

Distale Pankreasresektion:
Risikofaktoren, Inzidenz und Mortalität einer
postoperativen Pankreasfistel. Prävention durch
perioperatives Management.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Shachi Jenny Sharma

aus Köln

Giessen 2014

Distale Pankreasresektion:
Risikofaktoren, Inzidenz und Mortalität einer
postoperativen Pankreasfistel. Prävention durch
perioperatives Management.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Shachi Jenny Sharma

aus Köln

Giessen 2014

Aus der

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie

Direktor: Prof. Dr. Winfried Padberg

des Uniklinikums Giessen und Marburg GmbH

Standort Giessen

Betreuer: Prof. Dr. Winfried Padberg

Gutachter: Prof. Dr. Hilmar Stracke

Datum der Disputation: 26.01.2015

Erklärung

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

Giessen, 12.09.2014

Shachi Jenny Sharma

meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
2	GRUNDLAGEN	2
2.1	Das Pankreas	2
2.1.1	Makroskopische Anatomie.....	2
2.1.2	Physiologie	3
2.1.3	Diagnostisches Vorgehen.....	5
2.1.4	Bildgebende Diagnostik.....	8
2.1.5	Pathologien des Pankreas	9
2.1.6	Operationsmethoden	13
2.1.7	Postoperative Komplikationen	14
3	ZIEL/FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	18
4	MATERIAL UND METHODE.....	19
4.1	Material	19
4.1.1	Patientenkollektiv	19
4.1.2	Patientenunterlagen.....	20
4.1.3	Literatur.....	20
4.2	Methodik	20
5	Ergebnisse.....	22
5.1	Patientengeschlecht und Ausbildung einer postoperativen Pankreasfistel	22
5.2	Alterseinteilung der Patienten mit und ohne Fistel.....	23

5.3	Body Mass Index (BMI) und Fistelausbildung	24
5.4	Durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten mit und ohne Fistel.....	25
5.5	Durchschnittliche Operationsdauer der Patienten mit und ohne Fistel.....	26
5.6	Korrelation zwischen Nikotin- und Alkoholabusus und der Ausbildung einer postoperativen Insuffizienz des Pankreasstumpfs	27
5.7	Blutgruppe und Fistelbildung	28
5.8	Deskription der zugrundeliegenden klinisch-pathologischen Diagnose bei Patienten mit Pankreasstumpfsuffizienz	29
5.9	Komorbiditäten und Fistelbildung	31
5.10	Neoadjuvante Therapie in Korrelation zur Pankreasfistel	32
5.11	Präoperatives Anwenden von Immunsuppressiva und Fistelinzidenz.....	32
5.12	Histologisches Vorliegen von Entzündungszeichen.....	33
5.13	Intraoperative Gabe von Blutbestandteilen.....	33
5.13.1	Erythrozytenkonzentrate	33
5.13.2	Thrombozytenkonzentrate.....	34
5.13.3	Fresh Frozen Plasma (FFP)	34
5.14	Ausdehnung der Operation und Fistelbildung.....	34
5.15	Absetzungsmethoden und Fistelbildung	34
6	Diskussion.....	36
7	Zusammenfassung.....	53
7.1	Zusammenfassung	53
7.2	Summary	55
8	Literaturverzeichnis.....	56
9	Anhang	63

9.1	Abkürzungsverzeichnis	63
9.2	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	65
9.2.1	Tabellen.....	65
9.2.2	Abbildungen	65
9.3	Danksagung	66

1 EINLEITUNG

Die Chirurgie des Pankreas hat einen hohen Stellenwert in der Viszeralchirurgie und geht mit einer hohen postoperativen Morbidität einher [1-3]. Unter Anderem stellt die Pankreaslinksresektion hier eine besondere Herausforderung dar. Eine gefürchtete Hauptkomplikation der Pankreaslinksresektion ist hierbei die Entwicklung einer postoperativen Pankreasstumpfsuffizienz mit einer nachfolgenden Pankreasfistel, die mit einer hohen Letalität einhergehen kann [4-5].

Um die Entstehungsmechanismen einer Pankreasfistel verstehen zu können, ist es wichtig, eine Analyse des operierten oder zu operierenden Patientenguts zu betreiben.

Es muss versucht werden, mögliche prädisponierende Faktoren zu vermeiden oder zu verringern sowie das perioperative Management, d.h. auch Operationstechniken zu verbessern, um präventive Maßnahmen zu etablieren.

In der Literatur gibt es bereits einige Postulationen bezüglich möglicher Risikofaktoren und präventiver Möglichkeiten zur Vermeidung einer Pankreasstumpfsuffizienz. Ein einheitlicher Konsens, insbesondere auch die Verschlusstechniken im Rahmen der Pankreaslinksresektion betreffend, liegt allerdings nicht vor. So konnte auch die jüngst durchgeführte multizentrische kontrolliert randomisierte DISPACT Studie keine Verringerung der Inzidenz einer Pankreasstumpfsuffizienz durch eine Modifikation der Operationstechnik erzielen [6].

Ziel dieser Arbeit war es, anhand unserer Daten eine Aussage bezüglich der Inzidenz einer postoperativen Pankreasstumpfsuffizienz und bezüglich der Risikofaktoren inklusive der Operationstechniken in unserem Patientengut zu treffen. Die an unserer Klinik angewandte routinemäßige Absetzungsmethode des distalen Pankreas mittels linearem Klammernahtgerät mit oder ohne Übernähung und mit oder ohne Anwenden von Gewebekleber sollte hierbei besonderes Augenmerk erhalten.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Das Pankreas

2.1.1 Makroskopische Anatomie

Das Pankreas (griech.: *pánkreas*, *pán* für „alles“, *kréas* für „Fleisch“; deutsch: Bauchspeicheldrüse) ist ein ca. 15 cm langes, ca. 3 – 4 cm breites, 70 – 100 g schweres sekundär retroperitoneal gelegenes Organ. Es wird in drei Abschnitte eingeteilt: Caput pancreatis (Pankreaskopf), Corpus pancreatis (Pankreaskörper) und Cauda pancreatis (Pankreasschwanz). Der Pankreaskopf liegt an der Pars descendens duodeni und verlängert sich kaudal in den Processus uncinatus, der bis an die Pars horizontalis duodeni heranreicht. Der Corpus pancreatis liegt in Höhe des 1.-2. Lendenwirbelkörpers und wird durch die Incisura pancreatis (Pankreaseinkerbung; bedingt durch die Lage der A. sowie V. mesenterica superior bzw. Vena portae) vom Pankreaskopf abgegrenzt. Innerhalb des Drüsenparenchyms liegt der Ductus pancreaticus Wirsungianus (Hauptausführungsgang des Pankreas), der sich unter normalen anatomischen Verhältnissen mit dem Ductus choledochus (großer Gallengang) vereint. Sie münden zusammen über die Papilla duodeni major (Papilla Vateri) im Duodenum. Seltener ist der zusätzliche Ductus pancreaticus accessorius Santorini im Drüsenparenchym vorzufinden. Dieser mündet zumeist in der Papilla duodeni minor, die etwas weiter kranial der Papilla Vateri liegt. Über den Ductus pancreaticus werden die vom Pankreas produzierten exokrine Sekrete in das Duodenum geleitet. Die arterielle Versorgung des Organs erfolgt zum einen von kranial aus dem Stromgebiet des Truncus coeliacus über Äste der A. gastroduodenalis und der A. lienalis, zum anderen von kaudal über die A. pancreaticoduodenalis inferior mit Ursprung aus der A. mesenterica superior. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vv. mesentericae superior et inferior sowie über die V. lienalis in die Vena portae hepatis. Der Lymphabfluss des Caput pancreatis erfolgt über die Nodi pancreaticoduodenales anteriores et posteriores sowie gastroduodenales und

mesenterici superiores. Die Lymphe des Corpus wird den Nodi pancreatici superiores et inferiores zugeleitet, die der Cauda der Nodi splenici. Die sekundären Lymphstationen liegen in den Nodi hepatici und coeliaci sowie den Nodi mesenterici superiores. Die Innervation des Pankreas erfolgt über sympathische Nervenfasern aus dem Plexus coeliacus und parasymphatische Fasern des N. vagus [7].

