

Operationen des Pankreas am Universitätsklinikum Gießen

-

Ergebnisqualität, Einfluss der perioperativen Volumentherapie und
Vergleich der Anastomosentechniken
Pankreatogastrostomie versus Pankreatojejunostomie



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

vorgelegt von Konrad Theodor August Tolksdorf
aus Burgwedel GT Großburgwedel

Gießen 2016

Aus der Klinik für
Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- u. Kinderchirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Padberg

Gutachter: Prof. Dr. Hardt

Tag der Disputation: 25.10.2016

Inhalt

<u>1. Einleitung und Zielsetzung</u>	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie der operablen Erkrankungen des Pankreas	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Pankreaskarzinoms	1
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie der nicht-malignen Pankreaserkrankungen	3
1.2 Die operative Therapie pankreatischer Erkrankungen	5
1.2.1 Die Operation nach Kausch und Whipple modifiziert nach Traverso und Longmire	6
1.2.2 Weitere offene Operationsverfahren am Pankreas	12
1.2.3 Staging	14
1.2.4 Postoperative Phase	15
1.3 Morbidität und Letalität von Operationen am Pankreas	17
1.3.1 Einfluss der perioperativen Volumentherapie auf die Morbidität und Letalität der Operationen am Pankreas	25
1.3.2 Einfluss der Anastomosentechniken auf die Morbidität und Letalität der Operationen am Pankreas	29
1.4 Fragestellung	31
<u>2. Methodik</u>	32
2.1 Datenerfassung	32
2.2 Patientenkollektiv – Ein-/Ausschlusskriterien	34
2.3 Methodik der statistischen Auswertung	35
<u>3. Ergebnisse</u>	37
3.1 Statistischer Überblick über die allgemeine Datenlage	37
3.2 Einfluss der perioperativen Volumentherapie auf das Outcome	42
3.3 Gleichwertigkeit der Pankreatogastro- und Pankreatojejunostomie	45

<u>4. Diskussion</u>	49
4.1 Diskussion der allgemeinen Datenlage	49
4.2 Diskussion der Ergebnisse „Volumentherapie“	51
4.3 Diskussion der Ergebnisse „Pankreasanastomose“	54
<u>5. Zusammenfassung</u>	57
5.1 Zusammenfassung	57
5.2 Abstract	
	58
<u>6. Literatur</u>	59
<u>7. Anhang</u>	71
7.1 Abkürzungsverzeichnis	71
7.2 Tabellenverzeichnis	73
7.3 Abbildungsverzeichnis	74
7.4 Ehrenwörtliche Erklärung zur Disseration	75
7.5 Danksagung	76
7.6 Lebenslauf	77

1. Einleitung und Zielsetzung

Im Rahmen des §137 SGB V „Richtlinien und Beschlüsse zur Qualitätssicherung“ ist jede vertragsärztliche Versorgung und jedes zugelassenes Krankenhaus dazu verpflichtet, im Rahmen einer Struktur-, Prozess- und Ergebnisüberprüfung eben diese Qualität zu evaluieren, zu sichern oder gegebenenfalls zu verbessern.[1]

Diese Arbeit soll einen Überblick über die Ergebnisqualität der Operationen am Pankreas am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen geben. Hierbei soll besonderes Augenmerk auf die ausgedehnten Operationen im Sinne der partiellen Pankreatoduodenektomie und deren Komplikationsraten gelegt werden.

Nach kurzer Darstellung der Ätiologie und Epidemiologie der Erkrankungen die eine Indikation zur Operation darstellen, soll näher auf den eigentlichen therapeutischen Ansatz der Operation des Pankreas eingegangen werden. Eine besondere Berücksichtigung finden die Einflüsse der perioperative Volumentherapie und der Wahl der Anastomisierung bei partieller Pankreatoduodenektomie auf die postoperative Morbidität und Letalität.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie der operablen Erkrankungen des Pankreas

Bei den Erkrankungen des Pankreas, die einer operativen Therapie bedürfen, ist es aufgrund unterschiedlicher chirurgischer Herangehensweise (ausgedehnte Tumor Chirurgie versus restriktive Chirurgie bei nicht-malignen Erkrankungen) sinnvoll das Krankheitsbild des malignen Pankreastumors getrennt von den nicht-malignen Erkrankungen zu betrachten. Da sich die Entitäten der malignen Erkrankungen des Pankreas mannigfaltig unterteilen lassen, wird in dieser Arbeit beispielhaft auf die häufigste Form (90%) - das Pankreaskarzinom - näher eingegangen.

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Pankreaskarzinoms

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich ca. 6380 Männer und 6980 Frauen an einem Pankreaskarzinom.[2] Damit gehört es zur zehnthäufigsten Tumorlokalisation beim Mann und zur neunthäufigsten bei der Frau.

Weltweit liegt der Bauchspeicheldrüsenkrebs bei beiden Geschlechtern auf dem zwölften Platz in der Inzidenztabelle der WHO.[3]

Parallel dazu stellt der Bauchspeicheldrüsenkrebs unabhängig vom Geschlecht die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei etwa 69 Jahren, bei Frauen bei etwa 76 Jahren. [2] Das Lebenszeitrisiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, liegt für beide Geschlechter bei etwa 1,4 %. Das Robert-Koch-Institut gibt weiterhin an, dass diese statistischen Werte in den letzten 30 Jahren weitestgehend konstant geblieben sind.[2]

Vom Diagnosezeitpunkt an werden heutzutage relative 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 5-7% bei Männern und 3-8% bei Frauen ermittelt.[4]

Wie bei jeder anderen Krebserkrankung auch, versucht man Risikofaktoren und Ursachen für das Pankreaskarzinom zu detektieren. Durch Entdecken und Vermeiden dieser Faktoren könnte die Inzidenz der Erkrankung gesenkt werden.

In der Fachliteratur findet man ein breites Spektrum an Arbeiten, die sich zum Teil kontrovers mit möglichen Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom auseinandersetzen. Schwierig gestaltet es sich oft, einzelne Faktoren isoliert betrachten und Störgrößen eliminieren zu können. Gut untersucht finden sich folgende Faktoren, die anscheinend das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, erhöhen: Adipositas [5, 6], damit einhergehende relative Insulinresistenz [7] und Diabetes mellitus [8]. Diese Faktoren werden häufig auch mit den Diagnosen arterielle Hypertonie und Dyslipoproteinämie unter dem Begriff Metabolisches Syndrom zusammengefasst.[9] Einen Überblick über die Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom gibt Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1: Übersicht über die Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms

Metabolisches Syndrom	[9]
- Adipositas (und die damit einhergehende relative Insulinresistenz)	[5–7]
- Diabetes Mellitus	[8]
- Arterielle Hypertonie	[9]
- Dyslipoproteinämie	[9]
Tabak- und Alkoholabusus	[10–12]
Bestandteile der Ernährung (kontrovers diskutiert)	[13–15]
Zustand nach Gastrektomie	[16]
(chronische) Pankreatitis	[17]
Helicobacter-pylori-Besiedlung	[18–20]

5-10% der Pankreaskarzinompatienten haben Familienangehörigen mit der gleichen Erkrankung.[21–23] Neben dieser hereditären Form des Pankreaskarzinoms sind folgende Syndrome bekannt, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen: Peutz-Jeghers-Syndrom (132-fach erhöhtes Risiko)[24], FAMMM (13-22-fach erhöhtes Risiko)[25], HBOC (12-fach erhöhtes Risiko) und HNPCC (3-4% höheres Risiko)[26].

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie der nicht-malignen Pankreaserkrankungen

Zu den häufigsten nicht-malignen Erkrankungen des Pankreas, die eine Operation notwendig machen, gehört die Chronische Pankreatitis.[27] Diese ist charakterisiert durch einen chronisch inflammatorischen Prozess, der in eine Fibrosierung des Pankreasgewebes übergeht. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei ca. 6 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr. Bei einem Erkrankungsverhältnis Männer zu Frauen von zwei zu eins liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 45 bis 54 Jahren.[28]

Für die chronische Pankreatitis ist die sog. M-ANNHEIM-Klassifikation der Risikofaktoren entwickelt worden. Sie orientiert sich an den häufigsten Risikofaktoren und setzt sich wie folgt zusammen: Alkoholabusus, Nikotinabusus, Fehlernährung (*nutritional factors*), Hereditären Faktoren, durch stenosierte Pankreasgänge bedingtes Risiko (*efferent pancreatic duct factors*), Immunologische und Metabolische bzw.

andere Faktoren (*miscellaneous factors*).[29] Daneben existiert das sehr ähnlich aufgebaute TIGAR-O-System, das aus folgenden Faktoren besteht: Toxisch-metabolische Komponente, idiopathisch, genetisch, autoimmun, recurrente oder schwere akute Pankreatitis und Obstruktion.[30]

Die Tumorentität der Intraduktalen Papillär-Muzinösen Neoplasie (IPMN) wurde erst 1996 in die WHO-Klassifikation der Pankreastumore als eigene Unterform aufgenommen.[31] Hierbei handelt es sich um eine Raumforderung des Pankreas, die histologisch durch eine intraduktale Proliferation des Gangepithels mit Schleimproduktion gekennzeichnet ist. Männer und Frauen sind gleichhäufig betroffen. Die Mehrzahl dieser Tumore ist unifokal, 20-30% sind multifokal und 5-10% der Neoplasien befallen diffus das gesamte Gangsystem der Bauchspeicheldrüse.[32] Nach Ausgangsort unterscheidet man den Hauptgang- vom Nebengangtyp. Während der Nebengangtyp weniger Beschwerden beim Patienten hervorruft und insgesamt seltener entartet, führt der Hauptgangtyp häufig zu Gangdilataationen und Pankreatitis und in 48-64% der Fälle zu einem invasiven Karzinom.[33, 34]

Risikofaktoren, eine IPMN zu entwickeln, stellen Diabetes mellitus (hier vor allem erhöhtes Risiko bei Insulinpflicht), Fälle von Adenokarzinomen des Pankreas in der Familie und Chronische Pankreatitis dar.[35]

Zu den nicht-malignen Tumorentitäten werden auch die neuroendokrinen Tumore des Pankreas gerechnet. Je nachdem, ob klinisch ein hormonell bedingtes Syndrom assoziiert ist oder nicht, lässt sich diese Gruppe wiederum in funktionelle (ca.25%) und nicht-funktionelle (ca.75%) neuroendokrine Tumore unterteilen.[36] Das Insulinom wird als häufigster endokriner Tumor angesehen. Etwa 10% der Beta-Zell-Dysplasien entwickeln Malignitätskriterien.[37]

Ebenfalls häufig ist das Zollinger-Ellison-Syndrom, das auf Grund der unkontrollierten Gastrinproduktion eines Gastrinoms entsteht. Hierbei handelt es sich ungefähr bei der Hälfte der Tumore um gutartige Veränderungen.[38]

1.2 Die operative Therapie pankreatischer Erkrankungen

In dieser Arbeit soll in erster Linie die Operation der Pankreatoduodenektomie, als häufigster im beschriebenen Patientenkollektiv durchgeführter Eingriff, näher beschrieben werden. Weitere Operationen am Pankreas können nur gestreift werden.

Die Indikation für eine Operation am Pankreas ist eine Einzelfallentscheidung. Wunsch des Patienten, Alter, Komorbiditäten, Abwägung zwischen Lebensqualität und Überlebensdauer, Voranschreiten der Erkrankung und viele weitere Faktoren beeinflussen die Entscheidung zur Operation.

Die S3-Leitlinien „Exokrines Pankreaskarzinom“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten halten sich bei Empfehlungen zur Operationsindikation bzw. Kontraindikation derselbigen zurück. Bei der Indikationsstellung muss danach jeder Fall individuell betrachtet werden. Angegeben wird lediglich, dass ein hohes Patientenalter kein generelles Ausschlusskriterium sei. Auch bei extrapancreatischer Tumordinfiltration von Nachbarorganen wird die Resektion empfohlen. Bei einem Befall des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior über mehr als die halbe Zirkumferenz wird jedoch von einer Operation abgeraten. [39]

Voraussetzung für die Stellung einer Operationsindikation ist, dass es sich in der Bildgebung um eine umschriebene Tumormasse handelt, die weder anliegende Organe noch Gefäße dermaßen infiltriert, dass eine Resektion in sano nicht durchgeführt werden kann. Kontraindikationen stellen Lymphknoten- oder Organmetastasen dar.[40]

Bei nicht-malignen Erkrankungen des Pankreas ist bei der Indikation zur Operation zwischen der Chronischen Pankreatitis und zystischen Raumforderungen zu unterscheiden.

Es besteht der allgemeine Konsens, dass die Chronische Pankreatitis in erster Linie konservativ mit oraler Nahrungskarenz, Volumen-/Elektrolytsubstitution und ausreichender Analgesie zu behandeln ist. Bei konservativem Therapieversagen wird versucht, mittels endoskopischer Intervention Symptomlinderung zu erreichen. Sollte auch dies erfolglos sein, unerträgliche Schmerzen bestehen oder endoskopisch nicht erweiterbare Stenosen vorhanden sein, ist als Ultima Ratio die Indikation zur Operation zu stellen.[41] Der beste Zeitpunkt zur Operation ist dabei von der Ätiologie der

Chronischen Pankreatitis abhängig.[42]

Bei den zystischen Raumforderungen sollte bei entsprechender Symptomatik und Leidensdruck des Patienten operiert werden. Eine engmaschige Kontrolle wird bei asymptomatischen Raumforderungen bis zu einem Tumordurchmesser von 3cm (IPMN) bis 5cm (muzinöses Zystadenom) geraten. Falls sich schnelles Wachstum oder auffällige Lymphknoten darstellen sollten, ist eine Feinnadelbiopsie zum Ausschluss einer malignen Transformation indiziert.[43]

Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren (NET) sollten bei einem Tumordurchmesser von bis zu 1 cm und fehlender Symptomatik engmaschig überwacht werden. Bei symptomatischem NET oder einem Durchmesser von über 1 cm sollte aufgrund der Entartungsgefahr eine Operation angestrebt werden.[43, 44]

1.2.1 Die Operation nach Kausch und Whipple modifiziert nach Traverso und Longmire

Vor allem das Pankreaskopfkarzinom wird heutzutage in fast allen Zentren mittels der Kausch-Whipple-Operation, modifiziert nach Traverso und Longmire, behandelt.

Zur Operationsvorbereitung gehört in vielen Zentren die Ableitung aufgestauter Galle bei kompressionsbedingter Cholestase, die mittels Percutaner Transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD) extern oder mittels Endoskopischer Retrograder Cholangiopankreatographie (ERCP) und Stentimplantation intern durchgeführt wird.

[45] Dies geschieht in der Absicht, den durch die Aufstauung bedingten Gerinnungsstörungen,

Leberfunktionsstörungen und sich entwickelnder Cholangitis entgegenzuwirken.[46]

Als Indikation zu diesem Eingriff wird am Universitätsklinikum Gießen ein Bilirubin-Wert größer 10mg/dl angesehen. Die Sinnhaftigkeit dieses Verfahrens ist in der Literatur umstritten.[47] Neuste Arbeiten zeigen, dass die Patienten, die eine präoperative

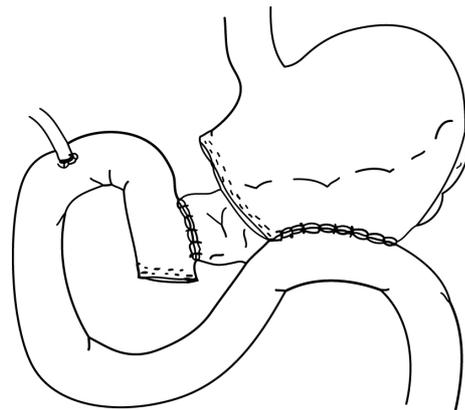


Abbildung 1.1: Operationssitus nach klassischer Kausch-Whipple-Operation

Z.n. Absetzung des Magens, Pankreatojejunostomie, Gastrojejunostomie und Hepatikojejunostomie

Eigene Abbildung

Gallengangsentlastung erhalten haben, ein erhöhtes Risiko einer postoperativen Wundinfektion haben (s. auch Abschnitt 1.5.4 Postoperative Komplikationen). [48, 49]

Wurden die Blutgerinnung und die allgemeine Operationsfähigkeit der Patienten geprüft, wird der Eingriff üblicherweise unter prophylaktischer Single-Shot-Antibiose (Cefuroxim und Metronidazol), in Intubationsnarkose, mit Magensonde und Rückenlage des Patienten durchgeführt. In der Literatur findet sich immer wieder eine Unterteilung der Operation in drei Abschnitte, die auch hier Anwendung finden soll.[50, 51] Im folgenden handelt es sich um eine Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie im Sinne einer nach Traverso und Longmire modifizierten Kausch-Whipple-Operation. Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Operationsmethode in Einzelheiten von Operateur zu Operateur sehr unterscheiden kann.

Explorationsphase: Der Zugang erfolgt entweder per medianer oder querer Oberbauchlaparotomie. Nach Eröffnung des Abdomens findet eine Exploration zur Überprüfung der präoperativen radiologischen Befunde sowie eine Erörterung eventuell zuvor nicht entdeckter Zweitbefunde statt. Hierbei wird auch die Ausdehnung des Tumors untersucht und der makroskopische Ausschluss abdominaler Metastasierung durchgeführt, die eine Inoperabilität anzeigen können. Zumindest die Leber, das gesamte Peritoneum, das Lig. Hepatoduodenale, die A. hepatica communis, das Mesocolon transversum, die Mesenterialwurzel, das Pankreas an sich und die Flexura duodenojejunalis sollten untersucht werden. Während der Operation ist weiterhin auf sichtbare oder palpatorische Veränderungen zu achten.

Die Bursa omentalis wird durch Ablösen des großen Netzes vom Colon transversum oder mittels Durchtrennung des Lig. gastrocolicum eröffnet. Unter Beachtung der querverlaufenden V. gastroepiploica dextra werden vorhandene Verklebungen des Pankreas mit dem Mesocolon transversum gelöst.

Im nächsten Schritt folgt die Darstellung der V. mesenterica superior bis unter die Bauchspeicheldrüse und die Untersuchung der Leberarterien auf Infiltrationen.

Sind nach der Exploration keine der oben beschriebenen Kontraindikationen vorhanden, geht man in die Mobilisation der rechten Kolonflexur nach kaudal über. Als nächstes

wird das Kocher-Manöver durchgeführt. Das bedeutet, das Duodenum und das Pankreas werden mobilisiert und von Adhäsionen mit dem Retroperitoneum gelöst.

Resektionsphase: Wurde in der Explorationsphase die Operabilität des Pankreaskopfkarzinoms festgestellt, kann mit der Resektionsphase begonnen werden.

Als erstes wird die Gallenblase von der Leber gelöst und die A. cystica durchtrennt. Der Ductus hepaticus ist darzustellen, wobei auf Normvarianten der Einmündungen der Gallengänge geachtet werden muss, die in die spätere biliodigestive Anastomose mit einzubeziehen sind. WELTZ ET AL. raten bei der Blutstillung während der Präparation des Ductus hepaticus Durchstichligaturen anstatt von Elektrokoagulation zu verwenden, um Probleme bei der späteren Anastomose zu vermeiden.[50]

Eine Lymphadenektomie des Lig. hepatoduodenale wird bis zum Erreichen der A. gastroduodenalis durchgeführt, wobei man die abgehende A. gastrica dextra durchtrennt.

