 0,001, *N* = 39, *r* = 0,87) an. Am zweiten postoperativen Tag fällt es bereits nichtsignifikant auf 38,94 mg/L (*Mdn*) ab. Am dritten postoperativen Tag sinkt es signifikant auf 27,93 mg/L (*Mdn; Z* = - 5,261, *p* < 0,001, *N* = 39, *r* = 0,84) ab und fällt weiterhin signifikant am vierten postoperativen Tag auf 20,57 mg/L (*Mdn; Z* = - 4,507, *p* < 0,001, *N* = 39, *r* = 0,72) ab. Bei den signifikanten Unterschieden handelt es sich nach Cohen (1992) um einen starken Effekt.

Das IL-6 liegt sechs Stunden postoperativ bei 32,55 pg/ml (*Mdn*) und fällt am dritten postoperativen Tag signifikant auf 9,64 pg/ml (*Mdn; Z* = - 5,257, *p* < 0,001, *N* = 38, *r* = 0,85) ab. Am vierten postoperativen Tag fällt es weiter nichtsignifikant auf 8,44 pg/ml (*Mdn*) ab. Beim signifikanten Unterschied handelt es sich nach Cohen (1992) um einen starken Effekt. Der Verlauf des CRP und IL-6 ist in Abbildung 11 dargestellt.

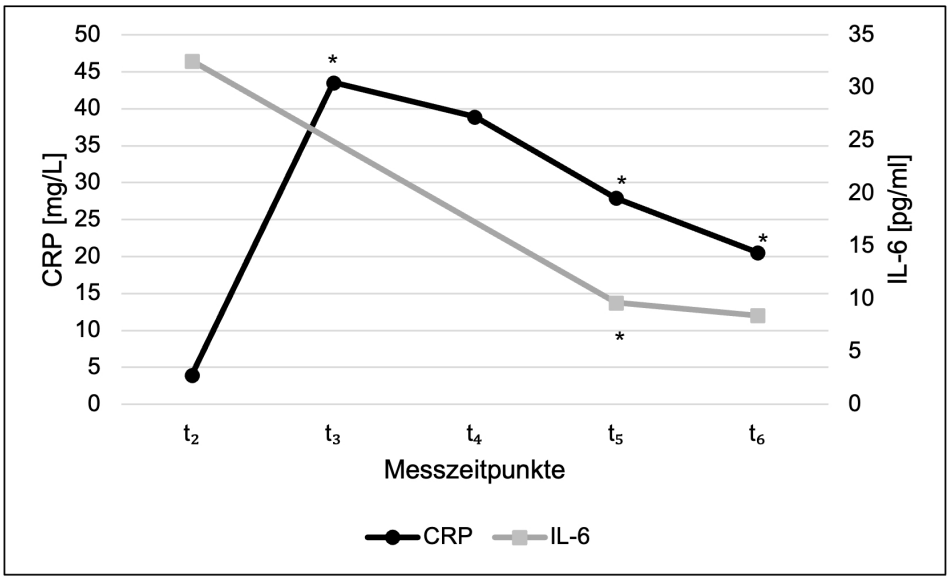


Abbildung 11: Verlauf des CRP und IL-6

Angezeigt werden die Mediane.

*CRP: C-reaktives Protein, IL-6: Interleukin-6, t_2: sechs Stunden postoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, * signifikanter Unterschied im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt.*

Die IL-10-Proben erzielten beim verwendeten ELISA-Kit allesamt ein Ergebnis von 0 pg/ml. Eine Darstellung des Verlaufs ist daher nicht sinnvoll.

Der Hb-Wert liegt präoperativ bei 15,40 g/dl (*Mdn*) und fällt sechs Stunden postoperativ signifikant auf 13,60 g/dl (*Mdn; Z* = - 5,515, $p < 0{,}001$, *N* = 40, *r* = 0,87) ab. Am dritten postoperativen Tag fällt er weiterhin signifikant auf 12,80 g/dl (*Mdn; Z* = - 5,151, $p < 0{,}001$, *N* = 38, *r* = 0,84) ab und erreicht am vierten postoperativen Tag einen Wert von 12,85 g/dl (*Mdn*). Bei den signifikanten Unterschieden handelt es sich nach Cohen (1992) um einen starken Effekt. Der Verlauf des Hb-Werts ist in Abbildung 12 dargestellt.

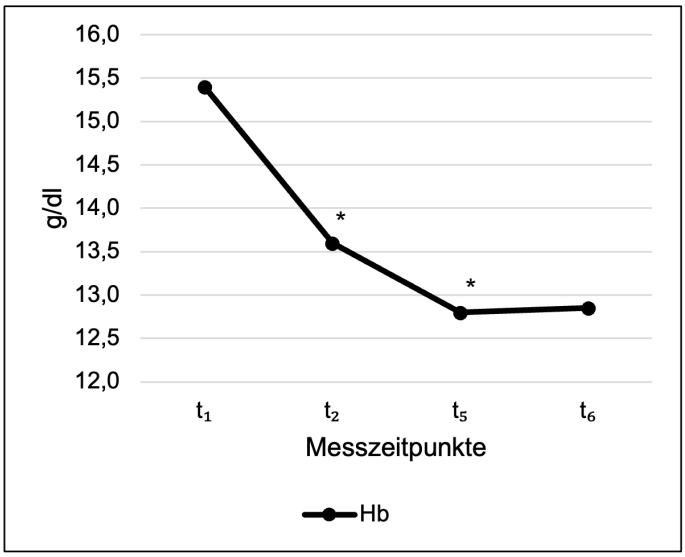


Abbildung 12: Verlauf des Hb

Angezeigt werden die Mediane.

*Hb: Hämoglobin, t_1: präoperativ, t_2: sechs Stunden postoperativ, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, * signifikanter Unterschied des Hb im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt.*

3.4 Normalisierung

Da es sich bei den folgenden Parametern um nichtnormalverteilte Werte handelt, wird der Wilcoxon-Rangsummentest (*Z*) berechnet. Der Wilcoxon-Rangsummentest nutzt die Mediane zur Berechnung, daher werden diese im folgenden Text angegeben. Um eine Aussage über die zuvor definierten Endpunkte tätigen zu können, werden alle Messtage untereinander auf statistisch signifikante Unterschiede analysiert. Ein p-Wert < 0,05 wird als statistisch signifikant angesehen. Zur Berechnung der Effektstärke wird der Pearson-Korrelationskoeffizient (*r*) verwendet und nach Cohen (1992) interpretiert. Die Anzahl der Probanden weicht von der Gesamtanzahl von 41 ab, da einige Werte als ‚fehlender Wert' deklariert sind. Wie in Tabelle 11 ersichtlich, weisen der zweite, dritte und vierte postoperative Tag die wenigsten signifikanten Unterschiede zum präoperativen Messzeitpunkt auf und erreichen somit den primären Endpunkt. Die meisten signifikanten Unterschiede zum ersten postoperativen Tag zeigen dagegen der dritte und vierte postoperative Tag und die wenigsten Unterschiede zum darauffolgenden Tag der dritte postoperative Tag. In Zusammenschau aller Ergebnisse erreicht der dritte postoperative Tag die meisten Endpunkte und wird daher im weiteren Verlauf als Vergleichswert genutzt.

Tabelle 11: Anzahl der signifikanten Unterschiede der einzelnen postoperativen Tage in Bezug auf den primären und sekundären Endpunkt

Primärer Endpunkt: der postoperative Tag, der die wenigsten signifikanten Unterschiede zum präoperativen Messzeitpunkt aufweist. Sekundärer Endpunkt: der postoperative Tag, der (1) die meisten Unterschiede zum ersten postoperativen Tag und (2) die wenigsten Unterschiede zum darauffolgenden Tag aufweist.
*PEP: Primärer Endpunkt, SEP: Sekundärer Endpunkt, N: Anzahl der signifikanten Unterschiede, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, * postoperativer Tag, der den primären Endpunkt erreicht, ** postoperativer Tag, der den ersten Teil des sekundären Endpunktes erreicht, *** postoperativer Tag, der den zweiten Teil des sekundären Endpunktes erreicht.*

		t_3	t_4	t_5	t_6
PEP	***N***	6	1*	1*	1*
SEP 1	***N***	-	2	7**	7**
SEP 2	***N***	-	5	1***	-

Die HF weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 23,67 ms^2) keinen signifikanten Unterschied sowohl zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 24,47 ms^2) als auch zum ersten (*Mdn* = 14,59 ms^2) sowie vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 19,47 ms^2) auf.

Die LF weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 78,85 ms^2) keinen signifikanten Unterschied zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 96,50 ms^2) auf. Im Vergleich zum ersten postoperativen Tag (*Mdn* = 46,01 ms^2; $Z = -2{,}421$, $p = 0{,}015$, $N = 37$, $r = 0{,}40$) ist sie signifikant höher, während der dritte und vierte postoperative Tag (*Mdn* = 58,38 ms^2) keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Nach Cohen (1992) liegt eine mittlere Effektstärke vor.

Die LF/HF weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 3,23) keinen signifikanten Unterschied sowohl zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 2,99) als auch zum ersten (*Mdn* = 2,66) sowie vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 3,35) auf.

Der RMSSD weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 14,75 ms) keinen signifikanten Unterschied sowohl zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 13,11 ms) als auch zum ersten (*Mdn* = 14,15 ms) sowie vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 13,94 ms) auf.

Der SDNN weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 26,60 ms) keinen signifikanten Unterschied zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 26,71 ms) auf. Im Vergleich zum ersten postoperativen Tag (*Mdn* = 21,51 ms; $Z = -2{,}346$, $p = 0{,}019$, $N = 37$, $r = 0{,}39$) ist er signifikant höher, während der dritte und vierte postoperative Tag (*Mdn* = 26,82 ms) keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Nach Cohen (1992) liegt eine mittlere Effektstärke vor.