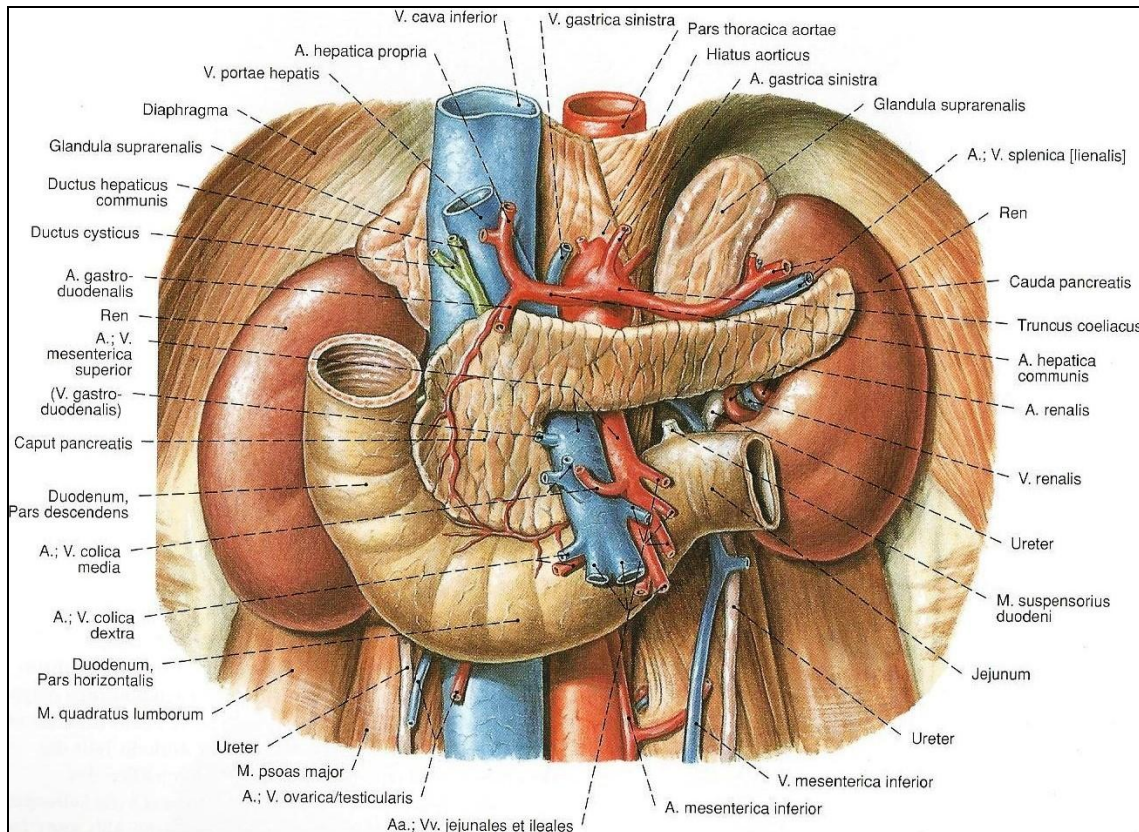


Abbildung 1: Die Anatomie des Pankreas [8].

2.1.2 Physiologie

Das Pankreas hat zwei voneinander unabhängige Funktionen: eine endokrine und eine exokrine. Die endokrine Funktion besteht vor allem in der Regulierung des Glukosestoffwechsels. Die exokrine Funktion dient vor allem der Neutralisation des sauren Magensaftes sowie der intestinalen Verdauung durch pankreatische Enzyme [9-10].

Der endokrine Anteil macht nur circa 2-3 % des Pankreasgewebes aus und stellt sich in Form der Langerhans-Inseln (Insulae pancreaticae) dar, welche in dem exkretorischen Anteil der Drüse eingeschlossen sind und vor allem in der Cauda pancreatis liegen. Die Langerhans-Inseln bestehen aus vier endokrinen Zelltypen, die jeweils unterschiedliche Hormone produzieren.

Die A-Zellen (Alphazellen, Glukagonozyten) machen ca. 20 % der endokrinen Zellen aus, gehören wie die im Folgenden ebenfalls beschriebenen Zellen zum DNES-System (DNES = diffuses neuroendokrines System) und produzieren das Hormon Glukagon. Die B-Zellen (Betazellen, Insulinozyten) machen ca. 70 % des endokrinen Pankreasanteils aus und produzieren Insulin. Die D-Zellen (Deltazellen, Somatostatin bildende Zellen) produzieren Somatostatin, welches während der Verdauung ausgeschüttet wird und unter Anderem die Sekretion der Verdauungsenzyme Gastrin und Pepsin hemmt [10]. In der Behandlung der postoperativen Pankreasstumpfsuffizienz gewinnt dieses Peptidhormon aufgrund der Herunterregulation der proteolytischen Verdauungsenzyme im Pankreassekret zunehmend an Bedeutung. Es wird als Somatostatin-Analogon synthetisch hergestellt [11-15]. Die PP-Zellen (Pankreatisches Polypeptid bildende Zellen) bilden das pankreatische Polypeptid [7].

Das exokrine Gewebe des Pankreas macht ca. 97 – 98 % aus und produziert täglich 1000 – 2000 ml alkalisches Pankreassekret mit einem pH-Wert von ca. 8,5. Dieses Sekret ist zusammengesetzt aus Wasser (ca. 95 %), Bikarbonaten und Verdauungsenzymen.

Bei den Verdauungsenzymen des Pankreas handelt es sich um Endopeptidasen (Trypsin, Chymotrypsin, Elastase), Exopeptidasen (Carboxypeptidase A/B), lipolytische Enzyme (Lipase, Cholesterolesterase, Phospholipase A) und amylytische Enzyme (α -Amylase) [16].

Einige dieser Enzyme werden in ihrer aktiven Form produziert und sezerniert. α -Amylase spaltet Stärke und Glykogen zu Oligo- und Disacchariden, Lipase spaltet Esterbindungen wie z.B. Triglyzeride zu Monoglyzeriden und Fettsäuren, Phosphodiesterase (Ribonuklease und Desoxyribonuklease) spaltet Nukleinsäuren in Oligonukleotide. Andere wiederum werden als sogenannte Proenzyme produziert und erst im Lumen des Duodenums durch die dort vorhandenen Enzyme zu ihrer aktiven

Form umgewandelt. Die Endopeptidase spaltet hierbei Proteine, die Exopeptidase spaltet Aminosäuren und die Phospholipase A und B spalten Phospholipide, Lecithin und Kepahlin [17-18].

2.1.3 Diagnostisches Vorgehen

2.1.3.1 Exokrine Funktion

2.1.3.1.1 α -Amylase, Lipase und Trypsinogen

Die α -Amylase (oder seine Isoenzyme) kann im Serum, im Urin als Urinamylase oder Amylase-Kreatinin Clearance-Ratio in Aszites und in pleuralen Ergüssen bestimmt werden bzw. nachweisbar sein. Ein erhöhter Wert spricht zumeist für eine Entzündung des Pankreas. Bei einer akuten Pankreatitis steigt der α -Amylase Wert innerhalb von 24 Stunden über das 3-fache der Norm an. Die Erhöhung hält bei der akuten Pankreatitis ca. 3 – 5 Tage an, und kann bei der chronischen Pankreatitis auch mehrere Wochen anhalten [19].

Zu beachten ist, dass eine Erhöhung der Serum-Amylase nicht spezifisch für eine Erkrankung des Pankreas ist, da das Enzym auch durch andere Organe (Speicheldrüsen, Eileiter, Leber, Dünndarm, Peritoneum, Nieren) produziert wird. Bei Karzinomen der Lunge, des Ösophagus, der Brust und der Ovarien kann es ebenfalls paraneoplastisch vermehrt sezerniert werden. Durch die Isoenzymbestimmung können Erkrankungen des Pankreas (P-Isoenzym/Amylase) von anderen Erkrankungen diagnostisch abgegrenzt werden. Die Urinamylase sowie die Amylase-Kreatinin Clearance-Ratio sind nicht wesentlich sensitiver als die Serumamylase [20].