Da eine relevante Stenose des Truncus coeliacus vorliegen kann, die weitere Rekonstruktionen mit sich brächte, wird die A. gastroduodenalis abgeklemmt und der Puls der A. hepatica propria palpirt. Wird der Puls als ausreichend erachtet, kann die A. gastroduodenalis durchtrennt und die Lymphadenektomie bis zum Truncus coeliacus vollendet werden. Bei der Durchtrennung dieser Arterien ist zu beachten, dass jeweils ein ausreichender Stumpf belassen wird, der sicher verschlossen ist, da es sonst bei Insuffizienz der späteren Pankreatikojejunostomie zu septischen Arrosionsblutungen kommen kann.

Im nächsten Schritt wird die Pfortader freipräpariert und die einmündende V. pancreaticoduodenalis posterior superior durchtrennt. Auf der Vorderseite der Pfortader ist das Pankreas vollständig zu untertunneln und auf beiden Seiten des entstandenen Tunnels sind Haltefäden anzulegen.

Die A. gastroepiploica dextra wird durchtrennt und der proximale Bulbus duodeni mit Hilfe eines Staplers durchtrennt und verschlossen.

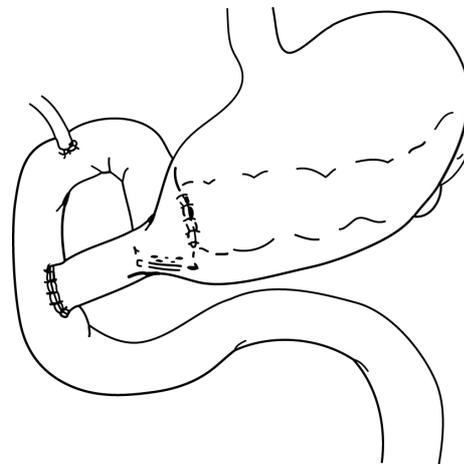
Das Pankreas ist nun – je nach Tumorlokalisierung – im Bereich des Korpus zu durchtrennen, wobei WELTZ ET AL. wiederum dazu raten, zur Blutstillung nicht die Elektrokoagulation, sondern Durchstichligaturen zu verwenden.[50] Um

Residuen des Karzinoms zu vermeiden, findet eine Schnellschnittuntersuchung des Pankreasabsetzungsrandes statt. Sollte kein ausreichender Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Schnittrand vorliegen, wird ein weiterer Teil des Pankreas abgesetzt. Es kann geschehen, dass bei dieser Prozedur gar kein Sicherheitsabstand gewährleistet ist und eine totale Pankreatektomie durchgeführt werden muss.

Durch Anheben des Pankreaskopfes können die A. und V. mesenterica superior dargestellt werden, um die Aa. Pancreaticoduodenalis inferior und superior posterior zu durchtrennen, wobei die Mesenterialgefäße zu schonen sind. Danach kann die Pars ascendens duodeni mit Hilfe des Staplers abgesetzt werden.

Rekonstruktionsphase: Im ersten Schritt der Rekonstruktion wird die pankreatojejunale Anastomose durchgeführt. Dafür ist die Flexura duodenojejunalis darzustellen und 10-15 cm des proximalen Jejunums sind zu entfernen. Um dem Entstehen einer inneren Hernie vorzubeugen, wird die ehemalige Durchtrittsstelle des Duodenum unter den Mesenterialgefäßen mit einer Naht verschlossen. Die zweite Jejunalschlinge ist in den rechten Oberbauch zu verlagern.

Es folgt die Mobilisation des Pankreas aus dem Retroperitoneum über wenige Zentimeter, sodass es nach ventral gezogen werden kann. Ist dies gelungen, können am Pankreasgang anterior drei Gangfäden von außen nach innen und posterior drei Gangfäden von innen nach außen vorgelegt werden. Hierdurch entsteht durch Aufspannen ein übersichtlicher Operationssitus.



Es folgt die Anastomose zwischen Pankreas und Gastrointestinaltrakt. Dies kann sowohl als Pankreatojejunostomie, als auch als Pankreatogastrostomie erfolgen.

Bei der Duct-to-Mucosa-Pankreatikojejunostomie, wie von Z'GRAGGEN ET AL. in „How to do a save pancreatic anastomosis“ 2002 [52] beschrieben,

Abbildung 1.2: Operationssitus nach PPPD mit Pankreatojejunostomie

Z.n. Pankreatojejunostomie, Gastrojejunostomie und Hepatikojejunostomie

PPPD = Pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie

Eigene Abbildung

wird das dorsale Pankreas in Einzelknöpfen mit der hochgezogenen Jejunalschlinge in der sogenannten äußeren Hinterwandnahtreihe vernäht.

Ist dies geschehen, kann das Jejunum antimesenterial entsprechend der Ausdehnung der Pankreasschnittfläche eröffnet werden. Es ist dabei darauf zu achten, dass auftretende Blutungen sorgfältig gestillt werden, damit zum einen eine exakte Anastomose gewährleistet ist zum anderen postoperative Komplikationen vermieden werden.

Es erfolgt nun die innere Hinterwandnahtreihe per Einzelknopf, bei der sowohl die dorsale Hälfte der Pankreasschnittfläche als auch das Jejunum transmural durchstochen wird. Die vorgelegten posterioren Gangfäden werden in die Reihe integriert. Auf eine exakte Adaptation der Jejunal- und Pankreasmukosa ist zu achten.

Einige Autoren legen in ihrer Darstellung zur Schienung der Anastomose einen Pankreasgangstent ein.[53, 54] Signifikant unterschiedliche Komplikationsraten bei Verwendung bzw. Weglassen eines solchen Stents konnten SUZUKI ET AL. in ihrer Studie nicht finden.[55]

Jetzt kann im gleichen Verfahren die innere Vorderwandnahtreihe geknüpft werden, wobei auch hier die vorgelegten, diesmal anterioren Gangfäden in die Naht einzureihen sind. Durch die äußere Vorderwandnaht zwischen Jejunalwand und Pankreaskapsel wird die pankreatojejunale Anastomose vervollständigt und eine Invagination der inneren Nahtreihe erreicht.

Sollte sich für eine pankreatogastrale Anastomose entschieden werden, wird der nach Resektion verbleibende Pankreasstumpf über circa zwei Zentimeter mobilisiert. Dem Stumpfdurchmesser entsprechend wird die Magenrückwand über zwei bis drei Zentimeter so inzidiert, dass die Pankreasschnittfläche spannungsfrei in die entstehende Öffnung hineinpasst. Zu diesem Zeitpunkt bietet es sich an, zwei temporäre Führungs-/ Haltefäden an den Enden der Mageninzision anzulegen. Die eigentliche

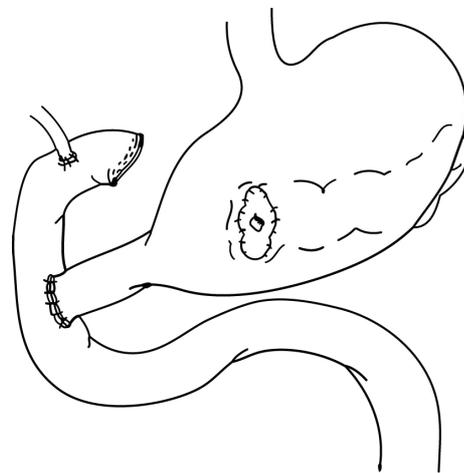


Abbildung 1.3: Operationssitus nach PPPD mit Pankreatogastrostomie

Z.n. Pankreatogastrostomie, Gastrojejunostomie und Hepatikojejunostomie

PPPD = Pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie

Eigene Abbildung

Anastomose kann nun in Einzelknopftechnik ähnlich der oben beschriebenen Pankreatojejunostomie oder in Matratzennahttechnik durchgeführt werden. Bei letzterer werden die Nähte von der Serosaseite zur Mucosaseite durch die Magenwand zum Pankreas geführt. Dort wird die Nadel von ventral nach dorsal circa einen Zentimeter von der Pankreasschnittkante entfernt durch das gesamte Pankreasparenchym geführt, wobei auf Schonung des Pankreasgangs zu achten ist. Auf diese Weise können die Fäden für den gesamten Umfang der Pankreasschnittfläche vorgelegt werden, bevor die definitive Naht nach vorsichtiger händischer Invagination des mobilisierten Pankreasstumpfs in die Mageninzision geknüpft wird. Wird die Schnittkante des gastralen Schnittes kurzstreckig von der Mucosa befreit, entsteht bei Invagination und Naht nicht nur eine Kontaktfläche zwischen Magenmucosa und Pankreasparenchym, sondern auch zwischen den gastralen Submucosa/Muscularis-Schichten und dem Pankreasgewebe. Dadurch soll ein besseres Einheilen gefördert und eine Überwucherung der Anastomose durch Magenschleimhaut verhindert werden. Während der Anlage der Anastomose ist darauf zu achten, die Pankreaskapsel nicht zu verletzen, um Fistelungen zu vermeiden. In Analogie zur Pankreatojejunostomie verwenden viele Autoren auch bei der Pankreatogastrostomie Anastomosenschienungen im Sinne eines Pankreasstents.[56, 57]

Nach Wiederherstellung der Pankreato-gastrointestinalen Passage folgt die Rekonstruktion des Gallenwegs. Die Hepatikojejunostomie wird ca. 10-15 cm aboral angelegt, um Spannungen, die auf die beiden Anastomosen einwirken könnten, zu vermeiden.

Zur Orientierung können Haltefäden am Gallengang angelegt werden. Der für die Anastomose vorgesehene Bereich des Jejunums wird antimesenterial eröffnet und die Jejunalschleimhaut mittels Einzelknopfnah an die Jejunalserosa fixiert. Nun können die Fäden für die Hinterwandnaht (Einzelknopfnah mit den Knoten nach luminal) und anschließend für die Vorderwandnaht vorgelegt und geknüpft werden.

Auch hier verwenden einige Autoren in ihrer Darstellung zur Schienung der Anastomose einen Stent.[58]

Als letztes wird die End-zu-Seit-Duodenojejunostomie bzw. Gastrojejunostomie antekolisch ca. 50cm distal der Hepatikojejunostomie angefertigt. Dafür ist eine

zweireihige, fortlaufende Naht zu verwenden.

Schließlich muss das Omentum majus zwischen Magenhinterwand und Pankreasanastomose interponiert werden. Drainagen kann man dorsal und ventral dieser Anastomose anlegen, wobei die Einlage von Drainagen kontrovers in der Literatur diskutiert wird. Genauso uneins ist man über die Anzahl der einzulegenden Drainagen, den einzustellenden Sog und den Termin des Drainagenzugs. Mehrere Studien raten von einer rein routinemäßigen Drainageeinlage ab. [59–62]

Die Bauchdecke wird fortlaufend, durchgreifend verschlossen.

1.2.2 Weitere offene Operationsverfahren am Pankreas

Als Primärziel der vielen unterschiedlichen Operationstechniken der chronischen Pankreatitis zählt die Verbesserung der internen Drainage des Bauchspeichels aus der Drüse. Dies wurde bis in die 1960er Jahre durch eine operative Sphinkterotomie ähnlich der heutigen endoskopischen Technik erreicht.[63]

CHARLES PUESTOW und WILLIAM GILLESBY beschrieben 1958 erstmals eine retrograde Drainage des Pankreas über eine laterale Pankreatojejunostomie.[64] Diese Methode wurde von PHILIP PARTINGTON und ROBERT ROCHELLE 1960 weiterentwickelt, mit einer longitudinalen

Pankreasgangspaltung kombiniert und ist in dieser Form auch heute noch in Sonderfällen gebräuchlich.[65]

HANS BEGER stellte 1980 eine Operationstechnik vor, bei der vor allem Patienten mit Entzündungsherd im Pankreaskopf profitieren: die Duodenerhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR).[66]

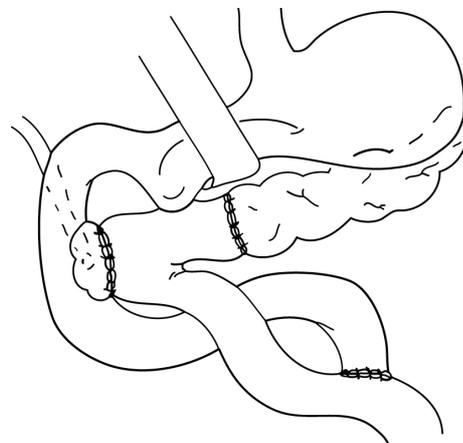


Abbildung 1.4: Operationssitus nach Beger-Operation

Magen mittels Haken aus dem Sichtfeld gehalten. Z.n. Pankreatojejunostomie und Jejunojejunostomie

Eigene Abbildung

Am häufigsten wird heutzutage im Falle einer konservativ nicht behandelbaren chronischen Pankreatitis eine Kombinationstechnik aus den zuvor genannten Operationsmethoden angewandt - die Operation nach Frey. Diese sieht neben einer longitudinalen Pankreatojejunostomie eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion vor. [67]

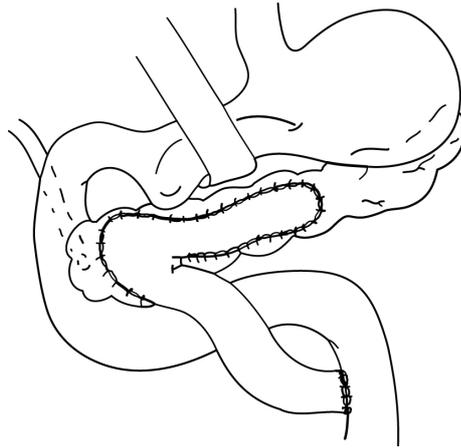


Abbildung 1.5: Operationssitus nach Frey-Operation

Magen mittels Haken aus dem Sichtfeld gehalten. Z.n. Pankreatojejunostomie und Jejunojejunostomie

Eigene Abbildung

1.2.3 Staging

Das zuvor gewonnene Resektionspräparat wird zur histologischen Aufarbeitung an einen erfahrenen Pathologen versandt. Dieser stellt die Tumorentität fest und führt, wie bei jeder anderen Tumorerkrankung auch üblich, ein TMN-Staging und ein Tumor-Grading durch. Beim Pankreaskarzinom wird der Tumor nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system eingeteilt.[69] Die T-Klassifikation beschreibt die Tumorausdehnung, die N-Klassifikation den eventuellen Lymphknotenbefall und die M-Klassifikation den Metastasierungsgrad des Tumors. In Analogie zur Schnellschnittuntersuchung dient die R-Klassifikation zur Verdeutlichung, ob der Tumor in toto entfernt werden konnte.

Tabelle 1.2: TMN-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

Aus: Wittekind, Meyer: TNM – Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage, 2010, Wiley-VCH Verlag, Weinheim [68]

T - Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A.mesenterica
T4	Tumor infiltriert Tuncus coeliacus oder A.mesenterica
N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von zehn oder mehr Lymphknoten)
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Mittels weiterer Kategorien, wie der L-Klassifikation für Invasion der Lymphgefäße, V-Klassifikation für Veneninfiltration und der Pn-Klassifikation für Perineurale Invasion,

kann das Operationspräparat weiter beschrieben werden.

Da bei einer solchen Anzahl an Klassifikationen viele unterschiedliche Kombinationen auftreten können, wurde von der Union internationale contre le cancer (UICC) eine Stadieneinteilung entwickelt, die mehrere Kombinationsmöglichkeiten im TMN-System zusammenfasst und somit eine bessere statistische Auswertbarkeit ermöglicht.

Tabelle 1.3: UICC-Stadiengruppierung des Pankreaskarzinoms

Aus: Wittekind, Meyer: TMN – Klassifikation maligner Tumoren, 7.Auflage, 2010, Wiley-VCH Verlag, Weinheim[68]

UICC-Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.2.4 Postoperative Phase

Postoperatives Vorgehen: Nach der Operation kann die Magensonde entfernt werden, sobald der Patient aus der Narkose erwacht ist. Schluckweises Trinken ist dem Patienten bereits am Operationstag zu gestatten. Am ersten postoperativen Tag kann auch mit dem Kostaufbau begonnen werden. Eingelegte Drainagen können routinemäßig am ersten postoperativen Tag entfernt werden.

Aufgrund der Schwere und Länge des Eingriffes ist der Patient postoperativ auf eine intensivmedizinisch betreute Station zu verlegen. Eine antibiotische Behandlung ist nicht routinemäßig vorgesehen, kann aber im Einzelfall notwendig und vom Operateur angeordnet werden.

Aufgrund der Resektion von Pankreasgewebe kann beim Patienten eine funktionelle exokrine Pankreasinsuffizienz auftreten. Es wird hierbei nur eine zu geringe Menge an Pankreasenzymen in den Gastrointestinaltrakt abgegeben sodass eine funktionelle

Maldigestion entsteht. Symptome einer solchen exokrinen Pankreasinsuffizienz können Meteorismus, Diarrhö, Steatorrhö und Gewichtsverlust sein.[70] Es wurden mehrere Tests entwickelt, um einen Nachweis der Insuffizienz bei diesen unspezifischen Anzeichen zu erbringen. Diese Diagnostika mit geringer Sensibilität und Praktikabilität waren in den meisten Fällen aber nicht für den klinischen Alltag einsetzbar.[71] Der Cholecystokinin-Sekretin-Test [72], der Fluoreszein-Dilaurat-Test [73] und die kinetische Chymotrypsinbestimmung sind in Deutschland nicht mehr erhältlich. Der mixed-triglyceride-Atemtest [74] und die Magnetresonanz-Cholangiographie nach Sekretin-Stimulation [75] sind hinsichtlich ihrer Sensitivität nicht evaluiert. Somit ist die Diagnose „Pankreasinsuffizienz“ klinisch anhand der oben geschilderten Symptome von einem erfahrenen Arzt zu stellen.

Um die funktionelle Pankreasinsuffizienz auszugleichen, werden Pankreasenzympräparate zu den Mahlzeiten gegeben. Die Dosis variiert individuell. Als Anfangsdosis sind 25000 bis 40000 Ph.Eur.E. Lipase pro Hauptmahlzeit sinnvoll.[76]

Einschätzen des Gesundheitsstatus des Patienten: Am ersten intensivmedizinischen postoperativen Tag wird anhand unterschiedlicher Punktesysteme die Schwere der Erkrankung des Patienten eingeschätzt. Dadurch können vorhandene Ressourcen optimal genutzt und bei täglich wiederholter Punktevergabe ein Trend zur Gesundung oder zur Verschlechterung des Patientenstatus erkannt werden. Häufig werden die Scoringssysteme APACHE-II, SAPS-II und SOFA genutzt.

Bei der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE-II) wird folgende Formel benutzt: $APACHE-II\text{-Score} = \textit{Acute Physiology Score} + \textit{Age Points} + \textit{Chronic Health Points}$. Unter *Acute Physiology* werden die Vitaldaten rektale Temperatur, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz oder Oxigenierung, Glasgow-Coma-Scale und die Laborwerte für pH-Wert, Serumnatrium, Serumkalium, Kreatinin, Hämatokrit und Leukozyten zusammengefasst. Im Summanden *Age Points* werden Punkte für das Alter und im Summanden *Chronic Health Points* Punkte für schwerwiegende Vorerkrankungen des Patienten vergeben. Aufaddiert kann im APACHE-II-Score ein Punktwert von 0 bis 71 Punkten erreicht werden. Die Höhe des erreichten Scores korreliert dabei mit dem Risiko im Krankenhaus zu versterben.