Der Stressindex weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 284,61 Punkte) keinen signifikanten Unterschied zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 305,08 Punkte) auf. Im Vergleich zum ersten postoperativen Tag (*Mdn* = 403,81 Punkte; $Z = -2{,}723$, $p = 0{,}006$, $N = 37$, $r = 0{,}45$) ist er signifikant niedriger, während der dritte und vierte postoperative Tag (*Mdn* = 275,47 Punkte) keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Nach Cohen (1992) liegt eine mittlere Effektstärke vor.

Die Herzfrequenz weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 66,56 Schläge/min) keinen signifikanten Unterschied zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 67,91 Schläge/min) auf. Im Vergleich zum ersten postoperativen Tag (*Mdn* = 69,86 Schläge/min; $Z = -3{,}056$, $p = 0{,}002$, $N = 39$, $r = 0{,}49$) ist sie signifikant

niedriger, während der dritte und vierte postoperative Tag (*Mdn* = 65,84 Schläge/min) keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Nach Cohen (1992) liegt eine mittlere Effektstärke vor.

Der STAI-S weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 36 Punkte) keinen signifikanten Unterschied sowohl zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 39 Punkte) als auch zum ersten (*Mdn* = 37 Punkte) sowie vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 36 Punkte) auf.

Der PANAS-P weist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 3 Punkte) keinen signifikanten Unterschied zum präoperativ gemessenen Wert (*Mdn* = 3,2 Punkte) auf. Im Vergleich zum ersten postoperativen Tag (*Mdn* = 2,8 Punkte; $Z = -3{,}260$, $p = 0{,}001$, $N = 39$, $r = 0{,}52$) ist er signifikant höher, während der dritte und vierte postoperative Tag (*Mdn* = 3,1 Punkte) keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Nach Cohen (1992) liegt ein starker Effekt vor.

Der PANAS-N ist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 1,1 Punkte) signifikant niedriger als präoperativ (*Mdn* = 1,4 Punkte; $Z = -2{,}916$, $p = 0{,}004$, $N = 39$, $r = 0{,}47$). Im Vergleich zum ersten (*Mdn* = 1,2 Punkte) und vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 1,1 Punkte) bestehen keine signifikanten Unterschiede. Nach Cohen (1992) liegt eine mittlere Effektstärke vor.

Der postoperative Schmerz ist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 2 Punkte) signifikant niedriger als am ersten postoperativen Tag (*Mdn* = 3 Punkte; $Z = -4{,}199$, $p < 0{,}001$, $N = 41$, $r = 0{,}66$). Im Vergleich zum vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 2 Punkte) weist er keine signifikanten Unterschiede auf. Nach Cohen (1992) liegt ein starker Effekt vor.

Da keine präoperativen Werte des CRP vorliegen, wird stattdessen zum Vergleich der Messwert nach sechs Stunden genutzt. Das CRP ist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 27,93 mg/L) signifikant höher als sechs Stunden postoperativ (*Mdn* = 4 mg/L; $Z = -5{,}373$, $p < 0{,}001$, $N = 38$, $r = 0{,}87$). Im Vergleich zum ersten postoperativen Tag (*Mdn* = 43,57 mg/L; $Z = -4{,}996$, $p < 0{,}001$, $N = 38$, $r = 0{,}81$) ist das CRP signifikant niedriger und im Vergleich zum vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 20,57 mg/L; $Z = -4{,}507$, $p < 0{,}001$, $N = 39$, $r = 0{,}72$) signifikant höher. Nach Cohen (1992) liegt ein starker Effekt vor.

Da keine präoperativen Werte des IL-6 vorliegen, wird stattdessen zum Vergleich der Messwert nach sechs Stunden genutzt. Das IL-6 ist am dritten postoperativen Tag

(*Mdn* = 9,64 pg/ml) signifikant niedriger als sechs Stunden postoperativ (*Mdn* = 32,55 pg/ml; *Z* = - 5,257, *p* < 0,001, *N* = 38, *r* = 0,85). Im Vergleich zum vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 8,44 pg/ml) besteht kein signifikanter Unterschied. Nach Cohen (1992) liegt ein starker Effekt vor.

Das Hb ist am dritten postoperativen Tag (*Mdn* = 12,80 g/dl) signifikant niedriger als präoperativ (*Mdn* = 15,40 g/dl; *Z* = - 5,440, *p* < 0,001, *N* = 39, *r* = 0,87) und sechs Stunden postoperativ (*Mdn* = 13,60 g/dl; *Z* = - 5,151, *p* < 0,001, *N* = 38, *r* = 0,84). Im Vergleich zum vierten postoperativen Tag (*Mdn* = 12,85 g/dl) besteht kein signifikanter Unterschied. Nach Cohen (1992) liegt ein starker Effekt vor.

4 DISKUSSION

4.1 Studiendesign und Methodik

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind insgesamt ausreichend streng gewählt. Vor allem der Ausschluss von Probanden mit Erregungsleitungsstörungen des Herzens ist entscheidend, da diese die HRV im großen Maße beeinflussen. Durch die Rhythmusstörungen erscheint die HRV hoch [38], obwohl sie ohne die Störung vermeintlich niedriger wäre. Dies würde zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Das Ausschlusskriterium ‚postoperativer Infekt' erscheint zunächst unglücklich gewählt, da dies, in Bezug auf das Ende der postoperativen Stressreaktion, ein wichtiges Kriterium gewesen wäre, um die Patienten, die noch nicht in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden können, herauszufiltern. Da das Ziel dieser Studie jedoch ist, das Ende der postoperativen Stressreaktion bei Patienten mit unauffälligem perioperativem Verlauf darzustellen, ist der postoperative Infekt ein adäquates Ausschlusskriterium.

Die Messungen erfolgen immer zur selben Tageszeit, was vor allem bei den HRV-Parametern essenziell ist, da diese im Laufe des Tages stark variieren und daher immer zum selben Zeitpunkt gemessen werden sollten [38]. Somit ist gewährleistet, dass die Ergebnisse der unterschiedlichen Tage miteinander vergleichbar sind.

Die ausgewählten Laborparameter eignen sich als Surrogatparameter der postoperativen Stressreaktion [13]. Das CRP gehört zu den etablierten Parametern um postoperative Komplikationen, wie Infekte, zu erkennen. Das IL-6 ist vor allem in der Pädiatrie ein gängiger Laborparameter. Da er im Vergleich zum CRP teuer ist, hat er sich im klinischen Alltag bisher nicht als Standardverfahren durchgesetzt. Die Ergebnisse des IL-10 sind im Rahmen eines Trouble-Shootings mehrfach überprüft worden. Das Resultat des Trouble-Shootings ist, dass die verwendeten ELISA-Kits, trotz einer Sensitivität von < 0,5 pg/ml und einer detektierbaren Konzentration von < 2,8 pg/ml, nicht sensitiv genug sind, um auch minimale Konzentrationsanstiege zu erfassen. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass im Rahmen einer RALP die IL-10-Konzentration nur sehr gering ansteigt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die postoperative Stressreaktion, gemessen anhand des IL-10, nach einer RALP ein minimales Ausmaß annimmt. Aufgrund dessen, dass das TNF-α eine wichtige Rolle in der Neuroimmunomodulation spielt, wäre es sinnvoll, dieses als weiteren

laborchemischen Surrogatparameter zu bestimmen. Da es allerdings eher eine untergeordnete Relevanz im klinischen Alltag hat, ist das TNF-α nicht Teil dieser Studie.

Die HRV ist für die Darstellung der postoperativen Stressreaktion ein geeigneter Surrogatparameter [60]. Die Auswahl der gemessenen HRV-Parameter ist sinnvoll, da diese, abgesehen vom Stressindex, zu den am häufigsten in der klinischen Forschung angewendeten Parametern gehören [40]. Die TP und VLF sind nicht Teil der Studie, hätten jedoch als weitere Parameter mit aufgenommen werden können, da sie einen weiteren Aspekt des vegetativen Nervensystems darstellen.

Im Rahmen der postoperativen Stressreaktion können depressive Verstimmungen und Angst entstehen [32]. Die ausgewählten Fragebögen erheben u. a. diese Emotionen und können somit die Auswirkung der postoperativen Stressreaktion auf die Stimmung beurteilen. Um die allgemeine von der situativen Stimmung abzugrenzen, bestehen die Fragebögen sowohl aus Teilen, die die Stimmung über einen längeren Zeitraum abfragen, als auch aus Teilen, die die momentanen Gefühle erfassen. Der STAI ist ein in Studien weit verbreiteter Fragebogen zur Erfassung der Angst und daher auch Teil dieser Studie. Der DASS kann mehrere Stimmungen erfassen, zu denen Depressionen, Angst und Stress gehören.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Korrelationen

Schmerzen sind ein Stressor und können somit die Aktivität des Sympathikus steigern [61]. Diese Veränderung des Sympathikotonus kann durch die HRV dargestellt werden. Diese Studie weist keine signifikanten Korrelationen zwischen den HRV-Parametern und dem Schmerz auf. Somit erweist sich die Hypothese H1a, die besagt, dass der subjektiv empfundene Schmerz mit den Parametern der HRV signifikant positiv korreliert, als nichtzutreffend. Die Ergebnisse stehen teilweise im Widerspruch mit den Daten von Chang et al., die bei Patienten nach abdominellen Eingriffen, eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Schmerz, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS), und der LF beschreiben [62]. Allerdings können Chang et al. auch keine weiteren statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen der VAS und den HRV-Parametern HF, VLF und SDNN zeigen, was die Ergebnissen dieser Studie widerspiegelt [62]. Die Abweichungen bei den Ergebnissen der LF könnten daran liegen, dass die Probanden in dieser Studie vergleichsweise wenig Schmerz verspüren, mit einem Höchstwert von 3,21 ± 2 Punkten (*M*), während in der Studie von Chang et al. der Schmerz mit 4,75 ± 2 Punkten (*M*) aufgeführt ist [62]. Der geringe Schmerz nach einer RALP könnte eventuell nicht ausreichen, um Veränderungen in der LF zu erzeugen.