Ein Nachweis von α -Amylase im Aszites kann für eine akute Pankreatitis sprechen, jedoch ebenso für einen rupturierten Ductus pancreaticus, eine Leckage einer Pankreaspseudozyste, eine postoperative Insuffizienz nach Pankreasoperation oder weitere abdominelle Erkrankungen (z.B. Darmperforation). In einem Pleuraerguss kann das Vorliegen von α -Amylase auf eine akute bzw. chronische Pankreatitis hinweisen, differentialdiagnostisch sind in seltenen Fällen ein Lungenkarzinom sowie eine Ösophagusperforation zu bedenken.

Bei Erhöhung der Amylase ohne die Bestimmung der Isoenzyme ist der Nachweis der Serumlipase sinnvoll. Diese ist pankreasspezifischer und sensitiver und steigt bei akuter Pankreatitis ebenfalls innerhalb 24 Stunden über die Normwerte an. Die Serumlipase hat jedoch eine längere Halbwertszeit, so dass sie nach Abklingen der akuten Entzündung länger nachweisbar bleibt.

Serum-Trypsinogen ist bei einer akuten Pankreatitis erhöht, bei einer chronischen Pankreatitis mit Steatorrhoe verringert und bei einer chronischen Pankreatitis ohne Steatorrhoe normwertig [19].

2.1.3.1.2 Fäkale Elastase, fäkale Chymotrypsinbestimmung

Die fäkale Elastase wird im Stuhl nachgewiesen und liegt in erniedrigten Mengen vor allem bei einer exokrinen Pankreasinsuffizienz vor. Sie ist sensitiver als die fäkale Chymotrypsinbestimmung.

2.1.3.1.3 Pankreasfunktionstests

Sekretin-Pankreozymin-Test

Dieser Test, auch Sekretin-Cholezystokinin-Test oder Sekretin-CKK-Test genannt wird bei Verdacht auf eine Pankreasinsuffizienz eingesetzt und ist invasiv. Hierbei wird eine doppel-läufige Sonde in das Lumen des Duodenums gelegt. Über das eine Sondenlumen wird kontinuierlich Magensekret abgesaugt, über das zweite Sondenlumen wird fraktioniert Duodenalsekret, jeweils vor und nach Stimulation mit Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin i.v. gewonnen. Bei chronisch-progressiven Pankreatitiden nimmt durch den fibrotischen Ersatz des exokrinen (später auch endokrinen) Pankreasgewebes die Stimulierbarkeit ab und es werden insgesamt weniger Sekretvolumen, Bicarbonat und Enzyme sezerniert [20].

Pankreolauryl-Test

Ein oral appliziertes Tripeptid (Fluoreszein-Dilaurat) wird durch Pankreasesterasen gespalten und nachfolgend die Abbauprodukte (freie Fluoreszeine) im 10-Stunden Sammelurin bestimmt. Bei Pankreasfunktionseinschränkung ist die Fluoreszeinkonzentration erniedrigt [20].

2.1.3.2 Endokrine Funktion

Eine Störung des endokrinen Systems des Pankreas hat zumeist eine gestörte Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus zur Folge. Bei Verdacht auf Störung des endokrinen Systems wird in der Regel zunächst der Nüchternblutzucker mehrmalig bestimmt. Bei persistierend erhöhten Werten wird eine weitere Diagnostik zur Bestimmung der Sekretionsreserve der B-Zellen eingeleitet (z.B. mittels dem oralen Glukosetoleranztest). Bei den (seltenen) endokrin aktiven Tumoren, die je nach Hormonproduktion mit spezifischen Symptomen einhergehen können, werden die entsprechenden Hormone bestimmt.

2.1.3.3 Tumormarker

Beim Adenokarzinom des Pankreas können der Tumormarker Ca 19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9) sowie das CEA (Carcinoembryonale Antigen) bestimmt werden.

Das Ca 19-9 ist ein Karzinom-Antigen, das in der Diagnostik und vor allem in der Verlaufskontrolle gastrointestinaler Karzinome eingesetzt wird. In der Pankreaskarzinomdiagnostik hat der Tumormarker eine Sensitivität von 70-95 % und eine Spezifität von 72-90 %, kann allerdings auch im Rahmen einer Pankreatitis oder bei chronischem Nikotinabusus erhöht sein. Auch Gallenwegs-, Kolorektale-, Leber- und Magenkarzinome können mit einer erhöhten Ca 19-9 Konzentration einhergehen. Die genannten Tumormarker sind nicht generell zur ungezielten Tumorsuche im Sinne eines Tumorscreenings geeignet, sondern werden vor allem in der Verlaufskontrolle nach chirurgischen und/oder radiochemotherapeutischen Interventionen bestimmt [20].

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) hat eine geringere Sensitivität und Spezifität in der Pankreasdiagnostik als das Ca 19-9 und wird zumeist als additive Diagnostik eingesetzt.

2.1.4 Bildgebende Diagnostik

2.1.4.1 Sonographie und Endosonographie

Die transabdominelle Sonographie kann eine gute Beurteilung von Größe und Struktur des Pankreas erlauben, ist nicht invasiv, für den Patienten wenig belastend und wird somit in der Regel als erste bildgebende Diagnostik durchgeführt. Beurteilt werden können z.B. Ödeme, Nekrosestraßen, Kalzifikationen des Pankreasparenchyms, Pseudozysten und Tumoren. Sie ist jedoch abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und von der Darstellungsmöglichkeit des Pankreas (z.B. eingeschränkte Beurteilung durch Meteorismus, Adipositas etc.).

Deutlich besser ist die Darstellbarkeit des Organs im Rahmen der Endosonographie. Sie ist eine invasive Methodik, bei der ein Schallkopf über ein Endoskop eingeführt wird und vom Lumen des Magens oder des Duodenums aus das umliegende Gewebe geschallt wird. Hierbei besteht zusätzlich die Möglichkeit, Pankreassekret oder eine Biopsie zu gewinnen [17].

2.1.4.2 Computertomographie

Diese Untersuchung wird ergänzend zur Sonographie eingesetzt und stellt die Größe und die Struktur des Pankreas gut dar. Sie ist kostenintensiver als die Sonographie, bedeutet eine Strahlenbelastung für den Patienten, ist aber weniger untersucherabhängig und aussagekräftiger.

Sie ist hilfreich zur Beurteilung von entzündlichen Pankreasveränderungen, vom Pankreasgangsystem und der Resektabilität bei Pankreasmalignomen.

Eine gesteuerte Feinnadelpunktion (z.B. zum Keimnachweis bei infizierten Pankreasnekrosen oder –pseudozysten oder zur Gewinnung von biotischem Material zur Histologiebestimmung) ist hier möglich, kann aber mit einer Gefahr der Verletzung von Nachbarorganen und Entwicklung von Pankreasfisteln einhergehen [19].

2.1.4.3 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Diese invasive, untersucherabhängige Untersuchung wird nur noch selten zur rein diagnostischen Beurteilung des Pankreasgangsystems (sowie der Gallenwege)

eingesetzt, kommt jedoch weitaus häufiger therapeutisch zum Einsatz. Hierbei können Stenosen und Strikturen, Steine und Wandunregelmäßigkeiten des Gangsystems dargestellt werden und eine Intervention (z.B. Steinextraktion, Stenteinlage bei Stenosen) kann unmittelbar erfolgen. Eine häufige Komplikation dieser Untersuchung ist die akute Pankreatitis [19].

2.1.4.4 Magnetresonanzzholangiopankreatikographie (MRCP)

Die MRCP erlaubt eine akkurate, nicht invasive Darstellung des Pankreasgang-, sowie Gallengangsystems mittels T2-Wichtung und ist kombinierbar mit der T1-gewichteten Darstellung des Oberbauchs zur zusätzlichen Beurteilung des Drüsenparenchyms sowie der umgebenden Organe [21]. Sie hat als rein diagnostische Maßnahme die ERCP nahezu abgelöst.