Beispielsweise ergibt sich bei null bis vier Punkten eine Todesrate von 4%, wobei diese bis auf 85% bei über 34 Punkten ansteigt.[77]

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II) ist zur einmaligen Erhebung des Gesundheitszustandes am ersten intensivstationären Tag entwickelt worden. [78]Mittlerweile wird er aber auch zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt. Der SAPS-II-Score setzt sich ähnlich wie der oben beschriebene APACHE-II-SCORE aus Punkten für Vitaldaten (Herzfrequenz, Systolischer Blutdruck, Körpertemperatur, Oxygenierung im Falle einer maschinellen Beatmung, Urinausfuhr, Serumharnstoff, Leukozytenzahl, Serumnatrium, -kalium, -bicarbonat und -bilirubin), Punkten für chronische Leiden und Grund zur intensivmedizinischen Aufnahme sowie aus Punkten für das Alter des Patienten zusammen. Die Letalitätsrate auf Intensivstation berechnet sich wie folgt:

$$\begin{aligned} \text{logit} &= 7,7631 + 0,0737 \cdot \text{Score} - \text{Punkte} + \ln(\text{Score} - \text{Punkte} + 1) \\ \text{Letalität} &= \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}} \quad [78] \end{aligned}$$

Ein weiteres Scoringsystem stellt das Sepsis-related Organ Failure Assessment dar. Im SOFA-Score werden zuerst Punkte für die sechs Unterbereiche „*Respiratory System*“, „*Cardiovascular System*“, „*Hepatic System*“, „*Coagulation*“, „*Renal System*“ und „*Neurological System*“ vergeben und diese dann addiert. Bei diesem Punktesystem wird das Augenmerk weniger auf den absolut erzielten Punktwert gelegt, sondern auf die Veränderung dieses Wertes während des Intensivaufenthalts. So ergibt sich beispielsweise eine Letalitätsrate von über 50%, wenn der SOFA-Wert innerhalb der ersten zwei Tage ansteigt.[79]

1.3 Morbidität und Letalität von Operationen am Pankreas

Große retrospektive Studien ermittelten die Häufigkeit mindestens einer postoperativen Komplikation nach Durchführung einer Pankreatoduodenektomie von über 40%. Dabei treten vor allem Magenentleerungsstörungen (19%), Pankreasfisteln (14%) und Wundinfektionen (10%) auf.[80–82]

Magenentleerungsstörung: Die häufig auftretende Magenentleerungsstörung äußert sich durch Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Klinisch zeigt sich ein verzögerter Kostaufbau und ein verlängertes Benötigen einer Nasensonde[70, 83]. Als Ursachen hierfür werden neben einem postoperativen Pylorusspasmus (bei pyloruserhaltender Operation), die fehlende hormonelle Stimulation des Magens (auf Grund der Duodenektomie) oder durch Gefäßresektionen auftretende Ischämien angesehen. 2007 veröffentlichte die International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) eine Definition der postoperativen Magenentleerungsstörung durch eine Einteilung in drei Schweregrade (s. Tabelle 1.4).[84]

Tabelle 1.4: Schweregradeinteilung der postoperativen Magenentleerungsstörung nach ISGPS

modifiziert nach: *Wente M., Bassi C., Dervenis C. et al.* Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142: 761 – 768 [84]

ISGPS = International Study Group of Pancreatic Surgery

Schweregrad	Liegedauer der Magensonde	Wiedereinlage einer Magensonde	Kein vollständiger Kostaufbau	Erbrechen/Völlegefühl	Einsatz von Prokinetika notwendig
A	4-7 Tage	nach 3 Tagen	bis zum 7. Tag	+/-	+/-
B	8-14 Tage	nach 7 Tagen	bis zum 14. Tag	+	+
C	>14 Tage	nach 14 Tagen	bis zum 21. Tag	+	+

Pankreasfistel und Anastomoseninsuffizienz: Pankreasfisteln und Anastomoseninsuffizienzen können unbehandelt zu Abszessen, Blutungen, Peritonitis, Sepsis und somit zum Tode des Patienten führen. Die gebotene Früherkennung dieser Majorkomplikationen stellt für den behandelnden Arzt aufgrund der unspezifischen Klinik eine schwierige Aufgabe dar. Eine Erhöhung des CRP im Blut des Patienten kann einen ersten Hinweis auf das Vorhandensein einer Pankreasfistel geben, wobei die Beurteilung dieses Wertes gerade im postoperativen Management schwierig ist.[85] Trotzdem raten WELSCH ET AL. zu einer routinemäßigen und engmaschigen CRP-Kontrolle nach Pankreasoperationen, um entzündliche Komplikationen frühzeitig detektieren und behandeln zu können. Sollte ein Patient noch am vierten postoperativen Tag einen CRP-Wert von über 140 mg/l aufweisen und kann eine Pneumonie oder eine Wundinfektion ausgeschlossen werden, ist mit Nachdruck nach der Ursache dieser

Laborwerterhöhung zu fahnden. Im Falle einer vermuteten Pankreasfistel bzw. Anastomoseninsuffizienz ist eine Computertomographie indiziert, um eben solche Prozesse auszuschließen.[86]

Häufig wird das Vorhandensein von Pankreasspeichel - und hier vor allem das Vorhandensein des Enzyms Amylase - in der Drainagenflüssigkeit zur Diagnostik herangezogen.[87, 88] Die International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) nutzt ebenfalls die Drainageflüssigkeit zur Definition der Pankreasfistel: Eine Pankreasfistel liegt vor, wenn der Amylasewert der Drainageflüssigkeit den des Serums um das Dreifache übersteigt. [89] Diese Definition soll auch für die hier vorgelegte Arbeit gelten.

Tabelle 1.5: Klassifikation der postoperativen Pankreasfistel nach ISGPF

modifiziert nach *Bassi, C.; Dervenis, Ch.; Butturini, G.:* Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition, *Surgery*, 2005, 138: 8-13 [89]

* spezifische Behandlung = teilweise oder vollständige parenterale Ernährung, Antibiotikagabe, Gabe eines Somatostatinanalogons, minimalinvasive Drainagelage

	Grad A	Grad B	Grad C
Klinischer Zustand	gut	überwiegend gut	kritisch
Spezifische Behandlung notwendig*	nein	ja/nein	ja
Nachweis einer Fistel per Ultraschall oder Computertomografie	neg.	neg./pos.	pos.
Drainagen länger als drei Wochen benötigt	nein	ja	ja
Reoperation	nein	nein	ja
Tod im Zusammenhang mit einer postoperativen Pankreasfistel	nein	nein	nein/ja
Zeichen einer Infektion	nein	ja	ja
Sepsis	nein	nein	ja
Krankenhauswiederaufnahme notwendig	nein	nein/ja	nein/ja

Ist die Diagnose gestellt, gilt es die richtige Therapie abzuwägen. Grad-A-Fisteln können abwartend konservativ behandelt werden. Bei Nahrungskarenz werden die Drainagen bis zum Sistieren der Pankreasfistel belassen. Bei schwerwiegenderen Fisteln

(Grad B und C) sollten evtl. bildgebend nachgewiesene Fisteln und Abszesse radiologisch-interventionell bzw. endoskopisch entlastet werden. In besonders ausgeprägten Fällen kann auch eine Relaparotomie indiziert sein. Einen Überblick über den therapeutischen Algorithmus gibt Abbildung 1.6.

In der Literatur schwanken die Angaben zur Notwendigkeit einer Reoperation zwischen 2% - 8% der Fälle.[91–93] Diese Eingriffe gehen wiederum mit neuen Komplikationen die den Krankenhausaufenthalt deutlich verlängern und einer Letalität von bis zu über 50% einher.[86, 94–96]

Um eine Pankreasfistel zu vermeiden, ist eine gewissenhafte und technisch einwandfreie Pankreasnaht unabdinglich. Zur zusätzlichen postoperativen prophylaktischen Gabe des Somatostatinanalogons Octreotid wird nur noch im Einzelfall bei engem zu anastomosierendem Pankreasgang und äußerst weicher Pankreaskonsistenz geraten.[62, 97, 98] Studien in der kolorektalen Chirurgie konnten zeigen, dass Patienten, bei denen die intraoperative Volumentherapie restriktiv durchgeführt wurde ein geringeres Risiko hatten Wund- und Anastomosenheilungsstörungen zu bekommen. [99–103] Derartige Studien fehlen derzeit jedoch im Rahmen der Pankreaschirurgie.

Blutungen: Eine nicht sehr häufige (3-8%), aber lebensbedrohliche Komplikation der Pankreasoperationen stellt die postoperative Blutung dar. [104, 105] Diese lassen sich nach Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation und Schweregrad einteilen (s. Tabelle 1.6).

Tabelle 1.6: Einteilung der postoperativen Blutung

modifiziert nach *Sülberg D., Chromik A.M., Köster O. et al.* Prävention und Management von postoperativen Komplikationen in der Pankreaschirurgie. Zentralblatt für Chirurgie 2010; 135: 129 – 138 [90]

* Grad B= schwere Blutung innerhalb der ersten 24h oder milde Blutung nach den ersten 24h, Relaparotomie bei schwerer Blutung

CT = Computertomografie, US = Ultraschall, ITS = Intensivstation

	Grad A	Grad B	Grad C
Beginn	<24h	<24h oder >24h*	>24h
Lokalisation	intra-/extraluminal	intra-/extraluminal	intra-/extraluminal
Schweregrad	mild	schwer oder mild *	schwer
klinischer Zustand	gut	selten lebensbedrohlich	schlecht, lebensbedrohlich
diagnostische Konsequenz	Beobachten, Blutbildkontrolle, US, ggf. CT	Beobachten, Blutbildkontrolle, US, CT, Angiografie, Endoskopie	Angiografie, CT, Endoskopie
therapeutische Konsequenz	keine	Bluttransfusion, ITS, Endoskopie, Embolisation, Relaparotomie*	Angiografie, Embolisation, Endoskopie, Relaparotomie, ITS

Bei den frühen postoperativen Blutungen weniger als 24 Stunden nach Operation handelt es sich meist um direkt aus dem Eingriff resultierende Blutungen. Therapie der Wahl ist je nach Schweregrad die Relaparotomie [105, 106] oder eine abwartende Haltung mit Optimierung der Gerinnungsparameter.[105] Die späten postoperativen Blutungen benötigen zur Lokalisation häufig ausgedehntere bildgebende Diagnostik als die frühen Blutungen. Je nachdem, ob es sich um intraluminale oder extraluminale Blutungen handelt, kann versucht werden, die Blutung endoskopisch, angiografisch oder mittels Relaparotomie zu stillen. Eine Übersicht über die typischen postoperativen Blutungslokalisationen ist der Abbildung 1.7 zu entnehmen.

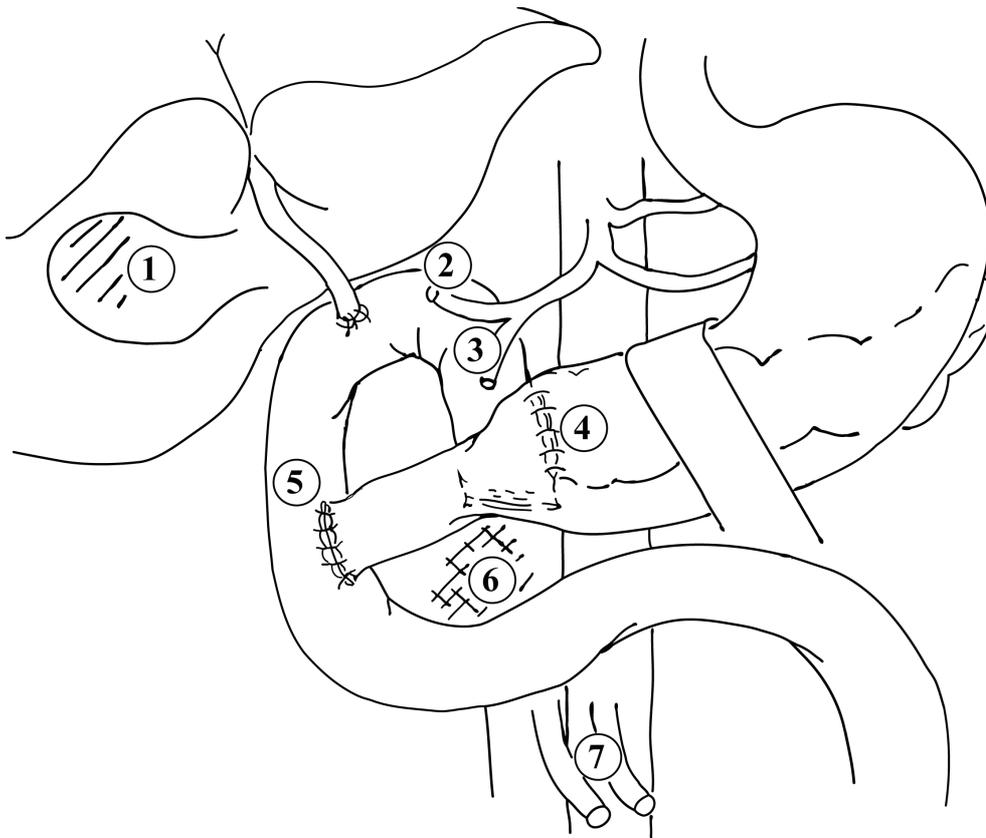


Abbildung 1.7: Typische Blutungslokalisationen nach Pankreasoperation

Operationssitus nach Pylorus-erhaltender Pankreatoduodenektomie mit pankreatojejunaler Anastomose. Magen mittels Haken aus dem Sichtfeld gehalten

- 1: Gallenblasenbett (nach Cholezystektomie)
- 2: Nebengefäße der V. portae und der A. hepatica
- 3: Stumpf der A. gastroduodenalis
- 4: Pankreasabsetzungsrand und -anastomose
- 5: Gastrojejunale Anastomose
- 6: Retroperitoneum
- 7: Nebengefäße der A. und V. mesenterica superior

Nicht eingezeichnet: ggf. Pankreatogastrostomie, Magenabsetzungsrand (bei klassischer Kausch-Whipple-Operation), Milzhilus und A.splenica (bei Pankreaslinksresektion) 23

Eigene Abbildung nach *Wente M., Veit J., Bassi C. et al.* Postopancreatectomy hemorrhage (PPH) - An International Study Group of Pancreas Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007; 142: 20 – 25 [105]

Wundinfektion: Wie bei jedem chirurgischen Eingriff, besteht auch bei Operationen am Pankreas trotz strenger Hygienemaßnahmen und prä- bzw. perioperativer Single-Shot-Antibiotikagabe die Gefahr einer postoperativen Wundinfektion. Dabei handelt es sich meist um eine Infektion mit Bakterien aus der Darmflora des Patienten (v.a. Enterokokkus, Enterobacter und Klebsiella).[107] Aktuelle Studien berichten jedoch vermehrt über postoperative Bakteriämie und Cholangitis nach präoperativer Gallengangsentlastung und raten zur intraoperativen Probengewinnung. Bei Patienten mit vorangegangener Gallengangsentlastung kann so ein Antibiogramm erstellt und die Therapie im Bedarfsfall zielfokussiert eingeleitet werden.[48, 49]

Vergleichbarkeit der Komplikationsraten: Um eine Vergleichbarkeit von Komplikationsraten nach Operationen zu erreichen, veröffentlichte PIERRE-ALAIN CLAVIEN 1992 eine Klassifikation [108], die 2004 von seinem Mitarbeiter DANIEL DINDO überarbeitet wurde [109] und heute als allgemeiner Standard anzusehen ist. Diese Clavien-Dindo-Klassifikation ist für alle allgemeinchirurgischen Eingriffe gültig und klassifiziert postoperative Komplikationen anhand der notwendig werdenden Therapie. Die Einteilung in fünf Schweregrade geht von Grad I „Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf“ bis Grad V „Komplikationen mit Todesfolge“. Einen Überblick verschafft Tabelle 1.7.

Tabelle 1.7: Clavien-Dindo-Klassifikation der postoperativen Komplikationen

Adaptiert aus *Dindo D., Demartines N., Clavien P.* Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213 [109]

ZNS = Zentrales Nervensystem

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention Erlaubte Therapie: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II	Bedarf anderer medikamentöser Therapie mit nicht unter Grad I genannten Medikamenten inklusive Bluttransfusion und parenteraler Ernährung
Grad III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
Grad IIIa	Ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, aber exklusive Transischämischer Attacke), die eine Therapie auf einer Intermediate Care bzw. Intensivstation benötigen
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
Grad IVb	Dysfunktion mehrerer Organe
Grad V	Tod des Patienten
Suffix „d“	Leidet der Patient unter einer körperlichen Einschränkung aufgrund einer Komplikation zum Zeitpunkt der Entlassung, wird das Suffix „d“ dem entsprechenden Komplikationsgrad hinzugefügt. Dies symbolisiert die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung, um die Komplikation vollständig zu evaluieren.

1.3.1 Einfluss der perioperativen Volumentherapie auf die Morbidität und Letalität der Operationen am Pankreas

Bei großen abdominalen Eingriffen stellt die Flüssigkeitsbilanzierung während der Operation eine erhebliche Herausforderung dar. Dies liegt weniger im direkten Blutverlust während der Operation, als vielmehr in der Perspiratio insensibilis (also Flüssigkeitsverlust über die erhöhte Oberfläche) und in den zwischenzellulären „dritten Raum“. Man versucht den Flüssigkeitshaushalt mittels Urinausscheidung, Zentralvenöser Katheter, Gewichtsmonitoring und anderer Methoden perioperativ einzuschätzen und Verlusten entgegenzuwirken. Hierfür ist das Wissen um Vorerkrankungen des Patienten, individuellen Flüssigkeitsbedarf und perioperative

Änderungen des Wasser-Elektrolythaushalts unerlässlich. Für den Anästhesisten besteht ein schmaler Grad zwischen Hypovolämie und Überwässerung.

Vor einer Auswertung der nachstehend aufbereiteten Datenbasis, ist es zunächst erforderlich, die verwendeten Begriffe „Standardisierte Volumengabe“ und „Restriktive Volumengabe“ zu definieren.

In dieser Arbeit soll sich an die Definition des Lehrbuchs „Millers Anesthesia“ [110] gehalten werden, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erreichen. Demnach berechnet sich die standardisierte perioperative Flüssigkeitstherapie wie folgt: Bei gleichzeitiger periduraler Anästhesie erhält der Patient 10ml/kg, um der sich einstellenden Vasodilatation entgegenzuwirken, ohne peridurale Anästhesie 5-7ml/kg.

Um das Flüssigkeitsdefizit der präoperativen Nüchternheitsphase auszugleichen, wird für diese Zeit Körpergewicht plus 40 kg/ml/h Flüssigkeit veranschlagt. Der laufende Flüssigkeitsverlust wird mit Körpergewicht plus 40 ml/h berechnet.

Für den Verlust in den „dritten Raum“ kommen nochmals Körpergewicht mal 4-6ml/h hinzu. Der absolute Blutverlust wird mit der dreifachen Menge an isotonen Kristalloiden ersetzt. Abbildung 1.8 zeigt eine beispielhafte Rechnung für einen 80kg schweren Patienten. Als restriktive Therapie wird jede Flüssigkeitszufuhr bis 90% der standardisierten Menge angesehen. BOLAND ET AL. übernahmen diese Definition.

Für kleinere chirurgische Eingriffe [111] und auch größere Operationen [99–103] konnte gezeigt werden, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement sich positiv auf das postoperative Outcome auswirkt, während Andere einen solchen Zusammenhang verneinen [112].