Schmerzen können mit Angst und Depressionen zusammenhängen [63, 64]. Diese Studie zeigt eine signifikant positive Korrelation vom ersten bis zum dritten postoperativen Tag zwischen dem Schmerz und dem STAI-S sowie dem PANAS-N und eine signifikant negative Korrelation mit dem PANAS-P am zweiten und dritten postoperativen Tag. Zudem besteht eine signifikant positive Korrelation am vierten postoperativen Tag mit dem DASS-A, DASS-S und SF-12 PCS. Somit erweist sich die Hypothese H1b, die besagt, dass der subjektiv empfundene Schmerz mit den Surrogatparametern der positiven Stimmung signifikant negativ und mit denen der negativen Stimmung signifikant positiv korreliert, als zutreffend. Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Granot et al. überein, die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen dem postoperativen Schmerz und Angst, gemessen am STAI, beschreiben [65]. Dass keine Korrelationen zwischen dem Schmerz und der Depressionsskala vorliegen, steht im Konflikt mit den Ergebnissen von Barman et al., die eine signifikante Korrelation beider Parameter beschreiben [66]. Die

unterschiedlichen Ergebnisse könnten darauf zurückzuführen sein, dass bei Barman et al. Ergebnisse vorliegen, die auf eine milde bis moderate Depression hinweisen, gemessen anhand der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), und in dieser Studie die Ergebnisse bei dem DASS unterhalb der Cut-off-Werte für eine Depression liegen [66]. Die Korrelationsergebnisse mit den Fragebögen sind insgesamt mit Vorsicht zu betrachten, da die jeweiligen Eigenschaften der Fragebögen alle unterhalb der Cut-off-Werte der jeweiligen Eigenschaften (STAI, DASS) bzw. innerhalb des Normbereichs (SF-12) liegen oder die Merkmale nicht allzu stark ausgeprägt sind (PANAS). Dies deutet darauf hin, dass die Patienten nach einer RALP in einer guten psychischen Verfassung sind, wozu auch die geringe Schmerzangabe passt.

Depressionen und Angst sind mit einer erniedrigten HRV assoziiert [46, 67]. Diese Studie zeigt eine signifikant positive Korrelation zwischen der HF und dem PANAS-P präoperativ. Die LF korreliert am vierten postoperativen Tag signifikant negativ mit dem STAI-S sowie dem PANAS-N und signifikant positiv mit dem SF-12 PCS. Des Weiteren zeigt die Studie präoperativ eine signifikant positive Korrelation zwischen dem RMSSD und dem PANAS-P und am vierten postoperativen Tag eine signifikant positive Korrelation mit dem SF-12 PCS sowie eine signifikant negative mit dem STAI-S. Die Herzfrequenz korreliert präoperativ signifikant negativ mit dem PANAS-P und signifikant positiv sowohl mit dem PANAS-N als auch dem SF-12 PCS. Somit erweist sich die Hypothese H2a, die besagt, dass der Verlauf der HRV-Parameter mit dem Verlauf der Surrogatparameter der Stimmung signifikant positiv über die Zeit korreliert, als teilweise zutreffend. Eine Korrelation zwischen einer reduzierten HRV und Depressionen, wie sie Brunoni et al. feststellen [47], kann in dieser Studie nicht gezeigt werden. Auch eine Korrelation mit Angst, die sich bei Chalmers et al. zeigt [46], ergibt sich im Verlauf nicht. Eine Erklärung dafür ist, dass die Ergebnisse aller Fragebögen unterhalb der Cut-off-Werte für die jeweilige Stimmung liegen, sodass bei den Patienten weder Angst noch Depressionen im eigentlichen Sinne vorliegen, während diese in den Vergleichsstudien bestehen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Patienten nach einer RALP in einer so guten psychischen Verfassung sind, dass die Stimmung keine relevante Auswirkung auf die HRV hat. Die signifikant positive Korrelation zwischen dem PANAS-P und der HF sowie dem RMSSD weisen auf einen Zusammenhang zwischen der positiven Stimmung und einer erhöhten Aktivität des Parasympathikus hin. Wird die Dauer der postoperativen Stressreaktion anhand der zuvor definierten Endpunkte gemessen, zeigen sich die Korrelationen jedoch nur

außerhalb der postoperativen Stressreaktion, da diese bereits am vierten postoperativen Tag nicht mehr bzw. nicht mehr im vollen Ausmaß besteht. Eine ausführliche Diskussion zum Verlauf und Ende der postoperativen Stressreaktion findet sich in den Kapiteln 4.2.2 und 4.2.3.

Eine reduzierte HRV hängt mit erhöhten Entzündungsparametern zusammen [68]. Diese Studie zeigt nur eine signifikant negative Korrelation zwischen dem SDNN und dem IL-6 am vierten postoperativen Tag. Somit erweist sich die Hypothese H2b, die besagt, dass der Verlauf der HRV-Parameter mit dem Verlauf des IL-6 signifikant negativ über die Zeit korreliert, als nichtzutreffend. Dies steht im Widerspruch mit den Ergebnissen aus der Studie von Tateishi et al., die eine signifikant negative Korrelation zwischen der LF sowie der HF und dem IL-6 beschreiben [45]. Da es sich bei der Stichprobe von Tateishi et al. um Patienten mit einer Sepsis handelt, ist davon auszugehen, dass die IL-6 Konzentration deutlich höher liegt und die HRV niedriger ist als bei der Kohorte von dieser Studie. Die fehlenden Korrelationen lassen darauf schließen, dass die postoperative Stressreaktion nach einer RALP vergleichsweise niedrig ausfällt. Die Korrelation am vierten postoperativen Tag passt dagegen zu den Ergebnissen von Känel et al., die bei gesunden Probanden eine Korrelation zwischen dem IL-6 und der HRV beschreiben [43]. Somit lässt die Korrelation am vierten postoperativen Tag darauf schließen, dass die Parameter sich den Werten gesunder Probanden annähern, sodass die postoperative Stressreaktion weitestgehend beendet ist.

Da aufgrund der Messergebnisse des IL-10 keine statistische Analyse auf Korrelationen berechnet werden kann, kann die Hypothese H2b bezüglich des IL-10 nicht beantwortet werden.

Diese Studie zeigt am ersten postoperativen Tag eine signifikant negative Korrelation zwischen der HF sowie der LF und dem CRP und eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Stressindex und dem CRP. Weitere Korrelationen bestehen nicht. Somit erweist sich die Hypothese H2c, die besagt, dass der Verlauf der HRV-Parameter mit dem Verlauf des CRPs signifikant negativ über die Zeit korreliert, als nichtzutreffend. Die Ergebnisse sind teilweise vereinbar mit der Studie von Haase et al., die keine Korrelationen zwischen der HRV und dem CRP im Verlauf der ersten drei postoperativen Tage nach einer kolorektalen Resektion feststellen können [69]. Bei der Betrachtung der Werte der Surrogatparameter am ersten postoperativen Tag ist die

postoperative Stressreaktion, laut dieser Studie, an diesem Tag am höchsten. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die HRV und das CRP sensitiver miteinander korrelieren als beispielsweise die HRV und das IL-6.

Ein Vorteil der RALP ist der geringe Blutverlust im Vergleich zu offenen und anderen laparoskopischen Verfahren [12]. In dieser Studie ergeben sich keine Korrelationen zwischen den HRV-Parametern und dem Hb. Somit erweist sich die Hypothese H3, die besagt, dass der Verlauf des Hb mit dem Verlauf der HRV-Parameter nicht signifikant über die Zeit korreliert, als zutreffend. Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass der Blutverlust, gemessen anhand des Hb-Abfalls allein, bei einer RALP zu gering ist, um eine körperliche Stressreaktion auszulösen.

4.2.2 Verlauf

Die HRV ist ein brauchbarer Parameter, um die postoperative Stressreaktion zu messen [60, 70]. In dieser Studie sind die LF und der SDNN am ersten postoperativen Tag signifikant niedriger als präoperativ und der Stressindex sowie die Herzfrequenz signifikant höher. Bereits am dritten postoperativen Tag sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Auch die anderen HRV-Parameter zeigen denselben Trend, wenn auch nicht statistisch signifikant. Vergleicht man die HRV mit den Ergebnissen von Cheng et al., ist ein ähnlicher Verlauf erkennbar [70]. Cheng et al. zeigen in ihrer Studie einen Abfall u. a. der LF/HF und des SDNN am ersten postoperativen Tag nach einer radikalen Gastrektomie [70]. Alle HRV-Parameter kehren auch hier zwischen dem zweiten und dritten postoperativen Tag auf ihre präoperativen Ausgangswerte zurück [70]. Vor allem der SDNN zeigt sich hilfreich postoperative Komplikationen zu erfassen, da ein erniedrigter SDNN statistisch signifikante Korrelationen mit Anastomosenleckagen, Wundheilungsstörungen und Infektionen aufweist [71]. Außerdem ist der SDNN hilfreich um die Morbidität sowie Mortalität vorherzusagen [72]. Ein erniedrigter RMSSD ist assoziiert mit generellen postoperativen Komplikationen, während eine LF/HF < 1 auf ein erhöhtes Risiko hinweist an einer postoperativen Pneumonie oder Sepsis zu erkranken [48]. Zieht man die typischen postoperativen Komplikationen nach einer RALP in Betracht, zu denen u.a. Infektionen, Anastomosenleckagen und Inkontinenz gehören, könnte sich vor allem der SDNN als wegweisender Parameter darstellen, um die typischen Komplikationen zu erfassen. Um diese Theorie zu untersuchen, wäre es interessant die HRV-Parameter bei Patienten zu messen, die bei einer RALP perioperative Komplikationen entwickeln.

Die Rückkehr der HRV-Parameter auf die präoperativen Ausgangswerte lässt darauf schließen, dass das Risiko, eine postoperative Komplikation im weiteren Verlauf zu erleiden, minimal ist.