2.1.5 Pathologien des Pankreas

2.1.5.1 Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist dadurch gekennzeichnet, dass nach Ausschalten der Auslöser das Organ vollständig ausheilen kann, z.T. jedoch mit morphologischen und funktionellen Defekten. Häufige Ursachen sind Gallenwegserkrankungen (entspricht einer akuten biliären Pankreatitis) (45 %) und Alkoholabusus (35 %). In ca. 15 Prozent der Fälle handelt es sich um eine idiopathische Ätiologie. Weitere seltenere Ursachen können eine hereditäre Genese (hereditäre Pankreatitis: autosomal-dominanter Erbgang mit Mutation im kationischen Trypsinogen), Medikamente (wie z.B. Diuretika, Betablocker, Glukokortikosteroide, Antibiotika, Zytostatika), Bauchtraumata, Virusinfektionskrankheiten wie Mumps, Hyperlipidaemie und ERCP-Eingriffe sein. Leitsymptome dieser Erkrankung sind starke abdominelle, gürtelförmig in den Rücken ausstrahlende Schmerzen sowie eine Erhöhung der Serum-Amylase über das dreifache der Norm und Erhöhung der Serum-Lipase. Ferner kann es zu Übelkeit und Erbrechen, Meteorismus, Fieber, Schockzeichen und dem Cullen- (periumbilikale petechiale Blutungen oder Hämorrhagien) oder Grey-Turner-Zeichen (Einblutungen in die

Flanken) kommen [22]. Bei den drei zuletzt genannten Symptomen handelt es sich um prognostisch ungünstige Symptome, da sie ein Hinweis für einen hämorrhagisch-nekrotisierenden Verlauf sein können.

Der Verlauf kann insgesamt in drei Schweregrade eingeteilt werden [22]. Es werden eine akute interstitielle (ödematöse) Pankreatitis (80 – 85 %) mit einer geringen Letalität, eine akute nekrotisierende Pankreatitis mit Partialnekrose (gesamt 15 – 20 %) und eine akute hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis mit einer Totalnekrose (Letalität über 50 %) unterschieden.

Komplikationen der Erkrankung können eine Sepsis, Kreislaufschock, Verbrauchskoagulopathie (DIC), ARDS, akutes Nierenversagen, Arrosion umgebender Gefäße, Milzvenen- und Pfortaderthrombosen, Pankreasabszesse und postakute Pankreaspseudozysten sein [22].

2.1.5.2 Chronische Pankreatitis

Bei der chronischen Pankreatitis handelt es sich um eine fortschreitende Entzündung des Pankreas mit irreversiblen Schäden des Parenchyms, so dass sowohl die exokrine als auch die endokrine Funktion absolut eingeschränkt sein kann. Sie kann chronisch-rezidivierend (mit akuten Schüben) auftreten oder chronisch-progredient verlaufen.

Man klassifiziert die chronische Pankreatitis in eine Pankreatitis mit fokaler Nekrose, mit segmentaler/diffuser Fibrose und kalzifizierend. Eine Sonderform ist die obstruktive chronische Pankreatitis (Pankreasatrophie infolge Obstruktion im Gangsystem) [22]. Die Ätiologie ähnelt der der akuten Pankreatitis, wobei die häufigste Ursache bei der chronischen Pankreatitis der Alkoholabusus ist (ca. 80 %). Leitsymptom ist der rezidivierende oder chronische Schmerz, der im fortgeschrittenen Stadium ganz fehlen kann. Zudem kommt es häufig aufgrund einer exokrinen Insuffizienz zu einer Nahrungsintoleranz und zur Maldigestion (mit Gewichtsabnahme, Fettstühlen, Meteorismus und Diarrhoe), aufgrund einer endokrinen Insuffizienz zum Insulinmangeldiabetes.

2.1.5.3 Autoimmunpankreatitis

Die, manchmal nur schwer zu diagnostizierende Autoimmunpankreatitis (AIP) beschreibt eine eigenständige Entität der Pankreatitis mit den Eigenschaften einer diffusen oder fokalen Entzündung des Pankreas, welche zytologisch oder histologisch

mit einem lymphoplasmazellulären Infiltrat sowie einer Fibrosebildung einhergeht, oftmals einen Tumor imitiert und gut auf Steroide anspricht [23].

2.1.5.4 Pankreaskarzinome / Intraglandulär gelegene Malignome

Die Pankreaskarzinome treten mit einer Inzidenz von 10/100000 Einwohner auf und stellen nach dem Kolon- und Magenkarzinom den dritthäufigsten Tumor des Verdauungstraktes dar. Häufig handelt es sich hierbei um Karzinome duktalem Ursprungs (Adenokarzinom, adenosquamöses Karzinom, Riesenzellkarzinom, mikroadenomatöses Karzinom). Differentialdiagnostisch kann es sich um ein Azinuszellkarzinom, sarkomatöse Tumoren (malignes fibröses Histiocytom, Leiomyosarkom etc.), mischzellige Tumoren (Pankreatoblastom, malignes Lymphom) oder Metastasen eines entfernt liegenden Primarius (Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Melanom) handeln. Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgt nach dem TNM-System der UICC (Union Internationale contre le Cancer) [23]. Die intraduktal papillär muzinösen Neoplasmen (IPMN) des Pankreas stellen eine, mit steigender Frequenz beschriebene Tumorentität dar, die ein malignes Potential aufweisen, aber per se noch keinen malignen Tumor darstellen [24].

2.1.5.5 Neuroendokrine Tumoren (NET)

Auf dieses Kapitel wird zur Vervollständigung nur kurz eingegangen. Der häufigste endokrin aktive Tumor ist das Insulinom, welches Insulin produziert. Des Weiteren befinden sich in dieser Gruppe das Zollinger-Ellison-Syndrom (= Gastrinom), das Glukagonom, das Somatostatinom, das neuroendokrine Karzinom, das Verner-Morrison-Syndrom (= VIPom) sowie der Formenkomplex des MEN (multiple endokrine Neoplasien), dessen Lokalisation zum Teil ebenfalls im Pankreas liegen kann [22].

2.1.5.6 Weitere benigne Tumoren des Pankreas

Dieser Entität gehören angeborene Pankreaszysten, Pankreaspseudozysten, Polypen, Papillome, Adenome/Zystadenome, Fibrome, Leiomyome, Lymph/Hämangiome und Echinokokkuszysten an [25].

2.1.5.7 Traumata

Stumpfe sowie penetrierende Bauchtraumata können das Pankreasparenchym verletzen. Entscheidend ist hierbei die Verletzung des Ductus pancreaticus Wirsungianus.

2.1.6 Operationsmethoden

In diesem Kapitel soll die der Arbeit zugrundeliegende Operationsmethode der distalen Pankreasresektion beschrieben werden. Andere Operationsmethoden werden hier nicht näher beschrieben.

Insgesamt gibt es zwei Standardzugangswege in der Operation des Pankreas, die auf die Notwendigkeit des großzügigen Exponierens der Oberbauchorgane beruhen. Zum einen kann die mediane Laparotomie, zum anderen eine quere bogenförmige Oberbauchlaparotomie entlang der Rippenbögen als Zugangsweg gewählt werden. Alternativ kann die laparoskopische Pankreasteilresektion erfolgen. Nach der Laparotomie erfolgt die Eröffnung der Bursa omentalis und die Spaltung des peritonealen Überzugs des Pankreas sowie die Durchtrennung der Aa. und Vv. gastricae breves. Dadurch wird das ventrale Umklappen des Magenfundus ermöglicht, was eine bessere Exploration sowie Palpation der Drüse bewirkt. Anschließend erfolgt bei geplanter En-Bloc Resektion des Pankreasschwanz mit Exstirpation der Milz das vorsichtige Lösen der Milz durch Durchtrennung des Ligamentum lienophrenicum und lienocolicum, sowie die Spaltung der peritonealen Umschlagsfalte dorsal der Milz. Hiernach kann der Pankreasschwanz zur bimanuellen Palpation aus dem Retroperitonealraum ausgelöst und hochgeklappt werden. Anschließend wird die Absetzungsgrenze festgelegt, hierbei dient die Pfortader orientierend als Begrenzung. Bei Befall des Pankreaskorpus muss die erweiterte distale Pankreatektomie überdacht werden. Zum Absetzen des distalen Pankreas muss die V. mesenterica superior vom Corpus abgelöst werden. Anschließend müssen A. lienalis und V. lienalis freipräpariert und deren Äste bis zum Absetzungsrand unterbunden werden. Als letzter Schritt erfolgt nun die Resektion des linken Pankreas. Hier gibt es verschiedene Möglichkeiten der Absetzung. Eine häufige Methode ist heutzutage die Absetzung mittels linearen Klammernahtinstruments (Stapler). Hierbei handelt es sich um ein reines Verschlussinstrument, dessen Klammern in einer geraden Linie entlang der geplanten Absetzungslinie gesetzt werden. Der Stapler setzt eine doppelte Klammerreihe mit gegeneinander versetzten Klammern aus Titan oder resorbierbarem Material. Die Magazine unterscheiden sich in den verschiedenen Magazinlängen und Klammerhöhen. Vor dem routinemäßigen Anwenden des Staplers wurde das distale Pankreas in der