Grundstock bei zus. periduraler Anästhesie:	Körpergewicht [kg] x 10ml/kg → 80kg x 10ml/kg = 800ml	800 ml
Ausgleich des aus der Nüchternphase entstandenen Defizits:	(Körpergewicht [kg] + 40kg) x 1ml/kg/h x gefastete Zeit [h] → (80kg + 40kg) x 1ml/kg/h x 8h = 960ml	960ml
Ausgleich des laufenden Flüssigkeitsverlusts:	(Körpergewicht [kg] + 40kg) x 1ml/kg/h x OP-Dauer [h] → (80kg + 40kg) x 1ml/kg/h x 6h = 720ml	720ml
Ausgleich des Verlusts in den „dritten Raum“:	Körpergewicht [kg] x 4-6ml/kg/h → 80kg x ~5ml/kg/h = 400ml	400ml
Ausgleich des absoluten Blutverlusts:	Blutverlust [ml] x 3 → 500ml x 3 = 1500ml	1500ml
Standardisierte perioperative Volumengabe:		<hr/> 4380ml

Abbildung 1.8: Beispielrechnung Standardisierte perioperative Volumengabe

Nach: Miller RD, Eriksson LI, Hrsg. Miller's anesthesia. 7. Aufl. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010 [110]

2003 veröffentlichten BRANDSTRUP ET AL.[99] eine randomisierte, einfach-verblindete Studie, in der die Patienten, bei denen eine kolorektale Resektion durchgeführt werden sollte, entweder dem Studienarm „Restriktives perioperatives Flüssigkeitsregime“ oder „Standardmäßiges perioperatives Flüssigkeitsregime“ zugewiesen wurden. Unter standardmäßigem Flüssigkeitsregime erhielten die Patienten 500ml kolloidale Flüssigkeit vor Beginn der Operation. Perioperativ wurden in der ersten Stunde 7ml/kg/h, in der zweiten 5ml/kg/h und in den darauffolgenden Stunden 3ml/kg/h isotone Flüssigkeit infundiert. Blutverluste wurden mit dem zwei bis dreifachen Volumen an kolloidaler Flüssigkeit ersetzt. Im Studienarm des restriktiven Flüssigkeitsregimes erfolgte weder ein *preload*, noch wurden Verluste in den dritten Raum ersetzt. Den Blutverlust ersetzte man durch ein äquivalentes Volumen an kolloidaler Flüssigkeit. BRANDSTRUP ET AL. konnten zeigen, dass die Patientenzahl, die postoperativ Komplikationen entwickelte, in der restriktiv behandelten Gruppe signifikant geringer war, als in der Kontrollgruppe ($p = 0,013$). Die Number Needed to Treat (NNT) um schwerwiegende Komplikationen (z.B. Anastomoseninsuffizienz) zu verhindern, lag bei sieben Patienten. Ob sich die Gruppen in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts unterschieden, wurde nicht untersucht.

Ebenfalls mittels prospektiver randomisierter Studie untersuchten MCARDLE ET AL. 2009 den Effekt des restriktiven perioperativen Flüssigkeitsmanagements auf das Outcome des Patienten. Bei den durchgeführten Eingriffen handelte es sich zwar um elektive, offene Operationen an infrarenalen Bauchortenaneurysmata, die Ergebnisse lassen sich aber gut für andere große Operationen im Bauchraum adaptieren. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein präoperatives *preload* von 10ml/kg isotone Flüssigkeit und perioperativ 12ml/kg/h isotone kristalloide Flüssigkeit. In der Gruppe der restriktiv behandelten Patienten wurde kein *preload* gegeben und perioperativ der Flüssigkeitsverlust mit 4ml/kg/h ausgeglichen. Auch in dieser Studie kam man zu dem Ergebnis, dass in der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Flüssigkeitszufuhr weniger postoperative Komplikationen auftraten als in der Kontrollgruppe ($p < 0,024$). Auch zeigte sich ein geringerer SOFA-Score am ersten postoperativen Tag, wobei der Gruppenunterschied hier statistisch nicht signifikant war. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts gestaltete sich in der Gruppe des restriktiven

Flüssigkeitsmanagements als signifikant kürzer ($p < 0,01$).

Mit einem ähnlichen Studiendesign und wieder mit Patienten der Kolorektalchirurgie führten ABRAHAM-NORDLING ET AL. 2011 ebenfalls eine Studie zur restriktiven Volumentherapie durch, wobei hier auch Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Operation laparoskopisch durchgeführt wurde [113]. Die Volumenangaben erfolgten in dieser Studie in absoluten Zahlen. In der Gruppe der restriktiven Flüssigkeitsgabe erhielten die Patienten im Median 3050ml perioperative Flüssigkeit, während die standardisierte Therapie im Median 5775ml Flüssigkeit vorsah. Man stellte keinen Unterschied in der Krankenhausverweildauer fest, während die allgemeine Komplikationsrate beim restriktiven Flüssigkeitsmanagement signifikant niedriger ausfiel ($p = 0,027$). Es war jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit einer Anastomoseninsuffizienz feststellbar.

Anhand der dargestellten Beispielstudien wird deutlich, dass das Thema „Restriktive perioperative Flüssigkeitstherapie“ kontrovers diskutiert wird. Die Arbeitsgruppen um RAHBARI ET AL. (2009, vier Studien) [114] und BOLAND ET AL.(2013, sieben Studien) [115] nahmen dies zum Anlass, aufeinander aufbauend Metaanalysen durchzuführen, die jedoch teilweise die gleichen Studien mit einschlossen.

Beide Analysen schlossen nur Studien ein, bei denen die Mehrheit der Patienten einer kolorektalen Resektion unterzogen wurde. RAHBARI ET AL. definierten die standardisierte perioperative Flüssigkeitstherapie in einer Zusammensetzung mehrerer Berechnungsschritte, die sie dem amerikanischen Lehrbuch „Millers Anesthesia“ [110] entnahmen (s.o.). Als Restriktive Therapie bezeichnete man jede Flüssigkeitszufuhr bis 90% der standardisierten Menge. BOLAND ET AL. übernahmen diese Definition.

RAHBARI ET AL. kamen zu dem Ergebnis, dass in der Gruppe der restriktiv behandelten Patienten signifikant weniger postoperative Komplikationen auftraten, als in der Gruppe mit standardmäßigem Volumenregime ($p = 0,005$), wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Raten der Anastomoseninsuffizienz gab. Auch bestand keinerlei Hinweis, dass sich die Gruppen im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer unterschieden.

BOLAND ET AL. hingegen resümierten, dass in der Gruppe der restriktiven Flüssigkeitstherapie die postoperative Komplikationsrate nicht niedriger sei als in der

standardmäßig therapierten Gruppe ($p = 0,101$). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Verweildauer der Patienten gefunden werden ($p = 0,29$).

1.3.2 Einfluss der Anastomosentechniken auf die Morbidität und Letalität der Operationen am Pankreas

Die Nomenklatur der Anastomosen ist in der Literatur leider nicht einheitlich. Einige Autoren unterscheiden zwischen der Pankreatikostomie, bei der der Pankreasgang anastomosiert wird, von der Pankreatostomie, bei der es sich um eine Parenchymanastomose handelt.[116] Meist wird diese Differenzierung jedoch übergangen und jegliche Pankreasanastomose unter dem Begriff Pankreatostomie subsumiert. Auch in dieser Arbeit soll nur die Pankreatostomie als Gesamtbegriff für die Passagewiederherstellung genutzt werden, ohne auf eventuelle operationstechnische Unterschiede (End-zu-End-Anastomose, End-zu-Seit-Anastomose, etc.) einzugehen, um den Zerfall in nicht aussagekräftige Untergruppen in der Statistik zu verhindern.

Wie bereits dargestellt, steht der Operateur bei der partiellen Pankreatoduodenektomie vor der Wahl, den Pankreasstumpf mit dem Magen oder dem Jejunum zu verbinden. Die Vor- und Nachteile der jeweiligen Methode werden dabei immer wieder diskutiert.[57] Seit Ende der neunziger Jahre wurden immer mehr Studien veröffentlicht, deren Autoren die Pankreatogastrostomie der Pankreatojejunostomie in Hinblick auf Komplikationsraten als die überlegene Operationsmethode ansahen. [117–119]

Als Vorteile der mehr präferierten Pankreatogastrostomie nennt man dabei die enge anatomische Beziehung der Magenhinterwand zum Pankreas und die damit verbundene spannungsfreie Vernähung, sowie die erst anastomosenfern ablaufende Pankreasenzymaktivierung. Bei der Pankreatogastrostomie kann ein anastomosennaher Blindsack vermieden werden. „*Kinking*“ - also eine durch Abknickung hervorgerufene Passagestörungen tritt nicht auf. Aus der natürlicherweise gegebenen guten Blutversorgung des Anastomosengebiets folgt ein geringeres Ischämierisiko, wobei in eben dieser hervorragenden Durchblutung andererseits auch der Nachteil der häufiger beobachteten postoperativen Blutungen begründet liegt. Einen weiteren Nachteil stellt die nicht selten beobachtete postoperative Überwucherung des

Pankreasausführungsgang mit Magenmukosa dar.

Eine definitive evidenzbasierte Empfehlung, wann welche Anastomosentechnik durchgeführt werden soll fehlt bislang.

Die Aktualität dieser Fragestellung wird anhand der vielen Studien, die in den vergangenen zwanzig Jahren zu diesem Thema verfasst wurden deutlich. Seit 1995 wurden neun anerkannte randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, deren Eckdaten in der Tabelle 1.8 zu finden sind.

Tabelle 1.8: Übersicht vorangegangener vergleichender Studien Pankreatogastrostomie versus Pankreatojejunostomie

PG = Pankreatogastrostomie; PJ = Pankreatojejunostomie

* Pankreasfistel nach studieneigener Definition (nicht ISGPF-Definition)

	Untersuchte Operationen (n) PG / PJ	Auftreten von Pankreasfisteln PG/PJ	Überlegenheit PG versus PJ	Krankenhaus- aufenthalt [d] PG / PJ
Yeo (1995) [120]	73 / 72	12% / 11%*	gleichwertig	17,1 / 17,7
Bassi (2005) [121]	69 / 82	13% / 16%*	gleichwertig	14,2 / 15,4
Duffas (2005) [122]	81 / 68	16% / 20%	gleichwertig	20 / 21
Fernandez-Cruz (2008) [118]	53 / 55	4% / 18%	PG > PJ	12 / 16
Wellner (2012) [123]	59 / 57	13% / 16%	gleichwertig	15 / 17
Topal (2013) [119]	162 / 167	20,4% / 31,1%	PG > PJ	19 / 18
Figueras (2013) [117]	65 / 58	15,4% / 34,5%	PG > PJ	12 / 15,5
El Nakeep (2014) [124]	45 / 45	?	gleichwertig	?
Keck (2015) [125] (RECOPANC)	171 / 149	20% / 22%	gleichwertig	15 / 16

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass sich ein Großteil der bisherigen Studien für eine Gleichwertigkeit der PG und der PJ ausspricht. Ein Drittel der Autoren kommt aufgrund der von ihnen erhobenen Daten jedoch zu dem Ergebnis, dass die PG wegen der geringeren Komplikationsraten der PJ vorzuziehen ist. So berichten FERNANDEZ-CRUZ ET AL. von einer geringeren Anastomoseninsuffizienzrate, während FIGUERAS ET AL. weniger schwerwiegende und allgemein geringere Komplikationsraten bei der Pankreatogastrostomie beschreiben. Diese beiden Studien behalten sich jedoch vor,

keine ausschließliche Durchführung der PG zu propagieren. TOPAL ET AL. gehen hingegen diesen Schritt und empfehlen in ihrer Studie das ausschließliche Anlegen von Pankreatogastrostomien, ohne Rücksicht auf die individuelle Beschaffenheit des Pankreas.

Die neueste Multicenterstudie RECOPANC [125], an der auch das Universitätsklinikum Gießen teilnahm, kam zu dem Ergebnis, dass die Pankreatogastrostomie keine geringere Komplikationsrate hat als die Pankreatojejunostomie.

1.4 Fragestellung

Die vorherigen Schilderung rund um die Operation des Pankreas haben gezeigt, dass es sich bei diesen Prozeduren um aufwendige und für den Patienten schwerwiegende Eingriffe handelt. Vor allem im Hinblick auf die in der Literatur beschriebenen, vergleichsweise hohen Komplikationsraten muss weiterhin Verbesserungsmöglichkeiten in allen Richtungen nachgegangen werden.

Somit war es Ziel der hier vorgelegten Arbeit, die Operationen des Pankreas am Universitätsklinikum Gießen hinsichtlich der Ergebnisqualität zu analysieren. Neben einer Darstellung des allgemeinen Patientenkollektivs sollten Letalität und Komplikationsraten analysiert werden.

Des weiteren sollte folgenden Fragen nachgegangen werden:

- Wirkt sich eine restriktive perioperative Volumentherapie positiv oder negativ auf das Outcome nach Operationen des Pankreas aus?

- Sind die Pankreatogastrostomie und die Pankreatojejunostomie als gleichwertige Anastomosentechniken hinsichtlich der Komplikationsraten anzusehen?

2. Methodik

2.1 Datenerfassung

Nach Vorstellung der Vorgehensweise und Zielsetzungen erhielt diese Arbeit die Zustimmung der Ethik-Kommission der Justus-Liebig-Universität am 25.06.2015 unter dem Aktenzeichen 92/15. Das Studiendesign wurde als retrospektive Datenbankanalyse angelegt und mit Hilfe der EDV-Datenbank des Universitätsklinikums Gießen ein Patientenpool generiert. Auswahlkriterium hierfür stellte die Codierung im Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5.52 – Operationen am Pankreas – dar. Im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 wurde bei 323 Patienten dieser Leistungsnachweis verschlüsselt.

Bei dieser Patientengruppe sind alle Patienten mit einer laufenden Nummer versehen und anonymisiert worden. Soweit vorhanden, wurden alle Daten mittels archivierter Patientenakten, Klinischem Arbeitsplatzsystem (an der Universitätsklinik Gießen „KAOS“) und Intensivmedizinischem Informationssystem („KIS-Data“) gesammelt. Fehlende Daten wurden als solche markiert. Die Berücksichtigung dieser fehlenden Daten findet sich bei den jeweiligen Auswertungen.

Eine Übersicht der genehmigten erhobenen Daten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 2.1: Übersicht über die Datengewinnung

Hausarzt	Leukozyten (1/ μ l)	Temperatur rektal ($^{\circ}$ C)	Prä- / Postoperativ gegebene Antibiotika
Onkologe	Hämoglobin (g/l)	Systolischer / Diastolischer Blutdruck (mmHg)	Durchführung einer Neoadjuvanten Chemo-/Radiotherapie
Geschlecht	INR	Mittlerer Arterieller Druck (mmHg)	Durchführung einer PTCD / Einlage eines ERCP-Stents
Geburtsdatum	Quick-Wert	Herzfrequenz (1/min)	Bilirubin im Serum vor / nach Gallendrainage
Größe	pH-Wert	Atemfrequenz (1/min)	Ultraschalldiagnostik
Gewicht	Standardbicarbonat (mmol/l)	Glascow-Coma-Scale	Endoultraschalldiagnostik
BMI	Baseexcess (mmol/l)	Urinausscheidung (ml/d)	Feinnadelbiopsie ERCP-Diagnostik
Familiäre Häufung	Nüchtern-Blutzucker (mg/dl)	FiO ₂ (%)	CT-Diagnostik
Dauer des Krankenhausaufenthalts (d)	Laktat (mmol/l)	Horowitz-Index	MRT-Diagnostik
Einweisungsdiagnose	Natrium (mmol/l)	Arterieller pO ₂	PET-CT-Diagnostik
Aufnahmediagnose	Kalium (mmol/l)	Arterieller pCO ₂	Prä- / Postoperative TMN-Klassifikation
Dokumentierter Gewichtsverlust (kg)	Kreatinin (mg/dl)	AaDO ₂ (berechnet)	Tumorklassifikation nach präoperativer Diagnostik / intraoperativ
Vorerkrankungen	Harnstoff (mg/dl)	Dopamingabe (μ g/kg/min)	Tumor-Grading postoperativ
Suchtanamnese	GLDH (U/l)	Arterenol (μ g/kg/min)	Tumorentität postoperativ
OP-Datum	GGT (U/l)	Liegedauer auf Intensivstation (d)	Auftreten eines Rezidivs
Operateur	Cholinesterase (U/l)	Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung	Wundverschluss
Operationslänge Schnitt-Naht (min)	Alkalische Phosphatase (U/l)	Katecholamingabe (ml), innerhalb der ersten 24h	Auftreten einer Pankreasfistel (nach ISGPF)
Überleben der Operation	Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	Erythrozytenkonzentratgabe (ml) innerhalb der ersten 24h	Amylase im Blut bei Laschenbestimmung / Amylase im Laschensekret
Operationsdringlichkeit	Direktes Bilirubin (mg/dl)	Volumengabe (ml) innerhalb der ersten 24h	Lipase im Blut bei Laschenbestimmung / Lipase im Laschensekret
Perioperativer Blutverlust (ml)	Lipase (U/l)	Liegedauer der Drainagen	CT-gesteuerte Punktion
Perioperative Volumengabe (ml)	Amylase (U/l)	Förderungsmenge der Drainagen (ml), innerhalb der ersten 24h	Auftreten einer Gallenfistel
Perioperative Erythrozytenkonzentratgabe (ml)	CRP (mg/l)	Förderungsmenge der Drainagen insgesamt (ml)	Bilirubin im Blut bei Laschenbestimmung / Bilirubin im Laschensekret
Perioperative Fresh-Frozen-Plasma-Gabe (ml)	CA19-9 (U/ml), präoperativ	Substitutionsnotwendigkeit von Pankreasenzymen	Auftreten einer Peritonitis
Operationstechnik und Anastomosenart	CEA (ng/ml), präoperativ	APACHE-II-Score, 1./3. postoperativer Tag	Auftreten / Ort einer Anastomoseninsuffizienz
Gefäßresektion / Gefäßersatz	CA72-4 (U/ml), präoperativ	SOFA-Score, 1./3. postoperativer Tag	Auftreten / Ort postoperativer Blutungen
Tastbefund des Tumors	Procalcitonin (ng/ml), 1./3. postoperativer Tag	SAPS-Score 1./3. postoperativer Tag	Auftreten postoperativer Magenentleerungsstörungen
Besonderheiten in der OP	Blutgruppe AB0-/ Rhesus-System		Auftreten einer postoperativen Hypokaliämie
Todeszeitpunkt	Todesursache		Neuentwicklung eines postoperativen Diabetes mellitus

2.2 Patientenkollektiv – Ein-/Ausschlusskriterien

Im Untersuchungszeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013 wurden am Universitätsklinikum Gießen an 323 Patienten Pankreasteilresektionen durchgeführt.

Im Vorhinein sind die Patienten mit den laufenden Nummern 198, 199, 233 und 262 von jeglichen Auswertungen

ausgeschlossen worden, da sich bei diesen außer der pankreasspezifischen OPS-Codierung keinerlei Hinweise auf Erkrankungen oder Operationen am Pankreas finden ließen und deshalb von einer Fehlverschlüsselung ausgegangen werden muss.