Die Werte des SF-12 liegen postoperativ unterhalb der präoperativen Werte. Beide Skalen des SF-12 liegen allerdings sowohl prä- als auch postoperativ innerhalb des Normbereichs [56]. Die Ergebnisse des DASS-D und DASS-A liegen prä- und postoperativ auf demselben Niveau, das Ergebnis des DASS-S ist postoperativ im Vergleich zu präoperativ leicht erhöht. Alle Werte liegen weit unterhalb der jeweiligen Cut-off-Werte für Depression, Angst und Stress [54]. Die Ergebnisse des STAI-S fallen im postoperativen Verlauf zunehmend ab. Die Werte sowohl des STAI-T als auch des STAI-S liegen unterhalb des Cut-off-Wertes, so dass die Probanden keine Anzeichen für Angst aufweisen [58]. Der PANAS-N zeigt über den gesamten Zeitraum niedrige Werte. Die Werte des PANAS-P sind im Vergleich etwas höher, was dafürspricht, dass die Probanden eher positiv als negativ gestimmt sind. Beide Skalen liegen innerhalb der Normwerte, die bei Männern über 55 Jahren für den positiven Affekt bei 3,15 Punkten und für den negativen Affekt bei 1,63 Punkten liegen [55]. Der postoperative Schmerz ist am ersten und zweiten Tag am stärksten, lässt am dritten postoperativen Tag jedoch schon wieder nach. Insgesamt wird der Schmerz nach einer RALP eher als leicht empfunden, was mit den Ergebnissen von Yaxley et al. übereinstimmt, deren Probanden den Schmerz innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer RALP mit 3,02 Punkten auf der NRS angeben [73]. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der Fragebögen darauf hin, dass die Patienten nach einer RALP in einer guten psychischen Verfassung sind und wenig Schmerzen empfinden. Dies spricht dafür, dass die postoperative Stressreaktion nach einer RALP nicht ausgeprägt genug ist, um einen Effekt auf die Stimmungslage der Patienten zu haben. Vor allem das Schmerzempfinden und die Abwesenheit von Angst sind wichtige Aspekte für eine frühzeitige Entlassung, da starke Schmerzen oft der Grund sind, wieso Patienten nicht in die Häuslichkeit entlassen werden wollen oder können und Angst mit einer erhöhten postoperativen Mortalität zusammenhängt [74]. Letzteres könnte durch eine Dysbalance im vegetativen Nervensystem mit daraus resultierender Dysregulation des Blutdrucks und einer Insulinresistenz aufgrund erhöhter Cortisolwerte erklärt werden [74].

IL-6 und CRP spiegeln das Ausmaß der postoperativen Stressreaktion wider [24]. In dieser Studie steigt das IL-6 sechs Stunden postoperativ auf sein Maximum an. Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Watt et al. überein, die den maximalen

Konzentrationsanstieg des IL-6 zwischen sechs und 24 Stunden nach einer laparoskopischen Prostatektomie beschreiben [24]. Bei Patienten, die keine postoperativen Komplikationen entwickeln, fällt das IL-6 nach 48–72 Stunden nach dem Eingriff ab [24]. Auch in dieser Studie ist die IL-6-Konzentration bis zum dritten postoperativen Tag signifikant abgefallen und liegt am vierten postoperativen Tag abermals unter dem Wert des dritten Tags. Der CRP-Anstieg verläuft langsamer als der des IL-6 [20]. In dieser Studie ist die maximale Konzentration am ersten postoperativen Tag erreicht und fällt anschließend kontinuierlich ab. Der gemessene Verlauf stimmt nicht ganz mit den Ergebnissen von Watt et al. überein, die einen maximalen Konzentrationsanstieg des CRPs nach einer laparoskopischen Prostatektomie nach 48–72 Stunden aufzeigen [24]. Watt et al. beschreiben außerdem, dass das CRP bei einem komplikationslosen Verlauf zwischen dem dritten und dem siebten Tag auf den Ausgangswert zurückkehrt. Derselbe Trend ist auch in dieser Studie zu beobachten, da die CRP-Konzentration im Verlauf kontinuierlich Richtung Normwert abfällt. Der Hb-Wert fällt postoperativ zunächst ab und erreicht am dritten postoperativen Tag seinen Tiefpunkt. Bei Martinschek et al. weist der Hb-Abfall ähnliche Werte wie in dieser Studie auf und ist bei einer RALP im Vergleich zur offenen Prostatektomie deutlich geringer [13]. Der Hb liegt trotz des Abfalls innerhalb der Normwerte und stellt im klinischen Alltag daher kein Hindernis für eine Entlassung dar. Aus dem Verlauf der Laborparameter lässt sich schließen, dass die proinflammatorische Phase der postoperativen Stressreaktion am dritten postoperativen Tag weitestgehend abgeschlossen ist und das Risiko, dass Komplikationen auftreten, gering ist.

In Zusammenschau aller Verläufe erweist sich die Hypothese H4, die besagt, dass die Surrogatparameter zwischen dem dritten und vierten postoperativen Tag wieder auf ihre Ausgangswerte zurückkehren, als zutreffend.

4.2.3 Normalisierung

Die postoperative Stressreaktion wird durch ein Gewebstrauma ausgelöst [17]. Hierbei kommt es zu Veränderungen im vegetativen Nervensystem sowie im Immun- und Hormonsystem [20]. In dieser Studie zeigt sich der erste postoperative Tag als der Tag, an dem die postoperative Stressreaktion am stärksten ausgeprägt ist. Dies ist daran erkennbar, dass die HRV deutlich reduziert ist und die gemessenen laborchemischen Entzündungsparameter erhöht sind. Känel et al. beschreiben eine Korrelation zwischen einer reduzierten HF und LF und einem erhöhten IL-6 und stellen die These auf, dass die IL-6-Konzentration im Plasma unter der Kontrolle des Parasympathikus steht [43]. Auch in dieser Studie sind die HF und LF am ersten postoperativen Tag erniedrigt und die IL-6-Konzentration sechs Stunden postoperativ deutlich erhöht. Gleichzeitig ist der SDNN und somit die Gesamtvariabilität der HRV reduziert, was ein Indiz dafür sein kann, dass der Körper vermehrt Stress empfindet. Hierfür spricht auch der erhöhte Stressindex. Der Zusammenhang zwischen der HRV und dem IL-6 lässt sich anhand der Neuroimmunomodulation nachvollziehen, die besagt, dass die Cytokine einen direkten und indirekten Einfluss auf das vegetative Nervensystem haben und umgekehrt der Sympathikus und Parasympathikus die Cytokinsynthese beeinflusst (siehe Kapitel 1.2.1). Um die Theorie von Känel et al. bestätigen zu können, wäre es sinnvoll gewesen, das IL-6 auch am ersten und zweiten postoperativen Tag zu bestimmen und auf Korrelationen zu den HRV-Parametern zu untersuchen. Bereits am zweiten postoperativen Tag steigen die HRV-Parameter an und das CRP sinkt, was ein Hinweis darauf sein kann, dass die postoperative Stressreaktion allmählich nachlässt.

Um das Ende der postoperativen Stressreaktion objektivieren zu können, werden die in Kapitel 1.4 definierten Endpunkte genutzt. Der primäre Endpunkt ist von entscheidender Bedeutung, da präoperativ kein Gewebstrauma und daher keine postoperative Stressreaktion besteht, sodass die präoperativ gemessenen Werte die jeweiligen Normwerte der Probanden darstellen. Der sekundäre Endpunkt wurde deshalb gewählt, da sich, wie im vorherigen Absatz beschrieben, der erste postoperative Tag, als derjenige mit der ausgeprägtesten postoperativen Stressreaktion zeigt und somit Differenzen hierzu das Abklingen der Stressreaktion beschreiben kann. In Zusammenschau aller Ergebnisse erfüllt der dritte postoperative Tag alle Endpunkte. So weisen die HRV-Parameter am dritten postoperativen Tag keine signifikanten Unterschiede zum präoperativen Messwert auf und sind daher auf

die jeweiligen Normwerte der Probanden zurückgekehrt. Auch die laborchemischen Parameter weisen die Tendenz Richtung Normwerte an, wobei diese selbst am vierten postoperativen Tag noch nicht vollständig erreicht sind, was jedoch einem physiologischen Verlauf entspricht (siehe Kapitel 4.2.2). Dies kann darauf hinweisen, dass die postoperative Stressreaktion nach einer RALP am dritten postoperativen Tag weitestgehend beendet ist.

Während in anderen Ländern die Ambulantisierung einer RALP zunehmend in den Fokus rückt, ist die RALP in Deutschland weiterhin ein Eingriff, der einen mehrtägigen stationären Aufenthalt erfordert [75, 76]. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass es aus Sicht der postoperativen Stressreaktion möglich wäre, Patienten, die einen unauffälligen postoperativen Verlauf aufweisen, bereits am dritten postoperativen Tag in die ambulante Weiterbehandlung zu entlassen. Da sich bisher noch nicht viele Studien mit der tatsächlichen Dauer der postoperativen Stressreaktion beschäftigen, wäre es hilfreich, weitere multizentrischen Studien durchzuführen, um eine allgemeingültige Aussage über die Entlassfähigkeit der Patienten nach einer RALP treffen zu können.

4.3 Limitationen

Das monozentrische Design birgt den Nachteil, dass die Ergebnisse nur bedingt eine allgemeine Gültigkeit haben, da die Erfahrung bei dem ausgewählten Operationsverfahren einen großen Einfluss auf die Komplikationsrate hat [1, 3] und somit auch auf die postoperative Stressreaktion. In der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim werden pro Jahr über 450 radikale Prostatektomien durchgeführt und mit über zehn Jahren Erfahrung in roboterassistierter Chirurgie gilt die Klinik als Kompetenzzentrum für Prostatakarzinome. Somit ist fraglich, ob die Ergebnisse auch auf Kliniken mit weniger Erfahrung übertragbar sind. Die Aussagekraft der Studie hätte daher durch ein multizentrisches Design verstärkt werden können.