Regel fischmundartig mit dem Skalpell abgesetzt, der Ductus pancreaticus Wirsungianus umstochen und die Absetzungsränder der Resektionsfläche aneinander adaptierend vernäht. An verschiedenen Zentren findet diese Absetzungsmethode regelmäßige Anwendung. Nach Absetzen des Stumpfs mit dem Stapler können die Absetzungsränder manuell mit resorbierbarem Nahtmaterial zur Verstärkung der Klammerreihe umstochen werden [23, 25].

Einige Operateure verwenden Gewebekleber wie physiologischen 2-Komponentenkleber biologischen Ursprungs um die Absetzungsränder abzudichten. Als Haemostyptikum finden Präparate wie Kollagenvlies (Kollagenfibrillen equinen Ursprungs, welche die Thrombozytenaggregation forcieren) oder auch oxygenierte Zellulose Verwendung.

Eine Milzerhaltung wird bei der distalen Pankreasresektion tendenziell aufgrund der Vermeidung des Postsplenektomiesyndroms angestrebt. Hier muss jedoch bedacht werden, dass aufgrund der, von der Pankreasdrüse in die V. lienalis mündenden Venen, der Patient mit einem höheren Risiko der Milzvenenthrombose nach Unterbindung dieser Drüsenvenen belastet ist, so dass im Allgemeinen eine simultane Splenektomie als Alternative in Erwägung zu ziehen ist. Die Splenektomie ist natürlich jedoch abhängig von dem pathologischen Geschehen des Pankreas. So ist die Splenektomie bei Malignomen aufgrund des oben beschriebenen Lymphabflusses onkologischer Standard.

2.1.7 Postoperative Komplikationen

Wie bei sämtlichen operativen Eingriffen kann auch im Rahmen einer Pankreaslinksresektion eine Vielzahl unerwünschter Komplikationen eintreten.

An dieser Stelle werden die Wichtigsten aufgezählt: Blutungen, Schmerzen, Verletzung von Nachbarorganen, Peritonitis, Lymphfisteln, Cholecystitis, Magenulzerationen, Platzbauch, Narbenhernien, R1-Resektion mit eventueller Notwendigkeit der Re-Operation, thrombembolische Ereignisse, Pankreatitis, Pankreasnekrosen, Infektionen, Sepsis und Tod.

In diesem Zusammenhang wird insbesondere auf die gefürchtete Komplikation der postoperativen Pankreasleckage mit konsekutiver Fistelbildung eingegangen, welche nach wie vor mit bis zu 64% eine hohe Inzidenz aufweist und zu einer erhöhten postoperativen Letalität bei der distalen Pankreasresektion führt [1, 3-6, 26-27]. Daten zu Risikofaktoren sind rar.

Wie Bassi et al. zusammengefasst haben, gibt es in der Literatur keine einheitliche Definition der Pankreasleckage [28]. Dieses zeigt folgende Tabelle:

Cogbill 1991: greater than 50 ml of fluid with an elevated amylase content drained externally for at least 3 consecutive days [29]
Büchler 1992: concentration of amylase and lipase in the drainage fluid more than 3 days p.o. of more than three times the serum concentration and a drainage volume of more than 10 ml/24 h at the same time [30]
Cullen 1994: the recovery of fluid from the peripancreatic drains with an amylase content 5 times greater than normal, leakage demonstrated radiographically, or anastomotic disruption confirmed at reoperation [31]
Yeo 1995: drainage of greater than 50 ml of amylase-rich fluid on or after postoperative day 10 [32]
Ridgeway 1996: increased peripancreatic drain output as initial manifestation; very high amylase content with non bilious aspect as confirmation [33]
Howard 1997: drainage fluid with amylase level more than 3 times the normal serum values or radiological evidence of a leak [34]
Lowy 1997: elevated level of amylase (12.5 times the upper limit of normal for serum amylase) in the drain fluid on or after postoperative day 3 [35]
Chew 1997: persistently high output (150 ml) of amylase-rich fluid from the peripancreatic drains after postoperative day 10 or a leak that was demonstrated radiographically [36]
Howard 1998: more than 10 ml/day of drainage fluid with an amylase and lipase concentration more than 3 times the serum concentration more than 5 days after the procedure [37]
Sato 1998: high amylase level (11,000 U/l) in the drainage fluid collected from the peripancreatic drains and/or anastomotic disruption demonstrated radiographically [38]
Büchler 2000: secretion of 30 ml or more of amylase-rich drainage fluid (more than 5,000 units) per day more than 10 days [39]

Tabelle 1: Definitionen einer Pankreasleckage in der Literatur. Tabelle modifiziert nach Bassi et al. [28].

Aufgrund der uneinheitlichen Definition und den damit einhergehenden Schwierigkeiten (fehlende Reproduzierbarkeit, erschwerte Studienvergleichsmöglichkeiten), hat die International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) 2005 versucht, eine einheitliche Definition der Pankreasfistel zu erstellen. Eine Pankreasfistel liegt laut ISGPF dann vor, wenn bei dem Patienten ein 3-facher Amylasewert in der abdominellen Drainage im Vergleich zur Serumamylase über den 3. postoperativen Tag hinaus und unabhängig von der Drainagemenge nachweisbar ist [40].

Es muss hierbei allerdings berücksichtigt werden, dass die internationale Definition nach ISGPF in der Praxis und vor allem bei retrospektiven Arbeiten schwer anwendbar ist, denn es ist nicht immer gegeben, dass das peripankreatische Sekret postoperativ laborchemisch untersucht wird oder wurde.

Weiterhin hat die ISGPF eine Einteilung bezüglich des klinischen Ausmaßes einer postoperativen Pankreasfistel erstellt. Hier werden die Fisteln in 3 Grade (Grad A-C) anhand des klinischen Krankheitsbilds und des damit einhergehenden Interventionsbedarfs eingeteilt [40].

Grade	A	B	C
Clinical conditions	Well	Oftentimes well	Ill
Specific treatment*	No	Yes/No	Yes
US/CT**	Neg.	Neg./Pos.	Pos.
Persistent drainage > 3 weeks	N	Usually yes	Yes
Reoperation	No	No	Yes
Death related to POPF	No	No	No/Yes
Signs of infections	No	Yes	Yes
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/No	Yes/No

Tabelle 2: Parameter für die Einteilung/das Grading einer postoperativen Pankreasfistel. (modifiziert nach Bassi et al. [40]); *partielle oder totale parenterale Ernährung, enterale Ernährung, Antibiotika, Somatostatinanaloga und/oder minimal invasive Drainage; **US = Ultraschall/Sonographie, CT = Computertomographie.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Vorliegen mindestens einer der folgenden Gegebenheiten als Pankreasfistel gewertet:

- 1.) 3-facher Amylasewert in abdomineller Drainage im Vergleich zur Serumamylase (über den 7. postoperativen Tag hinaus)
- 2.) CT-morphologischer Nachweis einer peripankreatischen Flüssigkeitsansammlung mit oder ohne der Notwendigkeit einer CT-gesteuerten Punktion bei entsprechender Klinik (z. B. Oberbauchschmerzen, erhöhte Temperatur)
- 3.) operativ nachgewiesene Insuffizienz des Pankreasstumpfs.