Des Weiteren mussten die Patienten mit den laufenden Nummern 105, 117, 118, 160 und 181 ausgeschlossen werden, da es sich bei diesen um Patienten handelte, die im Rahmen eines Polytraumas eine Pankreasverletzung erlitten und sie damit unfallbedingt operiert werden mussten. Der Patient mit der laufenden Nummer 173 blieb ebenfalls bei der Datenanalyse

unberücksichtigt, weil es sich um eine Verletzung des Pankreas mit einem Messer bei Suizidversuch handelte.

Damit reduzierte sich das Patientenkollektiv für diese Arbeit auf 313 Patienten.

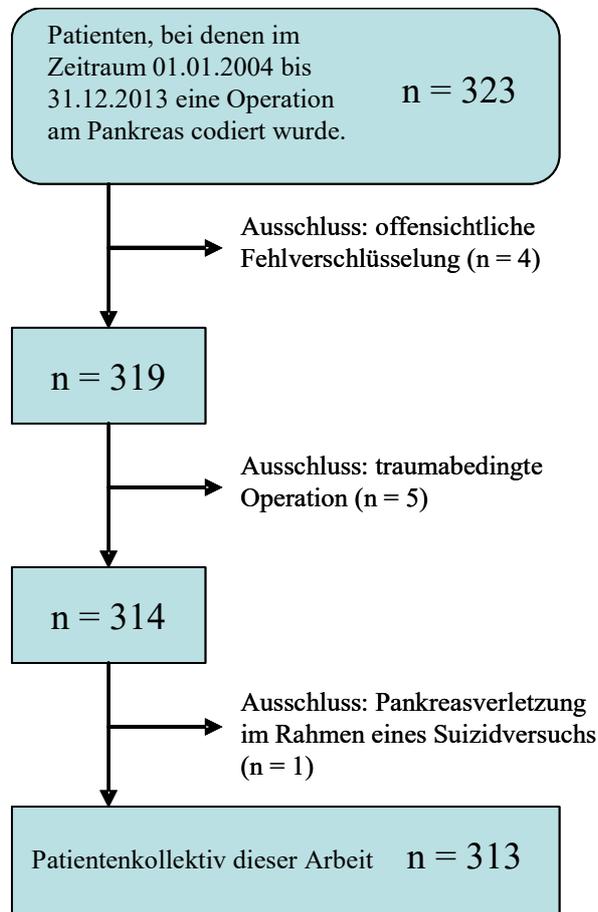


Abbildung 2.1: Ausschluss aus dem Patientenkollektiv

2.3 Methodik der statistischen Auswertung

Zur statistischen Datenauswertung wurde das Programm „SPSS Statistics“ Version 17.0.0 der Firma SPSS Inc. benutzt.

Am Anfang jeder statistischen Auswertung steht die Bildung der Nullhypothese und der Alternativhypothese und die Festlegung einer Irrtumswahrscheinlichkeit mit der die Nullhypothese beibehalten oder verworfen werden soll. In dieser Arbeit wird ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angenommen.

Auf die Hypothesengenerierung folgt die Feststellung des Skalenniveaus der involvierten Variablen und die Überprüfung der Variablen auf Normalverteilung. Bei normalverteilten, mindestens intervallskalierten Variablen können parametrische Tests, bei nicht-normalverteilten bzw. nominal oder ordinal skalierten Variablen müssen nicht-parametrische Tests für das Prüfverfahren der Hypothesen angewandt werden.

In dieser Arbeit wird die Normalverteilung einer Variablen – je nach erfüllten Voraussetzungen – entweder mittels Shapiro-Wilk-Test [126] oder mittels χ^2 -Test [127] geprüft. Der Shapiro-Wilk-Test ist geeignet, um signifikante Abweichungen von einer Normalverteilung zu detektieren, ohne dabei eine Aussage über rechts- oder linksschiefe oder endlastige Verteilung zu treffen. Voraussetzungen für diese Testmethode sind eine unabhängige Stichprobe, ein Stichprobenumfang von $3 \leq n \leq 5000$, und ein metrisches Skalenniveau. Der χ^2 -Verteilungstest ist für beliebig skalierte Variablen geeignet. Mit Hilfe dieses Tests kann auf eine gezielte Verteilung (z.B. Normalverteilung oder unsymmetrische Verteilung) geprüft werden.

Handelt es sich nach genannten Tests um eine Normalverteilung, werden zum Vergleich zweier Stichproben der t-Test [128] und mehrerer Stichproben die Varianzanalyse [129] (engl. *analysis of variances* ANOVA) durchgeführt. Bei Linearität wird der Zusammenhang mittels Pearsons Korrelationskoeffizient [130] ermittelt.

Ergeben die Verteilungstests keine Normalverteilung müssen andere – nicht-parametrische - statistische Verfahren angewandt werden. Für den Zwei-Stichproben-Vergleich eignet sich hier der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test.[131] Als nicht-parametrische Zusammenhangstests werden, je nach Stichprobengröße und Skalenniveau, der χ^2 -Unabhängigkeitstest [127] oder der Spearmans

Rangkorrelationseffizient [132] genutzt. Sind die zu untersuchenden Variablen nicht mindestens ordinalskaliert und treten bestimmte Fälle mit sehr kleinen Häufigkeiten (<5) auf, wird auf den Exakten-Fisher-Test [133] ausgewichen.

Um den Einfluss einer oder mehrerer Variablen auf eine dichotome Variable zu untersuchen, wird die logistische Regression [134] genutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Statistischer Überblick über die allgemeine Datenlage

Um sich einen Überblick über die erhobenen Daten verschaffen zu können, ist es sachlich geboten, das Patientenkollektiv in die zwei Gruppen „Maligne Erkrankung“ und „Nicht-maligne Erkrankung“ zu unterteilen. Hierfür eignet sich die vom Pathologen gestellte Diagnose. Danach litten 68,4% der Patienten an einer malignen Erkrankung und 30,7% an einer nicht-malignen Erkrankung. Die verbleibenden 0,9% fallen auf drei Patienten, für die kein Pathologiebericht dokumentiert ist.

Einen Überblick über Geschlechts- und Altersverteilung und Vorerkrankungen gibt Tabelle 3.1, über Operationsmethoden, Komplikationen und Verweildauer im Krankenhaus bzw. Intensivstation Tabelle 3.2.

Tabelle 3.1: Statistischer Überblick: Geschlechts- und Altersverteilungen, Vorerkrankungen, ASA-Klassifikation

* Bei drei Patienten fand sich kein Pathologiebericht (0,9%)

** 44 Pat. mit maligner Erkrankung wiesen einen prähospitalen Gewichtsverlust auf (9,66kg +/- 7,2); in der Gruppe der nicht-malignen Erkrankungen fanden sich 16 Pat. (10,3kg +/- 5,8)

*** Bei sechs Patienten fand sich keine ASA-Klassifikation

	Maligne Erkrankungen Σ=214 (68,4%)	Nicht-maligne Erkrankungen Σ=96 (30,7%)*
Männlich	129 (60,3%)	65 (67,7%)
- Alter [Jahre] (Median)	29 - 85 (68)	31 - 82 (55)
Weiblich	85 (39,7%)	31 (32,3%)
- Alter [Jahre] (Median)	15 - 84 (68)	24 - 81 (66)
BMI [kg/m ²]** (Median)	13,9 - 37,7 (25,4)	14,8 - 41,5 (24,5)
Vorerkrankungen		
Arterielle Hypertonie	103 (48%)	42 (43,8%)
Diabetes Mellitus	49 (22,9%)	26 (28%)
Cholestase	47 (22%)	7 (7,3%)
vordiagnostizierte, nicht im Pankreas lokalisierte Tumorerkrankung	40 (18,7%)	15 (15,6%)
Koronare Herzkrankheit	26 (12,2%)	(12,5%)
Gallensteine	23 (10,8%)	19 (19,8%)
Hyperlipidämie	21 (9,8%)	8 (8,3%)
Chronische Pankreatitis	20 (9,3%)	44 (45,8%)
Cholangitis	20 (9,3%)	8 (8,3%)
Herzinsuffizienz	19 (9%)	5 (5,2%)
Periphere Arterielle Verschlusskrankheit	15 (7%)	4 (4,2%)
ASA-Klassifikation***		
ASA I	9 (4,2%)	4 (4,2%)
ASA II	111 (51,9%)	51 (53,1%)
ASA III	89 (41,6%)	38 (39,6%)
ASA IV	2 (0,9%)	0

Tabelle 3.2: Statistischer Überblick: Durchgeführte Operationen, Komplikationen, Verweildauer

* Bei drei Patienten fand sich kein Pathologiebericht (0,9%)

** Bei zwei Patienten ließ sich keine Clavien-Dindo-Klassifikation erstellen

	Maligne Erkrankungen Σ=214 (68,4%)	Nicht-maligne Erkrankungen Σ=96 (30,7%)*
Operation		
modifizierte Whipple-OP (nach Traverso und Longmire)	150 (70,1%)	61 (63,5%)
Pankreaslinksresektion	29 (13,6%)	18 (18,8%)
klassische Whipple-OP	22 (10,3%)	2 (2,1%)
Frey-Operation	0	11 (11,5%)
andere/individuell angepasste Operationsmethode	13 (6,1%)	4 (4,2%)
Komplikationen		
Clavien-Dindo-Klassifikation**		
0	83 (38,8%)	48 (50%)
I	67 (31,3%)	25 (26,0%)
II	26 (12,1%)	9 (9,4%)
III	7 (3,3%)	1 (1,0%)
IV	8 (3,7%)	3 (3,1%)
V	22 (10,3%)	9 (9,4%)
Anastomosennahtinsuffizienz	28 (13,1%)	8 (8,3%)
Magenentleerungsstörung	25 (11,7%)	9 (9,4%)
Pankreasfistel	54 (25,2%)	28 (29,2%)
Postoperative Blutungen	23 (10,7%)	9 (9,4%)
Lungenembolie	7 (3,3%)	1 (1,0%)
Pneumonie	12 (5,6%)	1 (1,0%)
Kardiale Komplikationen	12 (5,6%)	6 (6,3%)
Peritonitis	8 (3,7%)	3 (3,1%)
Infektionen	35 (16,4%)	11 (11,5%)
- davon multiresistente Erreger	3 (1,4%)	2 (2,1%)
Akutes Nierenversagen	4 (1,9%)	2 (2,1%)
Verweildauer		
Krankenhausaufenthalt [d] (Median)	21 (5-139)	17 (7-147)
Aufenthalt auf Intensivstation [d] (Median)	0-33 (2)	1 (0-21)
Krankenhaus lebend verlassen	192 (89,7%)	87 (91%)

Table 3.3: Ergebnisqualität der Pankreatoduodenektomien, Pankreaslinksresektionen und Frey-Operationen

T.-L.-mod. = modifizierte Operation nach Traverso und Longmire

	(T.-L.-mod.) Pankreatoduodenektomie (n=235)	Pankreaslinksresektion (n= 47)	Frey-Operation (n=11)
Geschlecht (m/w)	147/88	29/18	8/3
Alter [Jahren] (Median)	15 - 85 (67)	24 - 85 (66)	31 - 62 (49)
BMI [kg/m ²] (Median)	13,9 - 41,5 (25,2)	17 - 38 (24,6)	14,8 - 29,8
Maligne / Benigne Erkrankungen	170/63	29/17	0/11
<u>Clavien-Dindo- Klassifikation:</u>			
0	94	22	6
I	70	16	4
II-V	69	9	1
Krankenhausaufenthalt [d] (Median)	4 - 107 (20)	7 - 147 (16)	8 - 30 (17)
Aufenthalt auf Intensivstation	0 - 86 (2)	0 - 8 (1)	1 - 3 (1)
Krankenhaus lebend verlassen	208 (88,5%)	45 (95,7%)	11 (100%)

In der Gruppe „Maligne Erkrankung“ wurde in 87,4% der Fälle (187 Pat.) ein Adenokarzinom diagnostiziert. Bei weiteren 2,3% (5 Pat.) handelte es sich um eine Metastase eines nicht im Pankreas lokalisierten Primarius. Jeweils 1,9% (4 Pat.) fallen auf die Diagnosen Liposarkom und Siegelringzellkarzinom. Desweiteren gehören folgende Diagnosen zur Gruppe „Maligne Erkrankung“: Gastrointestinaler Stromatumor (GIST), Gallenblasenkarzinom, Azinuszellkarzinom, B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, Magenkarzinom, Rundzelltumor, Frantz-Tumor, Plattenepithelkarzinom und Riesenzelltumor. Die Tabellen 3.4 bis 3.6 geben die Häufigkeiten der Tumorlokalisation, der diagnostizierten T-Stadien und der Gewebedifferenzierung (Grading) wieder.

Tabelle 3.4: Tumorlokalisation in der Gruppe „Maligne Erkrankung“

(Die Gruppe „Außerhalb des Pankreas“ ließ sich wie folgt unterdifferenzieren: 10,4% Magen, 5,6% Ductus choledochus, 1,9% Gallenblase, 1,4% Retroperitonealraum, 0,9% Duodenum und 3,3% sonstige oder nicht genauer dokumentierte Lokalisationen.)

	Pankreas-kopf	Pankreas-körper	Pankreas-schwanz	Papillenregion	Außerhalb des Pankreas
Tumorlokalisation	54,9%	1,4%	4,2%	16%	23,5%

Tabelle 3.5: Verteilung der T-Stadien (nach TNM-Klassifikation) in der Gruppe „Maligne Erkrankungen“

	Tis	T1	T2	T3	T4
TNM-Klassifikation	2	15 (7,5%)	36 (17,9%)	114 (56,7%)	34 (16,9)

Tabelle 3.6: Verteilung der Gewebedifferenzierungen in der Gruppe „Maligne Erkrankungen“

(G1 = gut differenziertes bösartiges Gewebe; G2 = mäßig differenziertes bösartiges Gewebe; G3 = schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe; G4 = nicht differenziertes bösartiges Gewebe)

	G1	G1-2	G1-3	G2	G2-3	G3	G4
Gewebedifferenzierung	1,6%	2,7%	1,1%	40,4%	12,2%	41%	1,6%

Bei durchschnittlich 17 mitresezierten Lymphknoten ($\sigma = 9$) fand sich bei 68,7% der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung.

Ein mikroskopisches Residuum (R1) konnte durch den Pathologen in der endgültigen Befundung bei 39 Patienten festgestellt werden (22,9%).

In der Stadieneinteilung nach UICC liegt mit Abstand am häufigsten ein Stadium IIB mit 47,7% der Fälle vor. Die Verteilung über die übrigen Stadien sieht wie folgt aus: Stadium 0 1%, Stadium IA 4,2%, Stadium IB 7,9%, Stadium IIA 13,1%, Stadium III 13,6% und Stadium IV 7,5%. In 4,7% der Fälle ließ sich kein UICC-Stadium aus dem Pathologiebefund ableiten.

In der Gruppe „Nicht-maligne Erkrankung“ enthält der Pathologiebericht bei 66,7% der Betroffenen (64 Pat.) die Diagnose „Kein Tumor“. 22,9% entfallen auf die Diagnose Chronische Pankreatitis. Jeweils 8,3% der Fälle (8 Pat.) verteilen sich auf Adenom, Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) oder die nicht näher klassifizierte Pankreatitis. Die Diagnose Endokriner Tumor erhielten 7,3% (7 Pat.) und die des Zystadenoms 6,3% (6 Pat.) der Patienten. Die verbleibenden 15,7% fallen auf Glukagonom, Nekrotisierende Pankreatitis, Abszess, Autoimmunpankreatitis, Echinokokkuszyste, Ischämische Duodenitis, Nekrotisierende Cholezystitis, Nesideoblastose, Pankreasschwanzfistel, Zyste und Pseudozyste.

3.2 Einfluss der perioperativen Volumentherapie auf das Outcome

Im allgemeinen Patientenkollektiv, das dieser Arbeit zugrunde liegt, wurden 313 Patienten am Pankreas operiert. Für die Fragestellung, ob sich ein restriktives Volumenmanagement positiv auf das Outcome auswirkt, mussten sieben Patienten (Lfd.Nr. 115, 178, 188, 189, 223, 230, 309) ausgeschlossen werden, da sich bei diesen eine Dokumentationslücke im Bereich der perioperativen Volumentherapie befand.

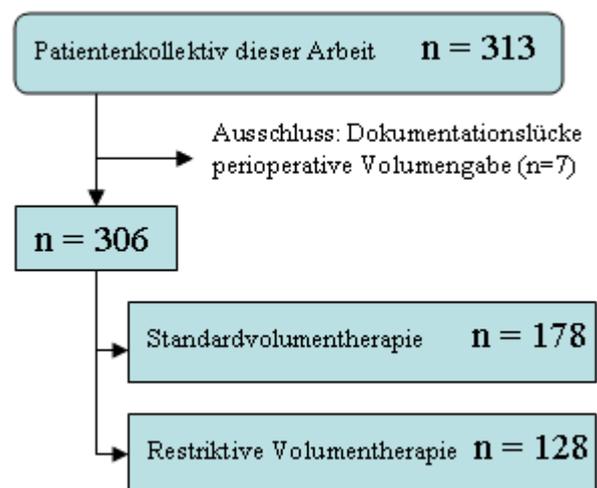


Abbildung 3.1: Gruppenbildung nach perioperativer Volumengabe

Um die Patienten retrospektiv einer der beiden Gruppen „Restriktive Volumentherapie“ oder „Standardisierte Volumentherapie“ zuzuordnen, wurde für jeden Patienten das Volumen errechnet, das nach standardisiertem Verfahren hätte gegeben werden sollen. Bei 197 Patienten wurde eine peridurale Anästhesie durchgeführt. Da es sich bei allen Operationen um Elektiveingriffe handelte, wurde die präoperative Nüchternphase auf acht Stunden festgesetzt. Betrug die tatsächlich gegebene Flüssigkeitsmenge weniger als 90% der errechneten Standardtherapie, so wurde der jeweilige Patient der Gruppe

„Restriktive Volumentherapie“ zugeordnet. Auf diese Weise konnten 178 Patienten der Standardtherapie (ST) und 128 Patienten der Restriktiven Therapie (RT) zugewiesen werden.

Tabelle 3.7: Grundsätzliche Vergleichbarkeit der Gruppen Standard- und restriktive Volumentherapie

* Nicht bei allen Patienten fand sich eine ASA-Klassifikation dokumentiert

ASA = Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists

	Standard Volumentherapie (n = 178)	Restriktive Volumentherapie (n = 128)	p-Wert
Alter [Jahre] (Median)	26 - 85 (67,5)	15 - 85 (63,5)	p = 0,066
Geschlecht m/w	105 / 73	85 / 43	p = 0,192
BMI [kg/m ²] (Median)	13,9 - 41,5 (24,7)	14,8 - 36,1 (25,5)	p = 0,468
ASA ≤ II	94 (52,8%)*	81 (63,3%)	p = 0,69
ASA ≥ III	79 (44,4%)*	47 (36,7%)	
Maligne Erkrankung	125 (70,2%)	85 (66,4%)	p = 0,614
Benigne Erkrankung	52 (29,2%)	41 (32,0%)	
Operationslänge [h] (Median)	2,1-15,4 (6)	1,2-10,9 (5,6)	p=0,073

Tabelle 3.7 zeigt, dass sich die beiden Gruppen ST und RT im Hinblick auf die Alters-, Geschlechts-, BMI-, ASA-Klassifikations- und Krankheitsdignitätsverteilung nicht signifikant unterscheiden. An dieser Stelle sei auf das multiple Testproblem hingewiesen. Durch mehrfaches Testen der gleichen Stichprobe ergibt sich eine globale Erhöhung der Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit (die Nullhypothese wird zurückgewiesen, obwohl sie in Wirklichkeit wahr ist).