Ein größerer Stichprobenumfang wäre wünschenswert, um mögliche Ausreißer ausgleichen zu können und Stichprobenfehler zu minimieren. Da die ausgewählte Anzahl der Probanden jedoch, im Vergleich zu anderen Studien [44, 69, 70], in einer ähnlichen Größenordnung agiert, ist der Stichprobenumfang, um einen Eindruck über die postoperative Stressreaktion zu bekommen, ausreichend groß gewählt.

In Bezug auf die Messzeitpunkte, werden die Surrogatparameter, insbesondere die laborchemischen Parameter, nicht an allen Messzeitpunkten erhoben. Die Entscheidung, die Laborparameter am ersten und zweiten postoperativen Tag herauszulassen, ist damit begründet, dass die genauen laborchemischen Messdaten dieser beiden Tage bereits durch die Studie von Martinschek et al. [13], die die Grundlage dieser Studie bildet, vorliegen. Da diese Daten zwar einen Eindruck über den Verlauf der laborchemischen Parameter am ersten und zweiten postoperativen Tag geben, allerdings nicht auf die Daten dieser Studie übertragen werden können, wäre die Bestimmung aller Messdaten zu allen Messzeitpunkten sinnvoll, um dadurch eine bessere Übersicht des Verlaufs der postoperativen Stressreaktion zu bekommen.

4.4 Schlussfolgerung

Die postoperative Stressreaktion konnte anhand der ausgewählten Surrogatparameter gut dargestellt werden. Somit konnte das Ziel dieser Arbeit, den Verlauf und das Ausmaß der postoperativen Stressreaktion zu analysieren, erreicht werden.

Diese Studie zeigt heterogene Ergebnisse bezüglich der Korrelationen zwischen den Surrogatparametern der postoperativen Stressreaktion und steht damit im Widerspruch zu anderen Studienergebnissen. Eine mögliche Erklärung für die Abweichung der Ergebnisse könnte sein, dass die postoperative Stressreaktion nach einer RALP zu gering ausfällt, um auf alle Surrogatparameter einen signifikanten Einfluss zu nehmen und somit Korrelationen darstellen zu können. Zur Bestätigung dieser Theorie wäre eine Ausweitung der Untersuchung auf andere minimalinvasive Eingriffe und der Vergleich zu offenen Verfahren notwendig. Ein weiterer Ansatz wäre die Erfassung zusätzlicher Surrogatparameter der postoperativen Stressreaktion, um zu untersuchen, ob diese möglicherweise Korrelationen nach einer RALP aufzeigen.

Wird der Verlauf aller Surrogatparameter zusammen betrachtet, so fällt auf, dass die meisten Abweichungen von den Ausgangs- bzw. Normwerten am ersten postoperativen Tag bestehen. Das deutet darauf hin, dass an diesem Tag die postoperative Stressreaktion am ausgeprägtesten ist. Bereits am dritten postoperativen Tag werden die jeweiligen Ausgangswerte wieder erreicht bzw. besteht die klare Tendenz dorthin zurück. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die postoperative Stressreaktion am dritten Tag nach einer RALP weitestgehend beendet ist, sodass die Patienten am dritten postoperativen Tag in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden könnten. Zur Bestätigung dieser Aussage wäre es sinnvoll, die Studie auf weitere Institutionen im Rahmen einer multizentrischen Studie auszuweiten und ggf. mit einem größeren Stichprobenumfang durchzuführen, um eine bessere Aussagekraft der Allgemeingültigkeit treffen zu können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der Körper reagiert auf ein Gewebstrauma mit einer systemischen Reaktion, bei der es zu einer Anpassung des Hormon- und Immunsystems sowie des vegetativen Nervensystems kommt. Dieser Effekt wird postoperative Stressreaktion genannt. Die Darstellung dieser Stressreaktion kann anhand laborchemischer Parameter wie des Interleukin-6 und des C-reaktiven Proteins, der Herzratenvariabilität und der Stimmung erfolgen. Im Rahmen dieser Studie soll der Verlauf der postoperativen Stressreaktion bei der roboterassistierten laparoskopischen Prostatektomie, die eine der Standardtherapien für das Prostatakarzinom darstellt, analysiert werden. Die Fragestellung dabei lautet, wie die postoperative Stressreaktion verläuft und ab wann eine Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung möglich ist. Des Weiteren sollen die erhobenen Surrogatparameter der postoperativen Stressreaktion miteinander auf Korrelationen untersucht werden.

Für die Studie wurden in einem prospektiven, monozentrischen Setting 41 Probanden, die eine roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie zur Behandlung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms erhielten, aus einem fortlaufenden Patientenkollektiv akquiriert. Es wurden die Herzratenvariabilität, verschiedene validierte Fragebögen zur Erfassung der Stimmung, der postoperative Schmerz und das Interleukin-6, Interleukin-10, C-reaktive Protein sowie der Hämoglobinwert bestimmt. Die Messungen erfolgten präoperativ, sechs Stunden postoperativ und vom ersten bis zum vierten postoperativen Tag. Zur statistischen Analyse wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman und der Wilcoxon-Rangsummentest berechnet. Ein zweiseitiges $p < 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

In Bezug auf die Untersuchung der Korrelationen kommt diese Studie zu unterschiedlichen Ergebnissen. So bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen der Herzratenvariabilität und dem Schmerz sowie dem Verlauf der laborchemischen Parameter. Dagegen kann ein Zusammenhang zwischen der Stimmung und dem Schmerz sowie der Herzratenvariabilität gezeigt werden. Die Korrelation zwischen der Stimmung und der Herzratenvariabilität besteht jedoch nur präoperativ und am vierten postoperativen Tag. Alle Korrelationen weisen einen mittleren bis starken Effekt nach Cohen (1992) auf. Die Verläufe der gemessenen Parameter zeigen alle eine ähnliche Entwicklung. Die Herzratenvariabilität zeigt am

ersten postoperativen Tag die größte Differenz zu den präoperativen Ausgangswerten, während am dritten postoperativen Tag kaum Differenzen mehr bestehen. Die laborchemischen Entzündungsparameter steigen sechs bis 24 Stunden postoperativ auf die maximale Konzentration an und fallen anschließend kontinuierlich ab, wobei sie weder am dritten noch am vierten postoperativen Tag die Normwerte erreichen, aber die klare Tendenz dorthin aufweisen. Die Stimmung liegt über den gesamten Messzeitraum innerhalb der Normwerte bzw. unterhalb der Cut-off-Werte für die jeweilige Eigenschaft. Dennoch weist die Stimmung ähnliche Schwankungen wie die anderen Parameter auf.

Durch die ausgewählten Surrogatparameter konnte das Ausmaß und der Verlauf der postoperativen Stressreaktion gut analysiert werden. Die Ergebnisse der Korrelationsuntersuchung weichen zum Teil von anderen Studienergebnissen ab. Ein möglicher Grund könnte hierfür sein, dass die postoperative Stressreaktion nach einer roboterassistierten laparoskopischen Prostatektomie nicht stark genug ausgeprägt ist, um auf alle Surrogatparameter einen signifikanten Einfluss zu haben. So weisen beispielsweise die Ergebnisse darauf hin, dass die Patienten nach einer RALP in einer guten psychischen Verfassung sind. Die Ergebnisse der Verlaufsanalyse deuten darauf hin, dass die postoperative Stressreaktion nach einer roboterassistierten laparoskopischen Prostatektomie bis zum dritten postoperativen Tag weitestgehend abgeschlossen ist und das Risiko, postoperative Komplikationen zu erleiden, gering ist, sofern sich der in der Studie dargestellte Verlauf zeigt. Patienten könnten somit am dritten postoperativen Tag in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden.

Weiterführende Studien, die zum einen die Untersuchung auf andere Eingriffe ausweiten und zum anderen weitere Institutionen einschließen, wären notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Mottet, N, van den Bergh, RCN, Briers, E, Van den Broeck, T, Cumberbatch, MG, De Santis, M, Fanti, S, Fossati, N, Gandaglia, G, Gillessen, S, Grivas, N, Grummet, J, Henry, AM, van der Kwast, TH, Lam, TB, Lardas, M, Liew, M, Mason, MD, Moris, L, Oprea-Lager, DE, van der Poel, HG, Rouvière, O, Schoots, IG, Tilki, D, Wiegel, T, Willemse, PM, Cornford, P: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol,* 79**:** 243-262, 2021. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042
2. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14 Aufl. Berlin, 2023.
3. Onkologie, L: S3-Leitlinie Prostatakarzinom, 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf. Abgerufen 04.05.2022.
4. Gesundheit, Bf: Krebsfrüherkennung, 2022. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krebsfrueherkennung.html. Abgerufen 18.01.2023.
5. Baretton, GB, Sommer, U: Prostatakarzinom: Histopathologie. In: *Die Urologie.* 2 Aufl. Herausgegeben von MICHEL, M. S., THÜROFF, J. W., JANETSCHEK, G., WIRTH, M. P., Heidelberg, Springer Verlag, 2023, S. 1547-1569.
6. Gleason, DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol,* 23**:** 273-279, 1992. https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90108-f
7. Kristiansen, G, Roth, W, Helpap, B: Grading von Prostatakarzinomen. *Der Pathologe,* 37**:** 352-354, 2016. https://doi.org/10.1007/s00292-016-0185-5
8. Hakenberg, OW: Prostatakarzinom. In: *Facharztwissen Urologie.* 3 Aufl. Herausgegeben von WEIDNER, W., Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2014, S. 219-262.
9. Fröhner, M, Wirth, M, Baumann, M, Hölscher, T: Prostatakarzinom: kurative Therapie. In: *Die Urologie.* 2 Aufl. Herausgegeben von MICHEL, M. S., THÜROFF, J. W., JANETSCHEK, G., WIRTH, M. P., Heidelberg, Springer Verlag, 2023, S. 1571-1592.
10. Witt, JH: Eingriffe an der Prostata. In: *Die Urologie.* 2 Aufl. Herausgegeben von MICHEL, M. S., THÜROFF, J. W., JANETSCHEK, G., WIRTH, M. P., Heidelberg, Springer Verlag, 2023, S. 155-175.
11. Sharma, NL, Shah, NC, Neal, DE: Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Br J Cancer,* 101**:** 1491-1496, 2009. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605341
12. Basiri, A, de la Rosette, JJ, Tabatabaei, S, Woo, HH, Laguna, MP, Shemshaki, H: Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol,* 36**:** 609-621, 2018. https://doi.org/10.1007/s00345-018-2174-1
13. Martinschek, A, Stumm, L, Ritter, M, Heinrich, E, Bolenz, C, Trojan, L: Prospective, Controlled Study of Invasiveness and Post-Aggression Metabolism in Patients Undergoing Robotic-Assisted Radical Prostatectomy. *Urologia Internationalis,* 99**:** 201-206, 2017. https://doi.org/10.1159/000478027
14. Pavlov, VA, Wang, H, Czura, CJ, Friedman, SG, Tracey, KJ: The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med,* 9**:** 125-134, 2003.