3 ZIEL/FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. Die Patientendaten wurden anhand eines Excel®-Datenprotokolls zusammengefasst. Die Datenerhebung betrifft den Beobachtungszeitraum vom 20. Mai 2003 bis zum 29. Juli 2007 in der Klinik für Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 55 Pankreaslinksresektionen am Gießener Universitätsklinikum durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit war es, das eigene Patientenkollektiv hinsichtlich der prädisponierenden Faktoren zur Ausbildung einer postoperativen Insuffizienz des Pankreasstumpfs zu analysieren und Optionen für eine effektive Fistelprophylaxe zu identifizieren.

Im Speziellen sollte untersucht werden:

1. Wie hoch war die Inzidenz der Komplikation Pankreasfistel in dem vorliegenden Patientenkollektiv?
2. Welche Letalitätsrate ergab sich für diese Patienten?
3. Existiert möglicherweise eine Korrelation zwischen den prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren und einer postoperativen Insuffizienz des Pankreasstumpfs?
4. Bestehen Möglichkeiten, die individuelle Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Pankreasstumpfsinsuffizienz mit konsekutiver Fistelbildung nach distaler Pankreasresektion abzuschätzen?
5. Können im Vorfeld geeignete präventive Maßnahmen gegen mögliche Risikofaktoren ergriffen werden?
6. Gibt es Optionen im perioperativen Management von Pankreaslinksresektionen, welche zu einer Reduktion der Inzidenz einer Pankreasfistel führen?

4 MATERIAL UND METHODE

4.1 Material

4.1.1 Patientenkollektiv

Am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen wurden in der Viszeralchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. W. Padberg innerhalb von 4 Jahren 55 Patienten einer Pankreaslinksresektion unterzogen. 4 Patienten mussten aufgrund unvollständiger Datensätze aus der Wertung ausgeschlossen werden, so dass sich das hier untersuchte Patientenkollektiv auf 51 Patienten verringerte, wovon 31 Patienten männlich und 20 Patienten weiblich waren. Das Alter des Kollektivs lag zwischen 18 und 86 Jahren (Median: 67). Die zugrundeliegende Operationsindikation (bzw. Diagnose) bei dem o.g. Patientenkollektiv ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Operations-Indikation/Diagnose	Anzahl
Maligner Tumor angrenzender Strukturen	19
Maligner Tumor ausgehend von Corpus oder Cauda pancreatis	13
Benigner Tumor des Pankreas (z.B. Echinokokkuszysten, Schwannom, Insulinom, Zystadenom)	7
Bauchtraumata mit Verletzung von Corpus oder Cauda pancreatis	5
Chronische Pankreatitis	2
Intraglanduläre Metastasen eines entfernt liegenden malignen Primärtumors	2
Non-Hodgkin Lymphom	2
Akute Pankreatitis	1
Gesamt	51

Tabelle 3: Hauptindikationen für die (erweiterte) Pankreaslinksresektion in dem untersuchten Patientenkollektiv.

Von den 51 eingeschlossenen Patienten hatten 9 die Diagnose einer postoperativen Fistelbildung, wie sie unter Kapitel 2.1.7 definiert wurde.

4.1.2 Patientenunterlagen

Die stationären Akten dieser 51 zu untersuchenden Patienten wurden dem Langzeitarchiv entnommen und retrospektiv bearbeitet. Dabei wurden sämtliche Unterlagen der behandelnden Chirurgen, Anästhesiologen und Pflegekräfte detailliert begutachtet, zusammengetragen und ausgewertet.

4.1.3 Literatur

Für einen Literaturvergleich der Studienergebnisse wurden publizierten Daten, welche über PubMed (www.pubmed.gov) eruierbar waren, herangezogen.

Zur Literatursuche wurden die Begriffe ‚*Distal Pancreatectomy*‘, *Pankreaslinksresektion*, *Fistelbildung*, *Pankreasleckage*, *Pancreatic Fistulae*, *Risefactors*, *Ocreotide*, *Somatostatin* und *Stapler* verwendet.

4.2 Methodik

Ein standardisiertes Protokoll wurde erstellt, das alle zu erfassenden Patienten-, und Operationsdaten sowie sämtliche relevanten prä- und postoperativen Daten enthielt. Sämtliche Daten wurden mittels einer Excel®-Datenbank pro Patient anhand der archivierten stationären Akten tabellarisch erfasst und dann mit der Statistiksoftware SSPS® ausgewertet. Anschließend wurden mittels der Prozedur Crosstabs der Fisher-Exact-Test und der Chi-Quadrat-Test für die statistische Auswertung herangezogen. Für die metrischen Daten wurden die deskriptiven Statistiken (Lage- und Streuungsparameter) berechnet.

Dabei wurden folgende Parameter erhoben:

Allgemeine Patientendaten	Präoperative Daten	Intraoperative Daten	Postoperative Daten
- Alter	- Komorbiditäten	- Operationsdauer	- Drainageart, -menge und -dauer
- Geschlecht	- Nikotin-/Alkoholabusus	- Operationstechnik	- Körpertemperatur
- Größe	- Präoperative ERCP mit/ohne Eingriff	- Anästhesieverfahren	- Fistelbildung
- Gewicht	- Operationsdiagnose	- Gabe von Blutderivaten	- Postoperatives CT
- Blutgruppe, Rhesusfaktor	- Immun-suppressivum		- Histologie
			- Stationäre Aufenthaltsdauer

Tabelle 4: Zusammenfassung der Patientenparameter.

Als Komorbidität wurden kardiale Erkrankungen (KHK), arterielle Hypertonie, pulmonale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Erkrankungen der Leber und Gallenwege (Hepatitis, Steatosis hepatis, Cholecystolithiasis), des Gastrointestinaltrakts (Gastritis, Ösophagitis), des Blutsystems (Anämie, Polycythaemia vera), der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen (Hypo-, und Hyperthyreoidismus, Hypo-, und Hyperparathyreoidismus, Autoimmunthyroiditis) sowie stattgehabte Tumorleiden (anderer Organe als Pankreas) definiert. Der Formenkreis der Pankreatitiden wurde bei der zugrundeliegenden Operationsdiagnose mit einbezogen.

5 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser Arbeit rein deskriptiv dargestellt.

5.1 Patientengeschlecht und Ausbildung einer postoperativen Pankreasfistel

Nach den unter Kapitel 2.1.7 genannten Kriterien einer Pankreasfistel entwickelten insgesamt 9 Patienten eine postoperative Insuffizienz des Pankreasstumpfs nach Durchführung einer Pankreaslinksresektion. Hierbei waren 8 männliche Patienten und eine weibliche Patientin betroffen ($p = 0,072$).

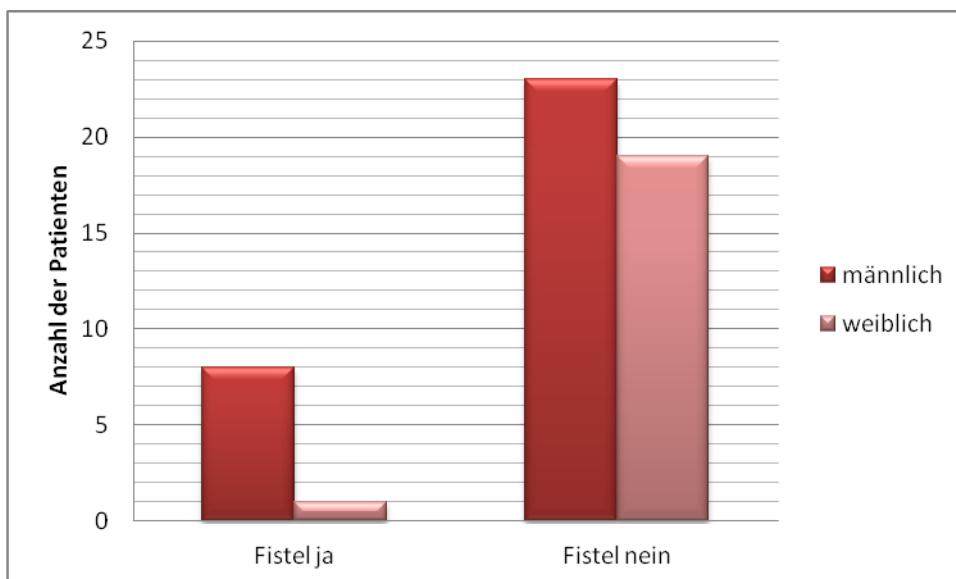


Abbildung 2: Patientengeschlecht und Ausbildung einer postoperativen Pankreasfistel.