Tabelle 3.8: Vergleich der Gruppen Standard- und restriktive Volumentherapie

in Hinblick auf Komplikationsraten, Auftreten spezifischer Komplikationen, den Gesundheitsstatus am ersten postoperativen Tag und die Verweilzeiten im Krankenhaus

(EF) = Exakter Fisher-Test; (MWU) = Mann-Whitney-U-Test

	Standard Volumentherapie (n = 178)	Restriktive Volumentherapie (n = 128)	p-Wert
Komplikationen insgesamt	112 (62,9%)	73 (60,9%)	p = 0,34 (EF)
Clavien-Dindo-Klassifikation			
I-II	71	57	p = 0,036 (EF)
III-V	41	16	
Auftreten spezifischer Komplikationen			
Anastomoseninsuffizienz	21	17	p= 0,729 (EF)
Magenentleerungsstörung	24	10	p = 0,139 (EF)
Pankreasfistel	45	37	p= 1 (EF)
Gesundheitsstatus 1. postoperativer Tag			
APACHE-II-Score	15,2 (± 4,5)	13,8 (± 5,2)	p = 0,06 (MWU)
SAPS-II-Score	27,7 (± 8,7)	25,7 (± 8,9)	p = 0,049 (MWU)
SOFA-Score	5,9 (± 3,4)	5,1 (± 3,3)	p = 0,026 (MWU)
Verweilzeiten			
Krankenhausverweildauer [d]	20 (4 - 147)	19 (7 - 139)	p = 0,55 (MWU)
Intensivstationsaufenthalt [d]	2 (0 - 50)	2 (0 - 86)	p = 0,852 (MWU)
Beatmungsdauer [h]	5,8 (0 - 34d)	5 (0-48d)	p = 0,01 (MWU)
Intrahospitale Letalität	24 (13,5%)	8 (6,25%)	p = 0,057 (EF)

Anhand der in Tabelle 3.8 dargestellten Ergebnisse ist festzustellen, dass sich bezüglich der beiden Gruppen ST und RT im Hinblick auf die insgesamt Komplikationsrate keine signifikanten Unterschiede feststellen lassen. Dabei ist aber zu beachten, dass durchaus ein signifikanter Unterschied im Schweregrad der Komplikationen besteht (p = 0,036). In Bezug auf die für die Pankreaschirurgie spezifischen Komplikationen

Anastomoseninsuffizienz, Pankreasfistel und Magenentleerungsstörung ist kein signifikanter Unterschied zu detektieren.

In der ST- und der RT-Gruppe traten also ähnlich viele Komplikationen auf, in der ST-Gruppe waren diese im Vergleich zu RT jedoch häufiger interventionswürdig (Clavien-Dindo-Klassifikation \geq III).

Dieser Umstand lässt sich auch mittels der intensivmedizinischen Einschätzung des Gesundheitsstatus am ersten postoperativen Tag weiterverfolgen. Die Patienten der ST erzielten hier in APACHE-II-, SAPS-II- und SOFA-Score signifikant höhere Punktzahlen.

Ein Unterschied in der Gesamtverweildauer im Krankenhaus oder auf Intensivstation konnte nicht festgestellt werden. Auch unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant in der intrahospitalen Letalität.

3.3 Gleichwertigkeit der Pankreatogastro- und Pankreatojejunostomie

Im dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv wurden 313 Patienten am Pankreas operiert. In 256 Operationen wurde eine Pankreasanastomose angelegt. Zwei dieser Fälle mussten ausgeschlossen werden, da es sich um Studienpatienten der RECO-PANC-Studie handelte, bei denen die Art der Anastomose in den Operationsberichten verblindet war (Lfd.Nr. 279, 280). Somit verblieben die Daten von 254 Patienten zur Untersuchung der Gleichwertigkeit der Pankreatogastrostomie (PG) zur Pankreatojejunostomie (PJ).

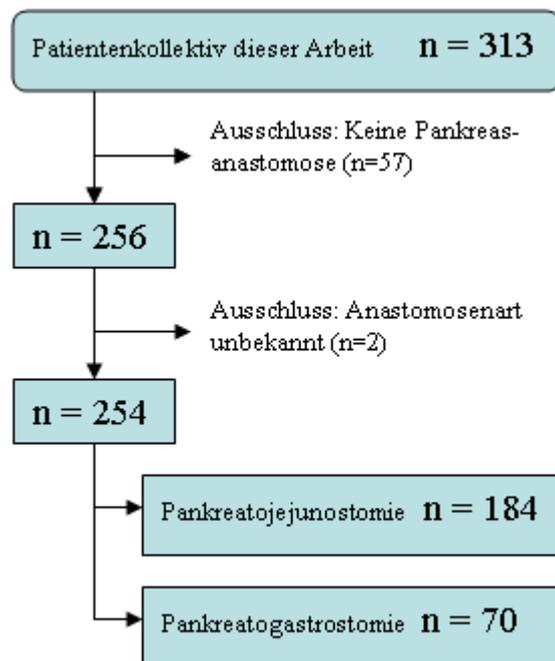


Abbildung 3.2: Gruppenbildung nach Anastomosenart

Tabelle 3.9 zeigt den Vergleich der Gruppen PG und PJ im Hinblick auf die Grundparameter Alter, Geschlechtsverteilung, BMI, ASA-Klassifikation, Verteilung nach Malignität der Erkrankung und Operationslänge. Hier ließen sich keine signifikanten Unterschiede außer beim BMI der Patienten finden. In der PG-Gruppe fand sich ein signifikant höherer BMI.

Tabelle 3.9: Grundsätzliche Vergleichbarkeit der Gruppen Pankreatojejunostomie und Pankreatogastrostomie

	Pankreatojejunostomie (n=184)	Pankreatogastrostomie (n=70)	p-Wert
Alter [Jahre] (Median)	15 - 85 (66,5)	31 - 83 (66)	p = 0,200
Geschlecht m/w	116 / 68	44 / 26	p = 0,999
BMI [kg/m ²] (Median)	13,9 - 41,5 (24,6)	17,1 - 36,5 (25,9)	p = 0,013
ASA ≤ II	104	38	p = 0,802
ASA ≥ III	77	31	
Maligner Erkrankung	124	53	p = 0,283
Benigne Erkrankung	58	17	
OP-Länge [h] (Median)	3,1-13,4 (6,3)	3 - 15,4 (6,0)	p = 0,403

Im Hinblick auf die Komplikationsraten und -schweregrade unterschieden sich die Gruppen PG und PJ ebensowenig wie in den Verweilzeiten oder der intrahospitalen Letalität (s. Tabelle 3.9)

Tabelle 3.10: Vergleich der Gruppen „Pankreatojejunostomie“ und Pankreatogastrostomie“

im Hinblick auf Komplikationen, Gesundheitsstatus am ersten postoperativen Tag und Verweilzeiten

	Pankreatojejunostomie (n=184)	Pankreatogastrostomie (n=70)	p-Wert
Komplikationen gesamt	109 (59,2%)	39 (55,7%)	p = 0,285
Clavian-Dindo-Klassifikation			
I-II	74 (40,2%)	29 (41,4%)	p = 0,545
III-V	35 (19,0%)	10 (14,3%)	
Spezifische Komplikationen			
Anastomoseninsuffizienz der Pankreasanastomose	14 (7,5%)	3 (4,3%)	p = 0,101
Magenentleerungsstörungen	16 (8,7%)	11 (15,7%)	p = 0,172
Pankreasfistel	47 (25,5%)	19 (27,1%)	p = 0,795
Gesundheitsstatus am ersten postoperativen Tag			
APACHE-II-Score (Median)	2 - 27 (15)	2 - 23 (16)	p = 0,04
SAPS-II-Score (Median)	0 - 55 (28)	3 - 47 (28)	p = 0,46
SOFA (Median)	0 - 19 (6)	0 - 15 (6)	p = 0,720
Verweilzeiten			
Krankenhausaufenthalt [d] (Median)	5 - 107 (20)	4 - 139 (22)	p = 0,507
Intensivstationsaufenthalt [d] (Median)	0 - 86 (2)	1- 49 (2)	p = 0,327
Intrahospitale Letalität	23 (12,5%)	7 (10%)	p = 0,668

In einer multivariaten logistischen Regression konnte für die Variablen Alter, BMI, ASA-Klassifikation, OP-Länge und Art der Pankreasanastomose (PG versus PJ) ebensowenig ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten einer Pankreasfistel gefunden werden, wie für das Auftreten einer Pankreasanastomoseninsuffizienz (s. Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: Multivariate logistische Regression für die abhängige Variable „Auftreten einer Pankreasfistel“ und „Auftreten einer Pankreasanastomoseninsuffizienz“

PG = Pankreatogastrostomie, PJ = Pankreatojejunostomie

Abhängige Variable:	Auftreten einer Pankreasfistel		Auftreten einer Pankreasanastomoseninsuffizienz	
	Odds-Ratio	p-Wert	Odds-Ratio	p-Wert
Anastomosentechnik (PG versus PJ)	1,049	0,884	0,476	0,264
Alter	0,990	0,451	1,011	0,658
BMI	1,055	0,126	1,084	0,169
ASA-Klassifikation	0,846	0,950	0,546	0,200
OP-Länge	0,999	0,356	1,001	0,543

4. Diskussion

4.1 Diskussion der allgemeinen Datenlage

Nachdem in den 1960er und 1970er Jahren die Pankreatoduodenektomie aufgrund hoher Komplikationsraten und hoher Letalität fast aufgegeben wurde, erlebte diese Operationsform Anfang der 1980er Jahre dank der pyloruserhaltenden Operationsmethode nach Traverso und Longmire und der Fortschritte in der Medizin eine Renaissance.

Für die Letalitäts- und Komplikationsrate werden in der Literatur häufig die selben Studien aus den 1990er Jahren angegeben.[135] In spezialisierten Zentren sei es danach das Ziel, die intrahospitale Letalitätsrate auf unter 5% zu senken, während die postoperative Morbidität bei ca. 41% läge.[80, 81, 136–138]

In der hier vorgelegten Studie wurde bei 235 Patienten eine klassische Whipple-Operation bzw. deren modifizierte Variante nach Traverso und Longmire durchgeführt.

Hierbei lag die intrahospitale Letalitätsrate bei 10,6% und die postoperative Morbidität bei 59,6%. Da es sich beim Universitätsklinikum Gießen um ein zertifiziertes Kompetenzzentrum für Pankreaserkrankungen handelt, gilt es zu hinterfragen, worauf die erheblichen negativen Abweichungen im Vergleich zur Literatur zurückzuführen sind.

Schon beim ersten Blick auf die für den Zielbereich der Letalitätsrate häufig zitierten Arbeiten fällt auf, dass es sich bei den Studien von CAMERON ET AL. [138] und DEL-CASTILLO ET AL. [136] um Statistiken handelt, deren Grundlage von konsekutiven Fällen ohne intrahospitalen Todesfall gebildet wurden. Die Letalität wird dementsprechend mit 0% angegeben. Beide Studien kommen zu einer postoperativen Komplikationsrate von 42%. Bei TREDE ET AL. [137] wird die intrahospitale Letalität mit 2,2% angegeben, wobei allerdings darauf hingewiesen wird, dass es sich bei 54 der 130 Operationen um R+-Resektionen handelte. Bei den 76 R0-Resektionen handelte es sich in 74 Fällen um Tumore mit der TNM-Klassifikation T1 N0 Mx. Die Komplikationsrate wird mit 17,8% angegeben, wobei aber nur Fisteln, Blutungen, Abszesse und Darmtorsionen in die Statistik eingingen. GOUMA ET AL. [80] berichten über eine Abnahme der intrahospitalen Letalität von 4,9% auf 0,7% in den Jahren 1994 bis 1998. Bei der festgestellten intrahospitalen Letalitätsrate von 0,7% handelte es sich bei 29% aller Operationen um

nicht radikale Eingriffe (d.h. R+-Resektionen). Die Komplikationsrate lag bei 41%.

YEO ET AL. [81] errechneten in ihrer Studie mit 650 Operationen eine Letalität von 1,4%. Auch hier fand sich eine hohe R+-Resektionsrate von 29%. 31% der untersuchten Adenokarzinome zeigten eine Zelldifferenzierung schlechter als G2. Die postoperative Komplikationsrate lag bei 41%.

Diesen genannten Studien stehen in der hier vorgelegten Arbeit folgende Parameter gegenüber: intrahospitale Letalität 10,6%, Komplikationsrate 59,6%, R+-Resektion 20,8%, T-Klassifikation von T1 7,5% (gegenüber 90,4% T2-T4), Tumordifferenzierung bei Adenokarzinomen schlechter als G2 48,1%. Desweiteren ist festzustellen, dass die Patienten im Median älter (im Median 69 Jahre versus 65 Jahre [80], 59 Jahre [138] bzw. 66 Jahre [81]) waren.

Die höhere Morbiditätsrate in der hier vorgelegten Studie lässt sich durch die unterschiedlichen Definitionsmöglichkeiten des Begriffes „Komplikation“ erklären. In den oben genannten Studien aus den 1990er Jahren wurden nur schwerwiegende Komplikationen gezählt, während hier jede negative Abweichung vom üblichen Heilungsverlauf im Krankenhaus als Komplikation bewertet wurde. Rechnet man im Vergleich nur die Komplikationen, die einer Intervention bedurften (Clavien-Dindo-Klassifikation \geq Grad 2), so erreicht das Universitätsklinikum Gießen eine Morbiditätsrate von 29,9%.

Die Ergebnisse dieser Arbeit im Hinblick auf die Letalitäts- und Morbiditätsrate decken sich außerdem mit denen neuerer Studien, die ebenfalls von höheren intrahospitalen Sterblichkeits- und niedrigeren Komplikationsraten berichten (URBONAS ET AL. Letalitätsrate bis zu 8,3%, Morbiditätsrate bis zu 29,8% [139] ; KECK ET AL. Letalitätsrate bis zu 11%, Morbiditätsrate bis zu 39% [125]).

Es ist zusammenzufassen, dass sich die intrahospitale Letalitätsrate im Vergleich zu den 1990er Jahren scheinbar verschlechtert hat. Tatsächlich ist dies jedoch vor allem dem älteren und kränkeren Patientenkollektiv geschuldet. Patienten, die vor 20 Jahren nicht einmal für eine palliative Operation in Betracht gekommen wären, können heute mit therapeutischem Ansatz chirurgisch behandelt werden. Im Gegensatz dazu hat sich die postoperative Morbiditätsrate im Vergleich zu den 1990er Jahren deutlich verbessert.

Bei den distalen Pankreatektomien (Pankreaslinksresektionen) finden sich in der

Literatur intrahospitale Letalitätsraten von 1,6-5,3% und postoperative Komplikationsraten von 26,3-47%. [140–143] Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie decken sich mit diesen Angaben mit einer Sterblichkeitsrate von 4,3% und einer Morbiditätsrate von 46,8%. Auch in der Untersuchung hinsichtlich der Ergebnisqualität der Pankreaslinksresektion finden sich unterschiedliche Definitionen des Begriffs „Komplikation“. Während FAHY ET AL. [143] ebenso wie in der hier vorgelegten Arbeit jegliche negative Abweichung zum üblichen postoperativen Verlauf als Komplikation rechnet (dort Letalitätsrate 47%), werteten die anderen oben genannten Studien nur interventionswürdige Komplikationen statistisch aus (Komplikationsraten 26,3-31,4%). Die Rate der interventionsbedürftigen Komplikationen am Universitätsklinikum Gießen lag bei 19,1% und damit deutlich unter diesen Werten.

Im untersuchten Zeitrahmen der vorliegenden Studie wurden elf Frey-Operationen bei Chronischer Pankreatitis (und einmal bei IPMN) durchgeführt. Die intrahospitale Letalität dieser Operationsmethode lag bei dieser geringen Fallzahl bei 0%, die Komplikationsrate bei 45% bzw. für interventionswürdige Komplikationen bei 9%. Diese Daten decken sich mit der Literatur.[144–146]

4.2 Diskussion der Ergebnisse „Volumentherapie“

Bevor auf die hier erhobenen Ergebnisse eingegangen werden kann, ist festzustellen, dass sich auch nach den in der Einleitung genannten Metaanalysen kein einheitliches Bild zur perioperativen Volumentherapie ergibt. Schon RAHBARI und BOLAND führen dies in ihren Untersuchungen darauf zurück, dass dies Folge des vorrangigen Problems der Vergleichbarkeit vorangegangener Studien ist. Die Diskussionen um die „richtige“ perioperative Volumentherapie, der unterschiedlichen Auffassung und Definition von „restriktiver Volumentherapie“ und „Standardmäßiger Therapie“ erschweren es, einen gemeinsamen Standpunkt zu finden. Was in den einen Studien z.B. noch als Standardtherapie angesehen wurde, bezeichneten andere Autoren bereits als erweiterte Volumentherapie. Daher bemühte sich RAHBARI um eine Definition, nach der er, falls

möglich, die eingeschlossenen Studiendaten umrechnete. BOLAND ET AL. schlossen sich in ihrer Folgestudie den gegebenen Definitionen an, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Den Unterschied in den Ergebnissen begründen BOLAND ET AL. mit einer größeren Anzahl in ihrer Arbeit eingeschlossener Studien und damit der größeren Fallzahl. Diese Arbeitsgruppe führt weiterhin an, dass die meisten Studien strenge Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Untersuchungen stellten und die Ergebnisse daher nur auf relativ gesunde Patienten (ASA I und II) zuträfen. Ein weiteres Problem stellten die heterogenen Patientenkollektive in Hinsicht auf die durchgeführten Operationen dar. Während bei einem Großteil der Patienten eine kolorektale Resektion durchgeführt wurde, waren in zumindest zwei Studien auch Patienten mit eingeschlossen, die Eingriffe am oberen Gastrointestinaltrakt erhielten.

Dass die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Metaanalysen im Wesentlichen auf eine größere Fallzahl bei BOLAND ET AL. zurückzuführen sind, ist fragwürdig. Die Ursache des Unterschieds liegt eher darin begründet, dass hier insgesamt sehr heterogene Patientenkollektive untersucht wurden. Ergebnisse von Studien, die nur das Outcome nach kolorektaler Resektion untersuchten, wurden mit Studien verglichen, die zusätzlich auch laparoskopische Operationen [113] oder Eingriffe am oberen Gastrointestinaltrakt mit einbezogen. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Belastung des Patienten bei diesen verschiedenen Eingriffen, ist es kaum vorstellbar, ein allgemeingültiges Volumenregime für alle diese Operationen zu postulieren. Des Weiteren werden die Begriffe „Komplikation“ und „postoperative Morbidität“ in der Literatur sehr unterschiedlich interpretiert. Einige Studien sprechen von postoperativer Morbidität, ohne diese zu spezifizieren, andere unterteilen die postoperativen Komplikationen in „kleine“ und „große“ Komplikationen oder in kardiale und pulmonale Komplikationen [99, 113]. Wie schwerwiegend eine Komplikation sein muss, um in die Statistik aufgenommen zu werden, wird in keiner der veröffentlichten Arbeiten genauer erklärt.

Den ersten Schritt zur Vergleichbarkeit prospektiver Studien zum Flüssigkeitsmanagement haben RAHBARI ET AL. getan, indem sie die Begriffe „Restriktives“ und „Standard-Volumenregime“ definierten. Eine einheitliche Definition von „postoperativer Komplikation“ findet sich jedoch auch in diesen beiden Arbeiten nicht. In Zukunft müssten nun relativ eingriffsspezifische Studien unter gleicher

Definition der Begrifflichkeiten durchgeführt werden, damit man solide und beständige Daten erhalten kann.