15. Helander, EM, Webb, MP, Menard, B, Prabhakar, A, Helmstetter, J, Cornett, EM, Urman, RD, Nguyen, VH, Kaye, AD: Metabolic and the Surgical Stress Response Considerations to Improve Postoperative Recovery. *Current Pain and Headache Reports,* 23**:** 33, 2019. https://doi.org/10.1007/s11916-019-0770-4
16. Cabellos Olivares, M, Labalde Martínez, M, Torralba, M, Rodríguez Fraile, JR, Atance Martínez, JC: C-reactive protein as a marker of the surgical stress reduction within an ERAS protocol (Enhanced Recovery After Surgery) in colorectal surgery: A prospective cohort study. *J Surg Oncol,* 117**:** 717-724, 2018. https://doi.org/10.1002/jso.24909
17. Sugita, J, Fujiu, K: Systemic Inflammatory Stress Response During Cardiac Surgery. *International Heart Journal,* 59**:** 457-459, 2018. https://doi.org/10.1536/ihj.18-210
18. Crippa, J, Mari, GM, Miranda, A, Costanzi, AT, Maggioni, D: Surgical Stress Response and Enhanced Recovery after Laparoscopic Surgery - A systematic review. *Chirurgia (Bucur),* 113**:** 455-463, 2018. https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.4.455
19. Milone, M, Desiderio, A, Velotti, N, Manigrasso, M, Vertaldi, S, Bracale, U, D'Ambra, M, Servillo, G, De Simone, G, De Palma, FDE, Perruolo, G, Raciti, GA, Miele, C, Beguinot, F, De Palma, GD: Surgical stress and metabolic response after totally laparoscopic right colectomy. *Sci Rep,* 11**:** 9652, 2021. https://doi.org/10.1038/s41598-021-89183-7
20. Desborough, JP: The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia,* 85**:** 109-117, 2000. https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109
21. Tracey, KJ: The inflammatory reflex. *Nature,* 420**:** 853-859, 2002. https://doi.org/10.1038/nature01321
22. Pereira, MR, Leite, PE: The Involvement of Parasympathetic and Sympathetic Nerve in the Inflammatory Reflex. *J Cell Physiol,* 231**:** 1862-1869, 2016. https://doi.org/10.1002/jcp.25307
23. Borovikova, LV, Ivanova, S, Zhang, M, Yang, H, Botchkina, GI, Watkins, LR, Wang, H, Abumrad, N, Eaton, JW, Tracey, KJ: Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature,* 405**:** 458-462, 2000. https://doi.org/10.1038/35013070
24. Watt, DG, Horgan, PG, McMillan, DC: Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery,* 157**:** 362-380, 2015. https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.009
25. Kaida, T, Hayashi, H, Sato, H, Kinoshita, S, Matsumoto, T, Shiraishi, Y, Kitano, Y, Higashi, T, Imai, K, Yamashita, YI, Baba, H: Assessment for the minimal invasiveness of laparoscopic liver resection by interleukin-6 and thrombospondin-1. *World J Hepatol,* 14**:** 234-243, 2022. https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.234
26. Mokart, D, Capo, C, Blache, JL, Delpero, JR, Houvenaeghel, G, Martin, C, Mege, JL: Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg,* 89**:** 1450-1456, 2002. https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02218.x
27. Baigrie, RJ, Lamont, PM, Kwiatkowski, D, Dallman, MJ, Morris, PJ: Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg,* 79**:** 757-760, 1992. https://doi.org/10.1002/bjs.1800790813

28. Takenaka, K, Ogawa, E, Wada, H, Hirata, T: Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery. *Journal of Critical Care,* 21**:** 48-53, 2006. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2005.07.001
29. Miyaoka, K, Iwase, M, Suzuki, R, Kondo, G, Watanabe, H, Ito, D, Nagumo, M: Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. *J Surg Res,* 125**:** 144-150, 2005. https://doi.org/10.1016/j.jss.2004.12.001
30. Munteanu, A, Munteanu, D, Iancu, M, Lupan, I, Samasca, G, Aldea, C, Mocan, T, Iancu, C: Assessing immunological surgical stress markers in patients undergoing digestive surgery for pancreatic, hepatic and gastric tumors. *J buon,* 23**:** 1655, 2018.
31. Capuron, L, Miller, AH: Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther,* 130**:** 226-238, 2011. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014
32. Bower, JE, Kuhlman, KR: Psychoneuroimmunology: An Introduction to Immune-to-Brain Communication and Its Implications for Clinical Psychology. *Annu Rev Clin Psychol,* 19**:** 331-359, 2023. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153
33. Khandaker, GM, Pearson, RM, Zammit, S, Lewis, G, Jones, PB: Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry,* 71**:** 1121-1128, 2014. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1332
34. Manou-Stathopoulou, V, Korbonits, M, Ackland, GL: Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth,* 123**:** 570-583, 2019. https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.011
35. Mavros, MN, Athanasiou, S, Gkegkes, ID, Polyzos, KA, Peppas, G, Falagas, ME: Do psychological variables affect early surgical recovery? *PLoS One,* 6**:** e20306, 2011. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020306
36. Tully, PJ, Baker, RA: Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol,* 9**:** 197-208, 2012. https://doi.org/10.3724/sp.J.1263.2011.12221
37. Dantas, EM, Kemp, AH, Andreão, RV, da Silva, VJD, Brunoni, AR, Hoshi, RA, Bensenor, IM, Lotufo, PA, Ribeiro, ALP, Mill, JG: Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study. *Psychophysiology,* 55**:** e13052, 2018. https://doi.org/10.1111/psyp.13052
38. Catai, AM, Pastre, CM, Godoy, MF, Silva, ED, Takahashi, ACM, Vanderlei, LCM: Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther,* 24**:** 91-102, 2020. https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006
39. Baevsky, RM, Chernikove, AG: Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods. *Cardiometry***:** 66-76, 2017.
40. Ernst, G: Heart-Rate Variability-More than Heart Beats? *Front Public Health,* 5**:** 240, 2017. https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00240
41. Force, T: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J,* 17**:** 354-381, 1996.

42. Sammito, S, Böckelmann, I: [Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application]. *Herz,* 40 Suppl 1**:** 76-84, 2015. https://doi.org/10.1007/s00059-014-4145-7
43. von Känel, R, Nelesen, RA, Mills, PJ, Ziegler, MG, Dimsdale, JE: Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects. *Brain, Behavior, and Immunity,* 22**:** 461-468, 2008. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.09.009
44. Papaioannou, VE, Dragoumanis, C, Theodorou, V, Gargaretas, C, Pneumatikos, I: Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and 10 in patients with sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care,* 24**:** 625.e621-627, 2009. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.11.010
45. Tateishi, Y, Oda, S, Nakamura, M, Watanabe, K, Kuwaki, T, Moriguchi, T, Hirasawa, H: Depressed heart rate variability is associated with high IL-6 blood level and decline in the blood pressure in septic patients. *Shock,* 28**:** 549-553, 2007. https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3180638d1
46. Chalmers, JA, Quintana, DS, Abbott, MJ, Kemp, AH: Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry,* 5**:** 80, 2014. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00080
47. Brunoni, AR, Kemp, AH, Dantas, EM, Goulart, AC, Nunes, MA, Boggio, PS, Mill, JG, Lotufo, PA, Fregni, F, Benseñor, IM: Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: evidence from the sertraline vs. electric current therapy to treat depression clinical study. *Int J Neuropsychopharmacol,* 16**:** 1937-1949, 2013. https://doi.org/10.1017/s1461145713000497
48. Ernst, G, Watne, LO, Frihagen, F, Wyller, TB, Dominik, A, Rostrup, M: Decreases in heart rate variability are associated with postoperative complications in hip fracture patients. *PLOS One,* 12**:** e0180423, 2017. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180423
49. Ahmad, S, Ramsay, T, Huebsch, L, Flanagan, S, McDiarmid, S, Batkin, I, McIntyre, L, Sundaresan, SR, Maziak, DE, Shamji, FM, Hebert, P, Fergusson, D, Tinmouth, A, Seely, AJ: Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults. *PLoS One,* 4**:** e6642, 2009. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006642
50. Chen, WL, Chen, JH, Huang, CC, Kuo, CD, Huang, CI, Lee, LS: Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis. *Am J Emerg Med,* 26**:** 395-401, 2008. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.06.016
51. Barnaby, D, Ferrick, K, Kaplan, DT, Shah, S, Bijur, P, Gallagher, EJ: Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med,* 9**:** 661-670, 2002. https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2002.tb02143.x
52. Banapour, P, Elliott, P, Jabaji, R, Parekh, A, Pathak, A, Merchant, M, Tamaddon, K: Safety and feasibility of outpatient robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg,* 13**:** 261-265, 2019. https://doi.org/10.1007/s11701-018-0848-8
53. Martin, AD, Nunez, RN, Andrews, JR, Martin, GL, Andrews, PE, Castle, EP: Outpatient prostatectomy: too much too soon or just what the patient ordered. *Urology,* 75**:** 421-424, 2010. https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.08.085
54. Nilges, P, Essau, C: (Hrsg.) *DASS. Depressions-Angst-Stress-Skalen - deutschsprachige Kurzfassung [Verfahrensdokumentation und Fragebogen mit Auswertung],* Trier, Leibnitz-Institut für Psychologie (ZPID), 2021.
55. Breyer, B, Bluemke, M: Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule PANAS (GESIS Panel). Zusammenstellung sozialwissenschaftlicher Items und Skalen, 2016.