5.2 Alterseinteilung der Patienten mit und ohne Fistel

Die Arbeit untersucht ein Patientengut von 51 Patienten mit einer Altersspannweite von 18 bis 86 Jahren (Median: 67). Die Spannweite der Altersverteilung bei den 42 Patienten ohne Fistel reichte von 18 bis 86 Jahren. Der Mittelwert lag bei 59,24 Jahren mit einer Standardabweichung von 18,67 Jahren, der Median lag bei 67,5 Jahren. Die Spannweite der Altersverteilung bei den neun Patienten mit Fistel reichte von 37 bis 81 Jahren. Der Mittelwert lag bei 56,89 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,26 Jahren, der Median lag bei 60 Jahren. Das Alter ist mit $p = 0,387$ nicht signifikant für die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel.

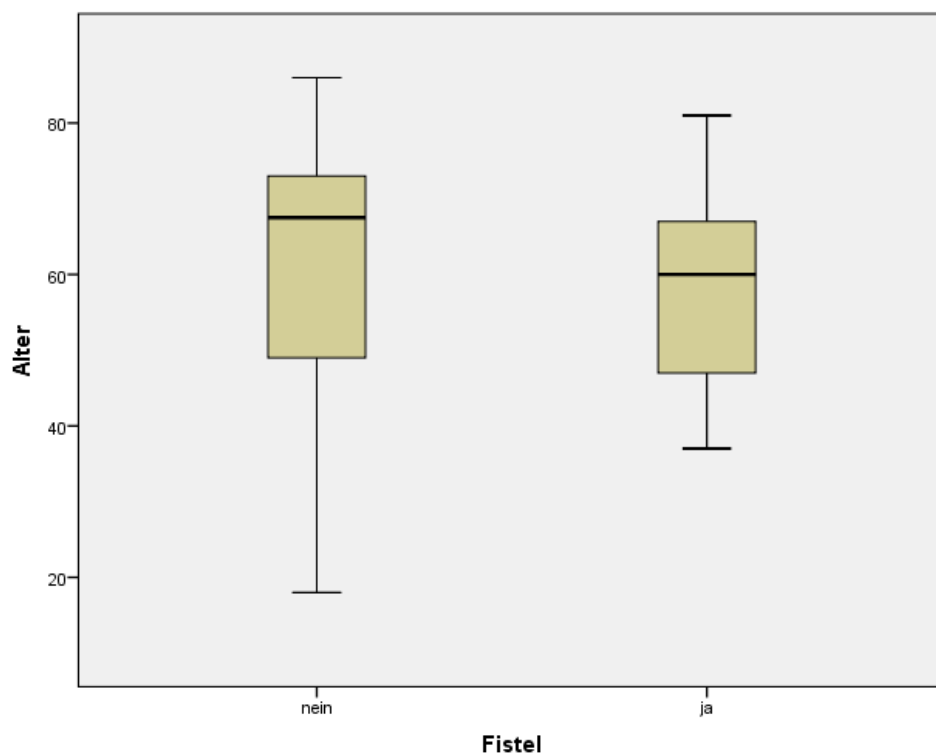


Abbildung 3: Altersverteilung (links: Patienten ohne Fistel; rechts: Patienten mit Fistel).

5.3 Body Mass Index (BMI) und Fistelausbildung

Der Mittelwert des BMI's in der Gruppe der Patienten ohne Fistel lag bei 24,64 kg/m² mit einer Standarddeviation von 3,85 kg/m² und einem Medianwert von 24,22 kg/m². Das Minimum lag bei 18,01 kg/m², das Maximum bei 32,46 kg/m². Der Mittelwert des BMI's in der Gruppe der Patienten mit Fistel lag bei 22,65 kg/m² mit einer Standarddeviation von 3,92 kg/m² und einem Medianwert von 22,77 kg/m². Das Minimum lag bei 17,01 kg/m², das Maximum bei 29,03 kg/m². Der BMI ist mit $p = 0,145$ nicht signifikant für die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel.

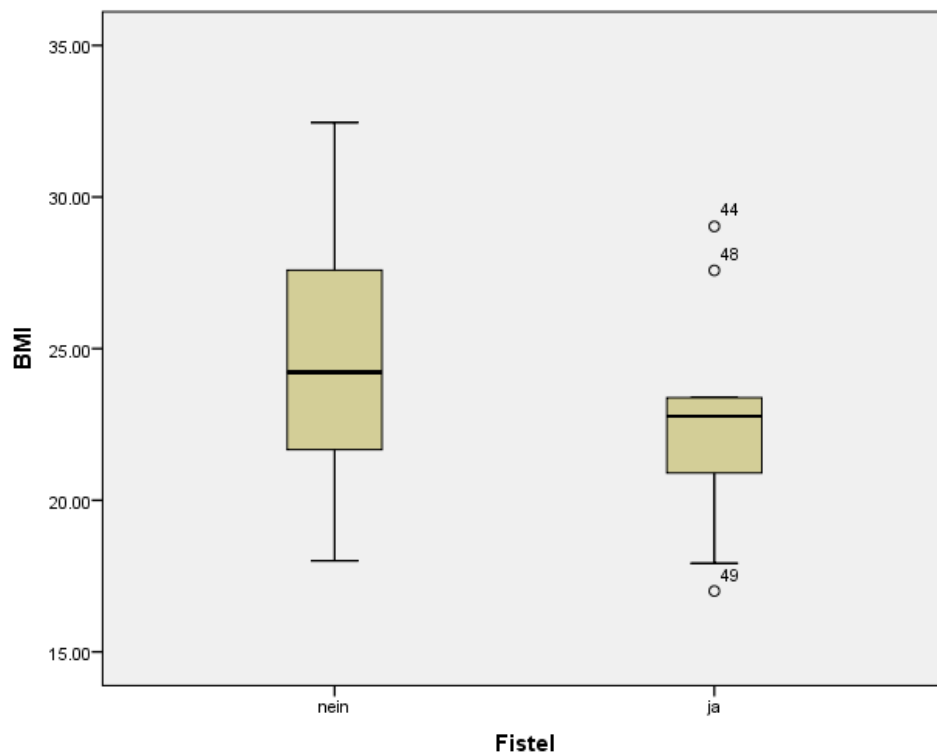


Abbildung 4: Verteilung des BMI's (in kg/m²) (links: Patienten ohne Fistel; rechts: Patienten mit Fistel).

5.4 Durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten mit und ohne Fistel

Der Mittelwert der Aufenthaltsdauer bei den Patienten ohne Fistel lag bei 17,57 Tagen mit einer Standardabweichung von 8,28 Tagen (Median: 15). Der Mittelwert bei Patienten mit dem Vorliegen einer Fistel lag bei 22,44 mit einer Standardabweichung von 9,7 Tagen (Median: 21). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer ist mit $p = 0,181$ nicht signifikant für die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel.