Die hier vorgelegte Arbeit soll die Zusammenhänge zwischen perioperativem Flüssigkeitsmanagement bei offenen Operationen am Pankreas und den postoperativen Komplikationsraten untersuchen.

Retrospektiv konnten 178 Patienten der Standardtherapie und 128 Patienten der Restriktiven Therapie zugewiesen werden. Die Gruppengrößen waren somit größer als bei den von BOLAND und RAHBARI eingeschlossenen Studien. Wie dem Ergebnisteil zu entnehmen, unterschieden sich ST und RT in dieser Arbeit nicht signifikant ($p=0,34$) in der allgemeinen Komplikationsrate. Dank der Schweregradeinteilung der Komplikationen mittels der allgemein anerkannten Clavien-Dindo-Klassifikation kann jedoch gezeigt werden, dass der Schweregrad der Komplikationen in ST signifikant höher war ($p=0,036$). Dies macht deutlich, wie wichtig es ist, nicht nur Komplikationen aufzusummieren, sondern diese auch nach Schweregrad einzuteilen. Dies wird nochmals bei einem Blick auf den Gesundheitsstatus der Patienten am ersten postoperativen Tag untermauert. Obwohl sich die allgemeine Komplikationsrate nicht unterschied, erzielten die Patienten in ST signifikant höhere Punktzahlen in den Scores APACHE-II, SAPS-II und SOFA. Auch gestaltete sich die benötigte postoperative Beatmungszeit in ST signifikant länger ($p=0,01$).

Da es sich um retrospektiv erhobene Daten handelt, kann die Frage gestellt werden, ob von vorne herein kränkere Patienten perioperativ mehr Volumen erhalten haben und sich daher schwerwiegendere Komplikationen und schlechtere Scoring-Ergebnisse in ST finden lassen. Dieser These ist entgegen zu stellen, dass sich die beiden Therapiegruppen nicht signifikant in ihren Grundparametern Alter, Geschlecht, präoperativem Gesundheitsstatus (ASA-Klassifikation) und auch die Operationen sich nicht signifikant in ihrer Länge unterschieden.

Im Hinblick auf die Verweildauer im Krankenhaus und die intrahospitale Letalität konnte in Analogie zu den bestehenden Metaanalysen in der kolorektalen Chirurgie kein signifikanter Unterschied zwischen ST und RT gefunden werden.

Man kann somit zusammenfassen, dass bei einer perioperativen restriktiven Volumentherapie die auftretenden Komplikationen weniger schwerwiegend ausfallen

als bei einer standardisierten Volumentherapie. Dieser positive Effekt in der Pankreaschirurgie ist in Zukunft mit prospektiven, randomisierten Studien zu untermauern, um die Zahl der eventuell nicht erkannten Einflussfaktoren zu minimieren.

4.3 Diskussion der Ergebnisse „Pankreasanastomose“

Zu den spezifischen Komplikationen der Pankreatoduodenektomie und der damit verbundenen Anlage einer Pankreasanastomose gehören die Pankreasfistel und die Anastomoseninsuffizienz. Anhand dieser beiden Faktoren sowie der allgemeinen Komplikationsrate wurden in der hier vorgelegten Arbeit die beiden Anastomosentechniken PG und PJ statistisch für die Jahre 2004 bis einschließlich 2013 mit einer großen Fallzahl von $n = 254$ (184 PJ, 70 PG) verglichen. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Pankreasfistelraten ($p=0,795$), Anastomoseninsuffizienzraten ($p=0,101$) und den allgemeinen Komplikationsraten ($p=0,285$) gefunden werden. Mittels der multivariaten logistischen Regressions-Analyse wurde ausgeschlossen, dass der Body-Mass-Index, der sich in den beiden Gruppen PG und PJ signifikant unterschied ($p=0,013$) und auch die Art der Pankreasanastomose (PG versus PJ) als prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Pankreasfistel in Betracht kommen.

Die in der hier vorgelegten Studie im Vergleich zur Literatur scheinbar hohen Fistelraten nach Pankreatoduodenektomie sind darin begründet, dass jede Pankreasfistel ungeachtet des Schweregrads in die Statistik einging. Die im Vergleich geringeren Pankreasfistelraten in der Literatur lassen sich dadurch erklären, dass dort meist nur die Schweregrade B und C nach der Definition der ISGPF in die Statistik einbezogen wurden. Da diese Schweregradeinteilung auch posthospitalen Faktoren berücksichtigt, die in dieser Studie nicht erhoben wurden, wurde hier keine entsprechende Schweregradeinteilung vorgenommen.

Es war in den letzten 15 Jahren nicht möglich, die Frage völlig übereinstimmend zu beantworten, welcher Anastomosentechnik der Vorzug zu geben ist. Die herrschende

Auffassung geht aber immer mehr wie die hier vorgelegte Arbeit von der Gleichwertigkeit der Anastomosentechniken aus und ein völligen Übereinstimmung der Ansichten wird auch von weiteren Studien nicht erreicht werden. Deshalb sollte der Fokus nunmehr auf die Frage gerichtet werden, welcher Patient von welcher Anastomosentechnik mehr profitiert.

Das Outcome ist letztlich von der Entscheidung des Operators im Einzelfall auf Grund der bei der Operation vorgefundenen anatomischen Gegebenheiten abhängig. Die postoperative Morbidität könnte eventuell durch das gründliche Überprüfen der individuellen Indikation für eine der beiden Techniken gesenkt werden.

Zwei Einflussfaktoren auf die Pankreasfistelrate nach Operation, die aufgrund mangelnder Datenlage in dieser Arbeit nicht ausgewertet werden konnten, stellen der Durchmesser des Pankreasgangs und die Beschaffenheit des Pankreasparenchyms dar. Diese beiden Eigenschaften des Pankreas beeinflussen maßgeblich die Entscheidung des Operators, eine Pankreatogastro- oder eine Pankreatojejunostomie durchzuführen. Bei weichem Pankreasgewebe und engem Pankreasgang (< 3mm) bietet sich die PG als Anastomose der Wahl an, da durch die Invaginationsnaht mehr Parenchym gefasst wird und der Pankreasgang nicht mit der Jejunalmucosa anastomosiert werden muss [91].

Hierin mag ein Schwachpunkt der aktuellen randomisierten Studien vorliegen. Zum Beispiel wurden bei TOPAL ET AL., FIGUERAS ET AL. und auch in der RECOPANC-Studie die Patienten zufällig dem Studienarm PG bzw. PJ zugewiesen, ohne zuvor auf die Beschaffenheit des Pankreas einzugehen. Weiches Pankreasgewebe und enge Pankreasgänge fanden sich bei beiden Gruppen im Nachhinein gleich häufig. Bei FIGUERAS ET AL. mussten jedoch zwei Patienten nach Randomisierung in die PJ-Gruppe intraoperativ mit einer Pankreatogastrostomie versorgt werden, da der Operateur auf Grund der Beschaffenheit des Pankreas die Indikation zur Pankreatogastrostomie stellte.

In den Operationsberichten der hier untersuchten Eingriffe fanden sich 39 unterschiedliche Begrifflichkeiten, mit denen der jeweilige Operateur seinen Tastbefund des Pankreas beschrieb. Für kommende Untersuchungen müssten also für die Beschaffenheit des Pankreasparenchyms Kategorien (zum Beispiel „Weich“ „normal“ „hart“) festgelegt werden, um eine Vergleichbarkeit in dieser Eigenschaft zu erreichen.

Eine weitere Variable, die auf den ersten Blick Einfluss auf das Outcome der

Anastomose haben könnte, ist eine Vorerkrankung des Magens (im Sinne einer Gastritis, Refluxösophagitis oder Hiatushernie). In der vorliegenden Arbeit lies sich jedoch weder in der PG-Gruppe noch in der PJ-Gruppe ein signifikanter Unterschied in den Komplikations-, Anastomoseninsuffizienz- und Magenentleerungsstörungsraten bei gleichem Prozentanteil an entsprechenden Patienten (17% bei PJ und 17,1% bei PG) finden. Die Pankreasfistelrate bei PG war zwar größer in der Gruppe der am Magen vorerkrankten Patienten, der Unterschied erwies jedoch sich auch hier mittels Mann-Whitney-U-Test als nicht signifikant ($p = 0,096$).

Es lässt sich somit für die Fragestellung dieser Arbeit resümieren, dass sich die Techniken der Pankreatogastrostomie und der Pankreatojejunostomie retrospektiv im Hinblick auf die Komplikationsraten im Allgemeinen, wie auch Pankreasfistel- und Anastomoseninsuffizienzraten im Speziellen, nicht signifikant unterscheiden

5. Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung

Die Operationen des Pankreas sind schwerwiegende, komplikationsbehaftete Eingriffe. In der hier vorgelegten Arbeit wurde die Ergebnisqualität der zwischen dem 01.01.2004 und 31.12.2013 am Universitätsklinikum Gießen durchgeführten Pankreasoperationen im Hinblick auf stationäre Verweildauer, postoperative Komplikations- und Letalitätsraten retrospektiv evaluiert. Ein Schwerpunkt lag hierbei auf dem Einfluss der perioperativen Volumengabe und der Wahl der Pankreasanastomosentechnik auf eben diese Parameter.

Im untersuchten Zeitraum wurden 313 elektive Operationen am Pankreas durchgeführt und hier ausgewertet. Dabei lag der Wert der interventionsbedürftigen Komplikationen leicht unter den in jüngster Vergangenheit veröffentlichten Morbiditätsraten anderer Studien, während die intrahospitale Letalitätsrate sich mit der anderer Untersuchungen deckte. Bei der Auswertung der erhobenen Daten stellte sich heraus, dass die am Universitätsklinikum Gießen operierten Patienten einen weitaus schlechteren präoperativen Gesundheitsstatus und vorangeschrittenere Tumorstadien aufwiesen als die Studienpatienten anderer Veröffentlichungen.

Auch konnte in der hier vorgelegten Arbeit gezeigt werden, dass ein restriktives perioperatives Volumenregime sich offenbar positiv auf das Outcome bei Pankreasoperationen auswirkt. Bei zurückhaltender Flüssigkeitsgabe traten bei besserem postoperativem, intensivmedizinischem Gesundheitsstatus signifikant weniger schwerwiegende Komplikationen auf. Ein Faktor, dem in weiterführenden prospektiven Studien nachgegangen werden sollte.

Im Vergleich der Operationstechniken der Pankreatojejunostomie und Pankreatogastrostomie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den allgemeinen Komplikationsraten festgestellt werden. Sowohl Pankreasfisteln als auch Pankreasanastomoseninsuffizienzen traten bei beiden Operationstechniken ähnlich häufig auf. Somit ist von einer Gleichwertigkeit der Anastomosenarten im Hinblick auf die Ergebnisqualität auszugehen.

5.2 Abstract

Surgical operations on the pancreas are complex procedures and can lead to severe postoperative complications. In this study the quality of outcome of the performed operations at Universitätsklinikum Gießen was evaluated for the period between January 2004 and Dezember 2013 focussing on the length of hospital stay, postoperative morbidity and mortality. The influence of perioperative fluid therapy and the technique of the pancreatic anastomosis on these parameters were analysed.

In the evaluated period of time, 313 elective surgical operations were performed. The overall evaluation of these procedures showed a lower rate of severe complications requiring intervention than recently published by other authors. However the intrahospital mortality was comparable to the rates found in recent literature and this is probably a result of the poorer preoperative condition of health und more advanced tumor stage of the patients operated at Universitätsklinikum Gießen.

It was shown that a restrictive perioperative fluid regime has an apparently positive influence on the outcome of pancreatic surgery. Patients with a restrictive fluid therapy had a significantly lower rate of severe postoperative complications and a better postoperative course of recovery compared to patients who underwent a permissive fluid therapy. This is a factor which should be analysed in subsequent prospective studies.

No significant difference between pancreatojejunostomy and pancreatogastrostomy regarding the overall rate of complications could be established. Both pancreatic fistula and insufficiency of the pancreatic anastomosis occurred with the same frequency. Consequently the equivalence of both techniques in terms of outcome can be assumed.

6. Literatur

- 1 *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung. SGB V; 15.04.2015*
- 2 *Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). 2010; 7*
- 3 *Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Im Internet: <http://globocan.iarc.fr>; Stand: 06.08.2014*
- 4 *Tumorregister München am Tumorzentrum München. Tumorstatistik: Überleben. Im Internet: www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C25_G.pdf; Stand: 10.06.2015*
- 5 *Berrington A, de Gonzalez, Sweetland S et al. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. British Journal of Cancer 2003; 89: 519 – 523*
- 6 *Aune D, Greenwood D, Chan D et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk. a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. Annals of Oncology 2011; 22*
- 7 *Hanley AJ, Johnson KC, Villeneuve PC et al. Physical activity, anthropometric factors and risk of pancreatic cancer. results from the canadian enhanced cancer surveillance system. International Journal of Cancer 2001; 94: 140 – 147*
- 8 *Ben Q, Xu M, Ning X et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer. A meta-analysis of cohort studies. European Journal of Cancer 2011; 47: 1928 – 1937*
- 9 *Rosatoa V, Tavania A, Bosettia C et al. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk. a case-control study in Italy and meta-analysis. Metabolism: clinical and experimental 2011*
- 10 *Talamini R, Polesel J, Gallus L et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk. A case-control study in Italy. European Journal of Cancer 2010; 46: 370 – 376*
- 11 *Nitsche C, Simon P, Weiss FU et al. Environmental Risk Factors of Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. Digestive Disease 2011; 29: 235 – 242*
- 12 *Nilsen TIL, Vatten LJ. A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. Cancer Causes and Control 2000; 11: 645 – 652*

- 13 *Lucenteforte E, Talamini R, Bosetti C et al.* Macronutrients, fatty acids, cholesterol and pancreatic cancer. *European Journal of Cancer* 2010; 46: 581 – 587
- 14 *Michaud D, Giovannicci E, Willett W et al.* Dietary Meat, Dairy Products, Fat, and Cholesterol and Pancreatic Cancer Risk in a Prospective Study. *American Journal of Epidemiology* 2003; 157: 1115 – 1125
- 15 *Chan J, Wang F, Holly E.* Pancreatic cancer, animal protein and dietary fat in a populationbased study, San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes and Control* 2007; 18: 1153 – 1167
- 16 *Bosetti C, Lucenteforte E, Bracci PM et al.* Ulcer, gastric surgery and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology* 2013; 24: 2903 – 2910
- 17 *Tong G, Geng Q, Chai J.* Association between pancreatitis and subsequent risk of pancreatic cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 2014; 15: 5029 – 5034
- 18 *Ai F, Hua X, Liu Y et al.* Preliminary Study of Pancreatic Cancer Associated with *Helicobacter pylori* Infection. *Cell Biochem Biophys* 2014
- 19 *Wang Y, Zhang F, Wang Y.* *Helicobacter pylori* and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4449 – 4454
- 20 *Hsu W, Lin C, Lin C et al.* The relationship between *Helicobacter pylori* and cancer risk. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 235 – 240
- 21 *Petersen GM, Andrade M de, Goggins M et al.* Pancreatic Cancer Genetics Epidemiology Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention* 2006; 15: 704 – 710
- 22 *James TA, Sheldon DG, Rajput A et al.* Risk Factors Associated with Earlier Age of Onset in Familial Pancreatic Carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 2722 – 2726
- 23 *Lal G, Liu G, Schmocker B et al.* Inherited Predisposition to Pancreatic Adenocarcinoma. Role of Family History and Germ-Line p16, BRCA1, and BRCA2 Mutations. *Cancer Research* 2000; 60: 409 – 416
- 24 *Giardiello F, Brensinger J, Tersmette A et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447 – 1453
- 25 *Lynch H, Deters C, Lynch J et al.* Familial pancreatic carcinoma in Jews. *Familial Cancer* 2004; 3: 233 – 240

- 26 *Matsubayashi H.* Familial pancreatic cancer and hereditary syndromes. screening strategy for high-risk individuals. *Journal of Gastroenterology* 2011; 46: 1249 – 1259
- 27 *Roch A, Teyssedou J, Mutter D et al.* Chronic pancreatitis: A surgical disease? Role of the Frey procedure. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 6: 129 – 135
- 28 *Lankisch P, Assmus C, Maisonneuve P et al.* Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county: A study in a defined German population. *Pancreatology* 2002; 2: 469 – 477
- 29 *Schneider A, Löhr J, Singer M.* The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *Journal of Gastroenterology* 2007; 42: 101 – 119
- 30 *Etemad B, Whitcomb D.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682 – 707
- 31 *Xiao S.* Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: An Update. *Scientifica* 2012
- 32 *Nagai K, Doi R, Kida A et al.* Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection. *World Journal of Surgery* 2008; 32: 271 – 278
- 33 *Schnelldorfer T, Sarr M, Nagorney D.M.* Experience With 208 Resections for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Archives of Surgery* 2008; 143: 639 – 646
- 34 *Crippa S, Fernandez-del Castillo C, Salvia R et al.* Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2010; 8: 213 – 219
- 35 *Capurso G, Boccia S, Salvia R et al.* Risk Factors for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas: A Multicentre Case-Control Study. *American Journal of Gastroenterology* 2013; 108: 1003 – 1009
- 36 *Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H, Gross DJ.* Clinical features of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015: n/a
- 37 *Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M et al.* A Systemic Review of Localization, Surgical Treatment Options, and Outcome of Insulinoma. *Pancreas* 2014; 43: 675 – 686
- 38 *Krampitz G, Norton J.* Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Advances in Surgery* 2013; 47: 59 – 79

- 39 *Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF DKeu. S3 - Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013*
- 40 *Hirata K, Shinichi E, Yasutoshi K et al. Current Status of Surgery for Pancreatic Cancer. Digestive Surgery 2007; 24: 137 – 147*
- 41 *Bachmann K, Kutup A, Mann O et al. Surgical treatment in chronic pancreatitis timing and type of procedure. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24: 299 – 310*
- 42 *Liao Q, Wu W, Li B et al. Surgical treatment of chronic pancreatitis. Hepatobiliary & pancreatic diseases international 2002; 1: 462 – 464*
- 43 *Beger H, Poch B, Vasileuscu C. Benign cystic neoplasm and endocrine tumors of the pancreas - When and how to operate - An overview. International Journal of Surgery 2014; 12: 606 – 614*
- 44 *Kunz P, Reidy-Lagunes D, Anthony L et al. Consensus guidelines for the mangement and treatment of neuroendocrine tumors. Pancreas 2013; 42: 557 – 577*
- 45 *van der Gaag N, Rauws E, van Eijck C et al. Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas. New England Journal of Medicine 2010; 14: 119 – 125*
- 46 *Bapat R, Rege N, Koti S et al. Can We Do Away With PTBD? HPB (Oxford) 1995; 9: 5 – 11*
- 47 *Povoski S, Karpeh M, Conlon K et al. Association of Preoperative Biliary Drainage With Postoperative Outcome Following Pancreaticoduodenectomy. Annals of Surgery 1999; 230: 131 – 142*
- 48 *Herzog T, Belyaev O, Akkuzu R et al. The Impact of Bile Duct Cultures on Surgical Site Infections in Pancreatic Surgery. Surgical Infections 2015*
- 49 *Barreto S, Singh M, Sharma S et al. Determinants of Surgical Site Infections Following Pancreatoduodenectomy. World J Surg 2015*
- 50 *Weltz J, Koch M, Kleeff J et al. Operation nach Kausch-Whipple Technik und Ergebnisse. Der Chirurg 2004; 75: 1113 – 1119*
- 51 *Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P. Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion. Der Chirurg 2008; 79: 1107 – 1114*
- 52 *Z'graggen K, Uhl W, Friess H et al. How to do a safe pancreatic anastomosis. Journal of hepato-biliary-pancreatic Surgery 2002; 9: 733 – 737*