56. Maruish, ME: User's manual fpr the SF-12v2 Health Survey. 3 Aufl. Lincoln, RI, QualityMetric Incorporated, 2012.
57. Laux, L, Glanzman, P, Schaffner, P, Spielberger, CD: *Das State-Trate-Angstinventar*, Hoergrefe, 1981.
58. Spielberger, CD, Gorsuch, RL, Lushene, RE: State-Trait- Angstinventar (STAI). https://diabetes-psychologie.de/downloads/Beschreibung_STAI.pdf. Abgerufen 10.10.2023.
59. Cohen, J: Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science,* 1**:** 98-101, 1992. https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10768783
60. Ushiyama, T, Mizushige, K, Wakabayashi, H, Nakatsu, T, Ishimura, K, Tsuboi, Y, Maeta, H, Suzuki, Y: Analysis of heart rate variability as an index of noncardiac surgical stress. *Heart Vessels,* 23**:** 53-59, 2008. https://doi.org/10.1007/s00380-007-0997-6
61. Hannibal, KE, Bishop, MD: Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther,* 94**:** 1816-1825, 2014. https://doi.org/10.2522/ptj.20130597
62. Chang, LH, Ma, TC, Tsay, SL, Jong, GP: Relationships between pain intensity and heart rate variability in patients after abdominal surgery: a pilot study. *Chinese Medical Journal,* 125**:** 1964-1969, 2012.
63. Michaelides, A, Zis, P: Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med,* 131**:** 438-444, 2019. https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1663705
64. Munafò, MR, Stevenson, J: Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *J Psychosom Res,* 51**:** 589-596, 2001. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00258-6
65. Granot, M, Ferber, SG: The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: a prospective study. *Clin J Pain,* 21**:** 439-445, 2005. https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000135236.12705.2d
66. Barman, D, Mishra, S, Mishra, J, Mahapatra, P, Manjareeka, M: Association Between Depression and Acute Pain in Adults Attending a Tertiary Care Hospital in Bhubaneswar. *J Clin Diagn Res,* 9**:** Cc08-11, 2015. https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/12008.6179
67. Sgoifo, A, Carnevali, L, Alfonso Mde, L, Amore, M: Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress,* 18**:** 343-352, 2015. https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1045868
68. Haensel, A, Mills, PJ, Nelesen, RA, Ziegler, MG, Dimsdale, JE: The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology,* 33**:** 1305-1312, 2008. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.007
69. Haase, O, Langelotz, C, Scharfenberg, M, Schwenk, W, Tsilimparis, N: Reduction of heart rate variability after colorectal resections. *Langenbecks Archives of Surgery,* 397**:** 793-799, 2012. https://doi.org/10.1007/s00423-012-0903-2
70. Cheng, W, Liu, J, Zhi, M, Shen, D, Shao, M, Zhang, C, Wang, G, Jiang, Z: Stress and autonomic nerve dysfunction monitoring in perioperative gastric cancer patients using a smart device. *Ann Noninvasive Electrocardiol,* 27**:** e12903, 2022. https://doi.org/10.1111/anec.12903
71. Ushiyama, T, Nakatsu, T, Yamane, S, Tokutake, H, Wakabayashi, H, Ishimura, K, Maeta, H: Heart rate variability for evaluating surgical stress and development of postoperative complications. *Clin Exp Hypertens,* 30**:** 45-55, 2008. https://doi.org/10.1080/10641960701813908

72. Shaffer, F, Ginsberg, JP: An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health,* 5**:** 258, 2017. https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258
73. Yaxley, JW, Coughlin, GD, Chambers, SK, Occhipinti, S, Samaratunga, H, Zajdlewicz, L, Dunglison, N, Carter, R, Williams, S, Payton, DJ, Perry-Keene, J, Lavin, MF, Gardiner, RA: Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet,* 388**:** 1057-1066, 2016. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30592-x
74. Williams, JB, Alexander, KP, Morin, JF, Langlois, Y, Noiseux, N, Perrault, LP, Smolderen, K, Arnold, SV, Eisenberg, MJ, Pilote, L, Monette, J, Bergman, H, Smith, PK, Afilalo, J: Preoperative anxiety as a predictor of mortality and major morbidity in patients aged >70 years undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol,* 111**:** 137-142, 2013. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.060
75. Hill, GT, Jeyanthi, M, Coomer, W, Bryant, RJ, Colmsee, MT, Tozer, J, Cox, AC, Wilson, JR: Same-day discharge robot-assisted laparoscopic prostatectomy: feasibility, safety and patient experience. *BJU Int,* 132**:** 92-99, 2023. https://doi.org/10.1111/bju.16002
76. Labban, M, Frego, N, Qian, ZJ, Koelker, M, Reese, S, Aliaj, A, Cole, AP, Chang, SL, Preston, MA, Kibel, AS, Trinh, QD: Institutional trends and safety profile of same-day discharge for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A retrospective analysis. *Urol Oncol,* 41**:** 354.e319-354.e326, 2023. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.05.013

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht bei Discover Oncology/11.11.2023.

7 TABELLARISCHER ANHANG

7.1 Anhang A – Fragebögen

NRS

Geben Sie im Folgenden die Stärke Ihrer Schmerzen an. Kreuzen Sie bitte auf der unten aufgeführten Skala an, wie stark Sie Ihre Schmerzen **jetzt, d.h. in diesem Moment** empfinden. Ein Wert von 0 bedeutet, Sie haben keine Schmerzen, ein Wert von 10 bedeutet, Sie leiden unter Schmerzen, wie sie für Sie nicht stärker vorstellbar sind. Die Zahlen dazwischen geben Abstufungen der Schmerzstärke an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kein Schmerz										Stärkster vorstellbarer Schmerz



DASS

Bitte lesen Sie jede Aussage und kreuzen Sie die Zahl 0, 1, 2 oder 3 an, die angeben soll, wie sehr die Aussage **während der letzten Woche** auf Sie zutraf. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Versuchen Sie, sich spontan für eine Antwort zu entscheiden. Die letzte Spalte dient der Auswertung und muss von Ihnen nicht angekreuzt werden.

0 Traf **gar nicht** auf mich zu
1 Traf **bis zu einem gewissen Grad** auf mich zu oder **manchmal**
2 Traf **in beträchtlichem Maße** auf mich zu oder **ziemlich oft**
3 Traf **sehr stark** auf mich zu oder **die meiste Zeit**

1. Ich fand es schwer, mich zu beruhigen	0	1	2	3	S
2. Ich spürte, dass mein Mund trocken war	0	1	2	3	A
3. Ich konnte überhaupt keine positiven Gefühle mehr erleben	0	1	2	3	D
4. Ich hatte Atemprobleme (z.B. übermäßig schnelles Atmen, Atemlosigkeit ohne körperliche Anstrengung)	0	1	2	3	A
5. Es fiel mir schwer, mich dazu aufzuraffen, Dinge zu erledigen	0	1	2	3	D
6. Ich tendierte dazu, auf Situationen über zu reagieren	0	1	2	3	S
7. Ich zitterte (z.B. an den Händen)	0	1	2	3	A
8. Ich fand alles anstrengend	0	1	2	3	S
9. Ich machte mir Sorgen über Situationen, in denen ich in Panik geraten und mich lächerlich machen könnte	0	1	2	3	A
10. Ich hatte das Gefühl, dass ich mich auf nichts mehr freuen konnte	0	1	2	3	D
11. Ich bemerkte, dass ich mich schnell aufregte	0	1	2	3	S
12. Ich fand es schwierig, mich zu entspannen	0	1	2	3	S
13. Ich fühlte mich niedergeschlagen und traurig	0	1	2	3	D
14. Ich reagierte ungehalten auf alles, was mich davon abhielt, meine momentane Tätigkeit fortzuführen	0	1	2	3	S
15. Ich fühlte mich einer Panik nahe	0	1	2	3	A
16. Ich war nicht in der Lage mich für irgendetwas zu begeistern	0	1	2	3	D
17. Ich fühlte mich als Person nicht viel wert	0	1	2	3	D
18. Ich fand mich ziemlich empfindlich	0	1	2	3	S
19. Ich habe meinen Herzschlag gespürt, ohne dass ich mich körperlich angestrengt habe (z.B. Gefühl von Herzrasen oder Herzstolpern)	0	1	2	3	A
20. Ich fühlte mich grundlos ängstlich	0	1	2	3	A
21. Ich empfand das Leben als sinnlos	0	1	2	3	D

Diese Zeile bitte nicht ausfüllen: D:_____ A:_____ S:_____

PANAS

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben. Lesen Sie jedes Wort und tragen Sie dann in die Skala neben jedem Wort die Intensität ein. Sie haben die Möglichkeit zwischen fünf Abstufungen zu wählen.

Geben Sie bitte an, wie Sie sich **jetzt, d.h. in diesem Moment** fühlen.

	Ganz wenig oder gar nicht	**Ein bisschen**	**Einigermaßen**	**Erheblich**	**Äußerst**
Aktiv					
Bekümmert					
Interessiert					
Freudig erregt					
Verärgert					
Stark					
Schuldig					
Erschrocken					
Feindselig					
Angeregt					
Stolz					
Gereizt					
Begeistert					
Beschämt					
Wach					
Nervös					
Entschlossen					
Aufmerksam					
Durcheinander					
Ängstlich					

SF-12

Bitte lesen Sie sich die folgenden Fragen durch und kreuzen Sie die zutreffende Antwort an.

1. Wie würden Sie Ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand beschreiben?
   - ☐ sehr gut
   - ☐ gut
   - ☐ zufriedenstellend
   - ☐ weniger gut
   - ☐ schlecht

2. Wenn Sie Treppen steigen müssen, also mehrere Stockwerke zu Fuß hochgehen: beeinträchtigt Sie dabei Ihr Gesundheitszustand stark, ein wenig oder gar nicht?
   - ☐ stark
   - ☐ ein wenig
   - ☐ gar nicht

3. Wie ist das mit anderen anstrengenden Tätigkeiten im Alltag, bei denen man z.B. etwas Schweres heben muss oder Beweglichkeit braucht: beeinträchtigt Sie dabei Ihr Gesundheitszustand stark, ein wenig oder gar nicht?
   - ☐ stark
   - ☐ ein wenig
   - ☐ gar nicht

4. Bitte denken Sie an die **letzten 4 Wochen**. Wie oft kam es in dieser Zeit vor, ...

	Immer	Oft	Manch-mal	Fast	Nie
dass Sie sich niedergeschlagen und trübsinnig fühlten?					
dass Sie sich ruhig und ausgeglichen fühlten?					
dass Sie jede Menge Energie verspürten?					
dass Sie starke körperliche Schmerzen hatten?					
dass Sie wegen gesundheitlicher Probleme körperlicher Art in Ihrer Arbeit oder Ihren alltäglichen Beschäftigungen...					
weniger geschafft haben als Sie eigentlich wollten?					
in der Art Ihrer Tätigkeit eingeschränkt waren?					
dass Sie wegen seelischer oder emotionaler Probleme in Ihrer Arbeit oder Ihren alltäglichen Beschäftigungen...					
weniger geschafft haben als Sie eigentlich wollten?					
Ihre Arbeit oder Tätigkeit weniger sorgfältig als sonst gemacht haben?					
dass Sie wegen gesundheitlicher oder seelischer Probleme in Ihren sozialen Kontakten eingeschränkt waren?					

STAI-S

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt, d.h. in diesem Moment** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren **augenblicklichen** Gefühlszustand am besten beschreibt.

	Überhaupt nicht	**Ein wenig**	**Ziemlich**	**Sehr**
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. Ich bin bekümmert	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4

STAI-T

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **im Allgemeinen** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich **im Allgemeinen** fühlen.

	Fast nie	**Manchmal**	**Oft**	**Fast immer**
21. Ich bin vergnügt	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4
28. Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
29. Ich mache mir zu viel Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstbewusstsein	1	2	3	4
33. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichen	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	1	2	3	4

7.2 Anhang B – Ergebnistabellen

Tabelle 12: Mittelwerte mit Standardabweichung und Mediane aller gemessenen Parameter

*t_1: präoperativ, t_2: sechs Stunden postoperativ, t_3: erster postoperativer Tag, t_4: zweiter postoperativer Tag, t_5: dritter postoperativer Tag, t_6: vierter postoperativer Tag, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Mdn: Median, HF: High Frequency, LF: Low Frequency, LF/HF: Low Frequency/High Frequency Ratio, SDNN: Standardabweichung der NN-Intervalle, RMSSD: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen, STAI-T: State-Trait-Angstinventar – Trait-Teil, STAI-S: State-Trait-Angstinventar – State-Teil, PANAS-P: Positive And Negative Affect Schedule – Positiver Affekt, PANAS-N: Positive And Negative Affect Schedule – Negativer Affekt, SF-12: Short Form 12 ® Health Survey, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary, DASS-D: Depressions-Angst-Stress-Skalen – Depressions-Skala, DASS-A: Depressions-Angst-Stress-Skalen – Angst-Skala, DASS-S: Depressions-Angst-Stress-Skalen – Stress-Skala, CRP: C-reaktives Protein, IL-6: Interleukin-6, Hb: Hämoglobin, * signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt.*

		t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6
HF	***M ± SD***	53,65 ± 95	-	30,36 ± 71	42,06 ± 59	54,26 ± 94	43,81 ± 67
[ms²]	***Mdn***	24,47		14,59	20,74	23,67 *	19,47
LF	***M ± SD***	133,49 ± 163	-	95,58 ± 200	137,19 ± 255	145,15 ± 199	135,43 ± 198
[ms²]	***Mdn***	96,50		46,01 *	58,96	78,85	58,38
LF/HF	***M ± SD***	4,88 ± 6	-	4,12 ± 4	4,13 ± 4	5,11 ± 5	4,68 ± 5
	Mdn	2,99		2,66	2,67	3,23	3,35
RMSSD	***M ± SD***	19,96 ± 17	-	16,61 ± 13	18,84 ± 15	20,19 ± 16	18,90 ± 13
[ms]	***Mdn***	13,11		14,15	13,22	14,75	13,94
SDNN	***M ± SD***	30,85 ± 17	-	26,73 ± 17	27,82 ± 14	32,08 ± 18	29,43 ± 14
[ms]	***Mdn***	26,71		21,51 *	23,24	26,60	26,82
Stressindex	***M ± SD***	394,14 ± 315	-	463,41 ± 305	441,85 ± 346	338,02 ± 248	367,56 ± 263
[Punkte]	***Mdn***	305,08		403,81 *	313,31	284,61 *	275,47
Herzfrequenz [1/min]	***M ± SD***	68,69 ± 10	-	69,56 ± 9	67,76 ± 11	66,29 ± 9	66,60 ± 10
	Mdn	67,91		69,86	67,28 *	66,56 *	65,84
SF-12 PCS	***M ± SD***	52,05 ± 7	-	-	-	-	45,88 ± 7
[Punkte]	***Mdn***	52					46 *
SF-12 MCS	***M ± SD***	52,73 ± 10	-	-	-	-	50,10 ± 12
[Punkte]	***Mdn***	55					52 *
DASS-D	***M ± SD***	3,10 ± 4	-	-	-	-	3,76 ± 5
[Punkte]	***Mdn***	2					2
DASS-A	***M ± SD***	2,39 ± 3	-	-	-	-	2,24 ± 3
[Punkte]	***Mdn***	1					1
DASS-S	***M ± SD***	4,46 ± 4	-	-	-	-	4,83 ± 4
[Punkte]	***Mdn***	3					4
STAI-T	***M ± SD***	35,51 ± 11	-	-	-	-	-
[Punkte]	***Mdn***	35					

STAI-S	***M ± SD***	39,54 ± 12	-	38,37 ± 9	37,37 ± 10	37,54 ± 11	37,76 ± 11
[Punkte]	***Mdn***	39		37	36	36	36
PANAS-P	***M ± SD***	3,12 ± 1	-	2,77 ± 1	3,00 ± 1	3,04 ± 1	3,14 ± 1
[Punkte]	***Mdn***	3,20		2,80 *	3,00 *	3,00	3,10
PANAS-N	***M ± SD***	1,48 ± 0	-	1,31 ± 0	1,24 ± 0	1,23 ± 0	1,32 ± 0
[Punkte]	***Mdn***	1,40		1,20 *	1,20	1,10	1,10
Schmerz	***M ± SD***	0	-	3,21 ± 2	2,91 ± 2	2,23 ± 2	1,80 ± 1
[Punkte]	***Mdn***	0		3	3	2 *	2
CRP	***M ± SD***	-	4,30 ± 1	45,93 ± 23	44,81 ± 24	31,38 ± 15	22,81 ± 14
[mg/L]	***Mdn***		4,00	43,57 *	38,94	27,93 *	20,57 *
IL-6	***M ± SD***	-	36,88 ± 18	-	-	12,65 ± 15	11,10 ± 15
[pg/ml]	***Mdn***		32,55			9,64 *	8,44
Hb	***M ± SD***	15,38 ± 1	13,61 ± 1	-	-	12,53 ± 1	12,72 ± 1
[g/dl]	***Mdn***	15,40	13,60 *			12,80 *	12,85

8 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname:	Sarah Meike Stahlberger
Geburtsdatum:	22.04.1988
Geburtsort:	Karlsruhe
Familienstand:	ledig
Vater:	Richard Stahlberger
Mutter:	Gabriele Moallim

SCHULISCHER WERDEGANG

1994 – 1998	Thiebaut Grundschule, Ettlingen
1998 – 2006	Eichendorf Gymnasium, Ettlingen
2006 – 2007	Heisenberg Gymnasium, Ettlingen
25.06.2007	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2016/17	Beginn des Studiums Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
03.09.2018	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
07.10.2021	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
16.11.2022	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Justus Benrath danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die hervorragende Möglichkeit, es zu bearbeiten.

Herrn Prof. Dr. med. Philipp Nuhn danke ich für die Möglichkeit die Studie in der Klinik für Urologie und Urochirurgie durchzuführen.

Herrn Dr. med. Matthias Groß-Weege danke ich für die Einweisung auf der urologischen Station.

Herrn Dr. med. Maximilian Kittel und dem Institut für Klinische Chemie danke ich für die Einrichtung eines Laborarbeitsplatzes und der Überlassung der Labormaterialien.

Der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerzmedizin, der Klinik für Urologie und Urochirurgie und dem Institut für Klinische Chemie danke ich für die finanzielle Übernahme der Laborparameterbestimmung.

Besonderem Dank schulde ich Frau Bettina Hill aus dem Institut für Klinische Chemie, die mir mit Rat und Tat bei der Laborarbeit zur Seite stand und ohne die es im Labor nur halb so viel Spaß gemacht hätte.

Ebenso danke ich Herrn Ole Keim, der mich in die HRV-Messungen eingeführt hat.

Der QualityMetric Incorporated danke ich für die Überlassung der Nutzungslizenz des SF-12 Fragebogen.

Dem Hogrefe Verlag danke ich für die Überlassung der Nutzungslizenz für den STAI-Fragebogen.