- 53 *Bradbeer J, Johnson C.* Pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1990; 72: 266 – 269
- 54 *Azumi Y, Shuji I, Tabata M.* A standardized technique for safe pancreaticojejunostomy: Pair-Watch suturing technique. *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 2010; 2: 260 – 264
- 55 *Suzuki S, Kaji S, Koike N et al.* Pancreaticoduodenectomies with a duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy anastomosis with and without a stenting tube showed no differences in long-term follow-up. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science* 2011; 18: 258 – 262
- 56 *Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H.* A simple and safe anastomosis in pancreaticogastrostomy using mattress sutures. *American Journal of Surgery* 2008; 196: 130 – 134
- 57 *Standop J, Overhaus M, Schäfer N et al.* Technik der Panrkeatogastrostomie nach partieller Pankreatoduodenektomie. *Zentralblatt für Chirurgie* 2009; 134: 113 – 119
- 58 *Stefani P, Carboni M, Patrassi N et al.* Roux-en-Y hepaticojejunostomy: a reappraisal of its indications and results. *Annals of Surgery* 1975; 181: 213 – 219
- 59 *Conlon K, Labow D, Leung D et al.* Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Annals of Surgery* 2001; 234: 487 – 493
- 60 *Franco D, Karaa A, Meakins J et al.* Hepatectomy without abdominal drainage. Results of a prospective study in 61 patients. *Annals of Surgery* 1989; 210: 748 – 750
- 61 *Jeekel J.* No abdominal drainage after Whipple's procedure. *British Journal of Surgery* 1992; 79: 182
- 62 *Stojadinovic A., Brooks A, Hoos A et al.* An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons* 2003; 196: 954 – 964
- 63 *Doubilet H, Mulholland J.* Eight-year study of pancreatitis and sphincterotomy. *Journal of the American Medical Association* 1956; 160: 521 – 528
- 64 *Puestow CB, Gillesby WJ.* Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. *AMA Archives of Surgery* 1958; 76: 898 – 907
- 65 *Partington P, Rochelle E.* Modified Puestow Procedure for Retrograde Drainage of the Pancreatic Duct. *Annals of Surgery* 1960; 152: 1037 – 1043
- 66 *Beger H, Witte C, Krautzberger W et al.* Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis. *Der Chirurg* 1980; 51: 303 – 307

- 67 *Frey C, Smith G.* Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 701 – 707
- 68 *Wittekind C, Meyer H.* TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2010
- 69 *Society AC.* American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system. Im Internet: <http://www.cancer.org/cancer/pancreaticcancer/detailedguide/pancreatic-cancer-staging>
- 70 *Berchtold R, Bruch H, Keller R.* Chirurgie. 335 Tabellen und 343 Praxisfragen. 6. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008
- 71 *Lieb J2, Draganov P.* Pancreatic function testing. here to stay for the 21st century. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 3149 – 3158
- 72 *Dreiling D, Hollander F.* Studies in pancreatic function; preliminary series of clinical studies with the secretin test. *Gastroenterology* 1948; 11: 714 – 729
- 73 *Burrell L, Boyd E, Wormsley K.* Is the fluorescein dilaurate test suitable for monitoring the effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy? *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1991; 51: 675 – 680
- 74 *Braden B.* (13)C breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. *Pancreas* 2010; 39: 955 – 959
- 75 *Moolsintong P, Burton F.* Pancreatic function testing is best determined by the extended endoscopic collection technique. *Pancreas* 2008; 37: 418 – 421
- 76 *Mössner J, Keim V.* Pancreatic enzyme therapy. *Deutsches Ärzteblatt international* 2010; 108: 578 – 582
- 77 *Knaus W, Draper E, Wagner D et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985; 13: 818 – 829
- 78 *Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F.* A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Journal of the American Medical Association* 1993; 270: 2957 – 2963
- 79 *Vincent J, Moreno R, Takala J et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 707 – 710
- 80 *Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM et al.* Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Annals of Surgery* 2000; 232: 786 – 795

- 81 *Yeo CCJSTea*. Six Hundred Fifty Consecutive Pancreaticoduodenectomies in the 1990s: Pathology, Complications, and Outcomes. *Annals of Surgery* 1997; 226: 248 – 257
- 82 *Fuks D, Piessen G, Huet E et al*. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg* 2009; 197: 702 – 709
- 83 *Welsch T, Borm M, Degrate L et al*. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1043 – 1050
- 84 *Wente M, Bassi C, Dervenis C et al*. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142: 761 – 768
- 85 *Kanda M, Fujii T, Takami H et al*. Novel diagnostics for aggravating pancreatic fistulas at the acute phase after pancreatectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8535 – 8544
- 86 *Welsch T, Frommhold K, Hinz U et al*. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery* 2008; 143: 20 – 28
- 87 *Partelli S, Tamburrino D, Crippa S et al*. Evaluation of a predictive model for pancreatic fistula based on amylase value in drains after pancreatic resection. *Am J Surg* 2014
- 88 *Dugalic VD, Knezevic DM, Obradovic VN et al*. Drain amylase value as an early predictor of pancreatic fistula after cephalic duodenopancreatectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8691 – 8699
- 89 *Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al*. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8 – 13
- 90 *Sülberg D, Chromik AM, Köster O et al*. Prävention und Management von postoperativen Komplikationen in der Pankreaschirurgie. *Zentralblatt für Chirurgie* 2010; 135: 129 – 138
- 91 *Ridolfini M, Alfieri S, Gourgiotis S et al*. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial. *World Journal of Gastroenterology* 2007: 5096 – 5100
- 92 *Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K et al*. Distal Pancreatectomy, Risk Factors for Surgical Failure in 302 Consecutive Cases. *Annals of Surgery* 2007; 245: 573 – 582

- 93 *Goh BKP*. Critical Appraisal of 232 Consecutive Distal Pancreatectomies With Emphasis on Risk Factors, Outcome, and Management of the Postoperative Pancreatic Fistula. *Arch Surg* 2008; 143: 956
- 94 *Aranha G, Aaron J, Shoup M et al*. Current management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2006; 140: 561 – 569
- 95 *Baker T, Aaron J, Borge M et al*. Role of interventional radiology in the management of complications after pancreaticoduodenectomy. *The American Journal of Surgery* 2008; 195: 386 – 390
- 96 *Kazanjian K, Hines O, Eibl G*. Management of Pancreatic Fistulas After Pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 2005; 140: 849 – 854
- 97 *McMillan MT, Christein JD, Callery MP et al*. Prophylactic octreotide for pancreatoduodenectomy: more harm than good? *HPB (Oxford)* 2014
- 98 *Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al*. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232: 419 – 429
- 99 *Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R*. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens: A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial. *Annals of Surgery* 2003; 238: 641 – 648
- 100 *Brandstrup B*. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2006; 20: 265 – 283
- 101 *Fischer M, Matsuo K, Gonen M et al*. Relationship between intraoperative fluid administration and perioperative outcome after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared with standard intraoperative management. *Annals of Surgery* 2010; 252: 952 – 958
- 102 *Eng O, Goswami J, Moore D et al*. Intraoperative fluid administration is associated with perioperative outcomes in pancreaticoduodenectomy: a single center retrospective analysis. *Journal of Surgical Oncology* 2013; 108: 242 – 247
- 103 *Peng N, Gao T, Chen Y et al*. Restricted intravenous fluid regimen reduces fluid redistribution of patients operated for abdominal malignancy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1653 – 1659
- 104 *Castro S de, Kuhlmann K, Busch O*. Delayed Massive Hemorrhage After Pancreatic and Biliary Surgery. *Annals of Surgery* 2005; 241: 85 – 91

- 105 *Wente M, Veit J, Bassi C et al.* Postpancreatectomy hemorrhage (PPH) - An International Study Group of Pancreas Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007; 142: 20 – 25
- 106 *Wente M, Shrikhande S, Müller M et al.* Management of early hemorrhage from pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy. *Digestive Surgery* 2006; 23: 203 – 208
- 107 *Sugiura T, Uesaka K, Ohmagari N et al.* Risk Factor of Surgical Site Infection After Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2012; 36: 2888 – 2894
- 108 *Clavien P, Sanabria J, Strasberg S.* Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111: 518 – 526
- 109 *Dindo D, Demartines N, Clavien P.* Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* 2004; 240: 205 – 213
- 110 *Miller RD, Eriksson LI, Hrsg.* Miller's anesthesia. 7. Aufl. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010
- 111 *Cook R, Anderson S, Riseborough M et al.* Intravenous fluid load and recovery. A double-blind comparison in gynaecological patients who had day-case laparoscopy. *Anaesthesia* 1990; 45: 826 – 830
- 112 *Melis M, Marcon FMA, Sarpel U et al.* Effect of intra-operative fluid volume on peri-operative outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2012; 105: 81 – 84
- 113 *Abraham-Nordling M, Hjern F, Pollack J et al.* Randomized clinical trial of fluid restriction in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012; 99: 186 – 191
- 114 *Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T et al.* Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg* 2009; 96: 331 – 341
- 115 *Boland MR, Noorani A, Varty K et al.* Perioperative Fluid Restriction in Major Abdominal Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized, Clinical Trials. *World J Surg* 2013; 37: 1193 – 1202
- 116 *Chromik AM, Sülberg D, Belyaev O et al.* Anastomosentechniken am Pankreas. *Der Chirurg* 2011; 82: 14 – 25
- 117 *Figueras J, Sabater L, Planellas P et al.* Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2013; 100: 1597 – 1605

- 118 *Fernández-Cruz L, Cosa R, Blanco L et al.* Pancreatogastrostomy With Gastric Partition After Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy Versus Conventional Pancreatojejunostomy. *Annals of Surgery* 2008; 248: 930 – 938
- 119 *Topal B, Fieuws S, Aerts R et al.* Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 655 – 662
- 120 *Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM.* A Prospective Randomized Trial of Pancreaticogastrostomy Versus Pancreaticojejunostomy After Pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery* 1995; 222: 580 – 592
- 121 *Bassi C, Falconi M, Molinari E et al.* Reconstruction by Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy Following Pancreatectomy. *Annals of Surgery* 2005; 242: 767 – 773
- 122 *Duffas J, Suc B, Msika S.* A controlled randomized multicenter trial of pancreaticogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *The American Journal of Surgery* 2005; 189: 720 – 729
- 123 *Wellner UF, Sick O, Olschewski M et al.* Randomized Controlled Single-Center Trial Comparing Pancreatogastrostomy Versus Pancreaticojejunostomy After Partial Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1686 – 1695
- 124 *El Nakeeb A, Hamdy E, Sultan AM et al.* Isolated Roux loop pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study. *HPB* 2014; 16: 713 – 722
- 125 *Keck T, Wellner UF.* Pancreatogastrostomy versus Pankreatojejunostomy for RECONstruction after PANCreatoduodenectomy (RECOPANC). Perioperative and Long-Term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. unveröffentlicht
- 126 *Shapiro S, Wilk M.* An Analysis of Variance Test for Normality. *Biometrika* 1965; 52: 591 – 611
- 127 *Pearson K.* On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine Series 5* 1900; 50: 157 – 175
- 128 *Student.* The probable error of a mean. *Biometrika* 1908; 6: 1 – 25
- 129 *Howell DC.* Statistical methods for psychology. 5. Aufl. Pacific Grove, Calif: Duxbury/Thomson Learning; 2002
- 130 *Taylor & Francis, Hrsg.* Proceedings of the Royal Society of London; 1895

- 131 *Wilcoxon F*. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin* 1945; 1: 80 – 83
- 132 *Spearman C*. The Proof and Measurement of Association between Two Things. *The American Journal of Psychology* 1904; 15: 72
- 133 *Fisher R*. On the Interpretation of X^2 from Contingency Tables, and the Calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society* 1922; 85: 87 – 94
- 134 *Harrell FE*. Regression modeling strategies. With applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. 5. Aufl. New York, NY: Springer; 2010
- 135 *Howard JM*. History of pancreatic head resection - the evaluation of surgical technique. *The American Journal of Surgery* 2007; 194: 6 – 10
- 136 *del Castillo F, Rattner D, Warshaw A*. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Archives of Surgery* 1995; 130: 295 – 299
- 137 *Trede M, Schwall G, Saeger HD*. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211: 447 – 458
- 138 *Cameron JL, Pitt H, Yeo CJ*. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217: 435 – 438
- 139 *Urbonas K, Gulbinas A, Smailyte GPD*. Factors influencing survival after pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma depend on patients' age. *Digestive Surgery* 2015; 32: 60 – 67
- 140 *Distler M, Kersting S, Rückert F et al*. Chronic pancreatitis of the pancreatic remnant is an independent risk factor for pancreatic fistula after distal pancreatectomy 2014; 14
- 141 *Suc B, Msika S, Fingerhut A et al*. Temporary Fibrin Glue Occlusion of the Main Pancreatic Duct in the Prevention of Intraabdominal Complications After Pancreatic Resection. *Annals of Surgery* 2003; 237: 57 – 65
- 142 *Oláh A, Issekutz Á, Belágyi T et al*. Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2009; 96: 602 – 607
- 143 *Fahy BN, Frey C, Ho HS et al*. Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy. *The American Journal of Surgery* 2002; 183: 237 – 241
- 144 *Ueda J, Miyasaka Y, Ohtsuka T et al*. Short- and long-term results of the Frey procedure for chronic pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 211 – 216

- 145 *Zhou Y, Shi B, Wu L et al.* Frey procedure for chronic pancreatitis: Evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: A meta-analysis. *Pancreatology* 2015
- 146 *Cauchy F, Regimbeau J, Fuks D et al.* Influence of bile duct obstruction on the results of Frey's procedure for chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 21 – 26

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

A. / Aa.	-	Arteria /Arteriae
AaDO ₂	-	Alveoarterielle Sauerstoffdifferenz
AJCC	-	American Joint Comitee on Cancer
APACHE-II	-	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ASA	-	American Society of Anestesiologists
AWMF	-	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	-	Body Mass Index
DEPKR	-	Duodenumhaltenden Pankreaskopfresektion
EORTC	-	European Organisation of Research and Treatment of Cancer
EF	-	Exakter Fisher-Test
FAMMM	-	Familiäres atypisches multiple Muttermale- und Melanomsyndrom
GIST	-	Gastrointestinaler Stromatumor
HBOC	-	Hereditary breast-ovarian cancer syndrome
HNPCC	-	Hereditäres Nicht-polyposis-assoziiertes Kolonkarzinom
IPMN	-	Intraduktale Papillär-Muzinöse Neoplasie
ISGPF	-	International Study Group of Pancreatic Fistula
ISGPS	-	International Study Group of Pancreatic

		Surgery
ITS	-	Intensivstation
Lig. / Ligg.	-	Ligamentum / Ligamenta
N. / Nn.	-	Nervus / Nervi
NET	-	Neuroendokriner Tumor
NNT	-	Numbers needed to treat
OP	-	Operation
OPS	-	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PF	-	Pankreasfistel
PG	-	Pankreatogastrostomie
PJ	-	Pankreatojejunostomie
PPPD	-	Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy
RT	-	Restriktive Therapie
SAPS-II	-	Simplified Acute Physiology Score II
SGB IV	-	Sozialgesetzbuch IV
SOFA	-	Sequential Organ Failure Assessment
ST	-	Standardtherapie
UICC	-	Union Internationale Contre le Cancer
V. / Vv.	-	Vena / Venae
WHO	-	World Health Organisation
WMU	-	Mann-Whitney-U-Test
ZNS	-	Zentrales Nervensystem

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Übersicht über die Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms	3
Tabelle 1.2	TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms	14
Tabelle 1.3	UICC-Stadiengruppierungen des Pankreaskarzinoms	15
Tabelle 1.4	Schweregradeinteilung der postoperativen Magenentleerungsstörung nach ISGPS	18
Tabelle 1.5	Klassifikation der postoperativen Pankreasfistel nach ISGPF	19
Tabelle 1.6	Einteilung der postoperativen Blutung	22
Tabelle 1.7	Clavien-Dindo-Klassifikation der postoperativen Komplikationen	25
Tabelle 1.8	Übersicht vorangegangener vergleichender Studien Pankreatogastrostomie versus Pankreatojejunostomie	30
Tabelle 2.1	Übersicht über die Datengewinnung	33
Tabelle 3.1	Statistischer Überblick: Geschlechts- und Altersverteilungen, Vorerkrankungen, ASA-Klassifikation	38
Tabelle 3.2	Statistischer Überblick: Durchgeführte Operationen, Komplikationen, Verweildauer	39
Tabelle 3.3	Ergebnisqualität der Pankreatoduodenektomien, Pankreaslinksresektionen und Frey-Operationen	40
Tabelle 3.4	Tumorklassifikation in der Gruppe „Maligne Erkrankungen“	41
Tabelle 3.5	Verteilung der T-Stadien (nach TNM-Klassifikation) in der Gruppe „Maligne Erkrankungen“	41
Tabelle 3.6	Verteilung der Gewebedifferenzierung in der Gruppe „Maligne Erkrankungen“	41
Tabelle 3.7	Grundsätzliche Vergleichbarkeit der Gruppen Standard- und restriktive Volumentherapie	43
Tabelle 3.8	Vergleich der Gruppen Standard- und restriktive Volumentherapie	44
Tabelle 3.9	Grundsätzliche Vergleichbarkeit der Gruppen Pankreatojejunostomie und Pankreatogastrostomie	46
Tabelle 3.10	Vergleich der Gruppen Pankreatojejunostomie und Pankreatogastrostomie	47
Tabelle 3.11	Multivariate logistische Regression für die abhängige Variable „Auftreten einer Pankreasfistel“ und „Auftreten einer Pankreasanastomoseninsuffizienz“	48

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Operationssitus nach klassischer Kausch-Whipple-Operation	6
Abbildung 1.2	Operationssitus nach PPPD mit Pankreatojejunostomie	9
Abbildung 1.3	Operationssitus nach PPD mit Pankreatogastrostomie	10
Abbildung 1.4	Operationssitus nach Beger-Operation	12
Abbildung 1.5	Operationssitus nach Frey-Operation	13
Abbildung 1.6	Therapeutischer Algorhythmus bei Pankreasfistel	21
Abbildung 1.7	Typische Blutungslokalisationen nach Pankreasoperation	23
Abbildung 1.8	Beispielrechnung Standardisierte perioperative Volumengabe	26
Abbildung 2.1	Ausschluss aus dem Patientenkollektiv	34
Abbildung 3.1	Gruppenbildung nach perioperativer Volumengabe	42
Abbildung 3.2	Gruppenbildung nach Anastomosenart	45

7.4 Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

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

Gießen, den 14.04.2016

Konrad Tolksdorf

7.5 Danksagung

Für die Überlassung des Themas, bzw. die Beratung und Unterstützung meiner Doktorarbeit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Winfried Padberg und Herrn Dr. Andreas Hecker. Für das Korrekturlesen des statistischen Teils dieser Arbeit danke ich Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann und der gesamten Arbeit meinem guten Freund Dr. Johannes Bollmann.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein Studium und diese Dissertationsarbeit so nicht möglich gewesen wäre.