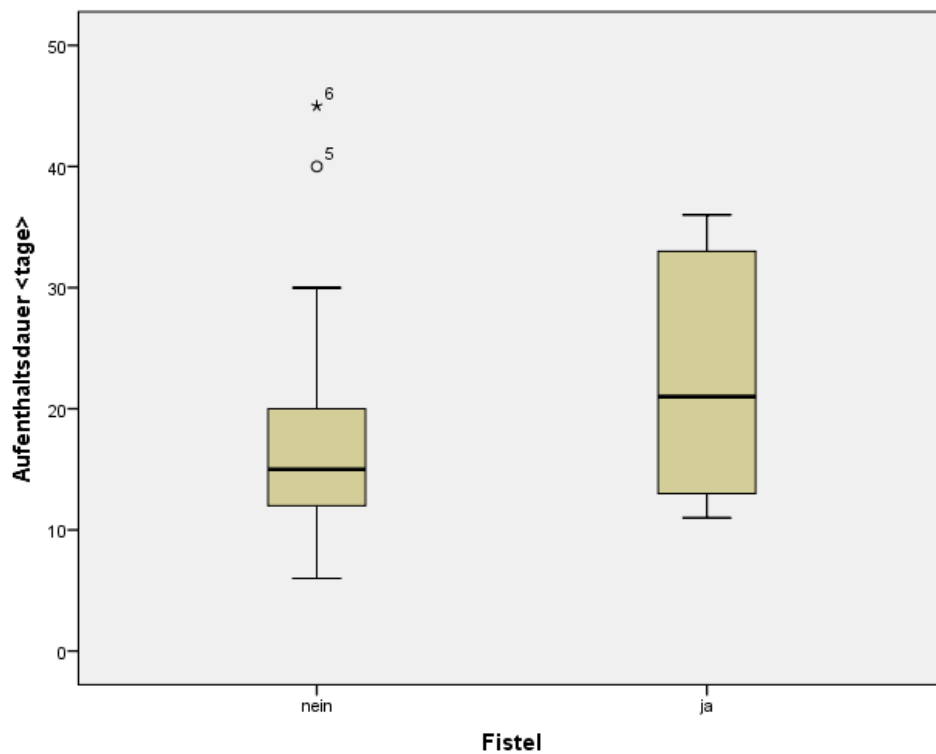


Abbildung 5: Verteilung der Aufenthaltsdauer (links: Patienten ohne Fistel; rechts: Patienten mit Fistel).

5.5 Durchschnittliche Operationsdauer der Patienten mit und ohne Fistel

Der Mittelwert der Operationsdauer der Patienten ohne Fistel lag bei 217,12 Minuten mit einer Standardabweichung von 72,90 Minuten (Median: 213). In der Gruppe der Fistelpatienten lag der Mittelwert bei 252,33 Minuten mit einer Standardabweichung von 84,38 Minuten (Median: 261). Die durchschnittliche Operationsdauer ist mit $p = 0,16$ nicht signifikant für die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel.

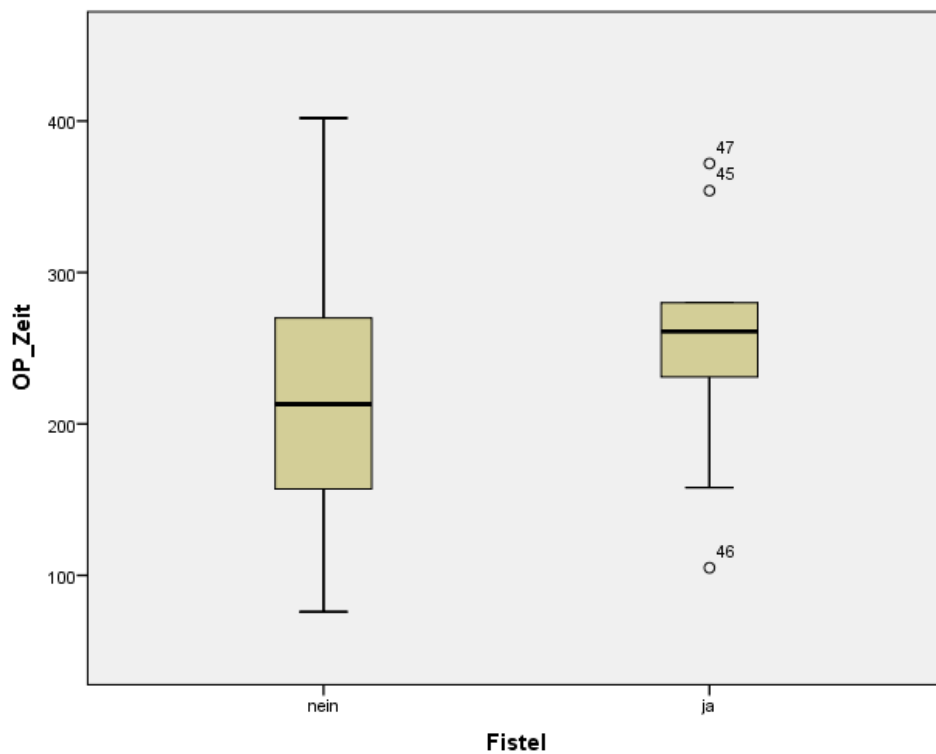


Abbildung 6: Verteilung der Operationsdauer (links: Patienten ohne Fistel; rechts: Patienten mit Fistel).

5.6 Korrelation zwischen Nikotin- und Alkoholabusus und der Ausbildung einer postoperativen Insuffizienz des Pankreasstumpfs

Insgesamt 20 Patienten gaben einen Nikotinabusus an, hiervon entwickelten 3 Patienten eine Leckage ($p = 1,0$). In 8 Fällen wurde ein Alkoholabusus angegeben, von denen 2 Patienten eine postoperative Pankreasinsuffizienz entwickelten ($p = 0,619$).

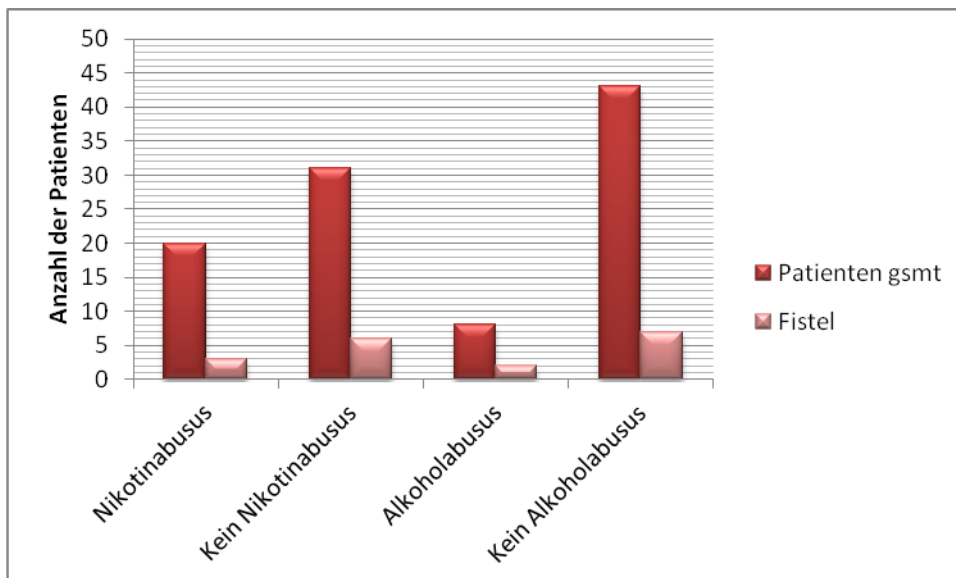


Abbildung 7: Korrelation zwischen Nikotin- und Alkoholabusus und der Ausbildung einer postoperativen Insuffizienz des Pankreasstumpfs.

5.7 Blutgruppe und Fistelbildung

Von den 51 Patienten wurde in 46 Fällen die Blutgruppe dokumentiert. 13 Patienten hatten die Blutgruppe A, 14 Patienten die Blutgruppe B, 3 Patienten die Blutgruppe AB und 16 die Blutgruppe 0. Bei 5 Patienten war die Blutgruppe unbekannt.

Von den Patienten der Blutgruppe A entwickelte einer eine postoperative Fistel. 5 der 14 Patienten mit Blutgruppe B und 1 Patient mit Blutgruppe AB entwickelte eine Pankreasleckage sowie 2 Patienten der Blutgruppe 0. Nach der Auswertung dieser Verteilung mit dem Chi-Square-Test zeigte sich ein p-Wert von 0,305, ein direkter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Blutgruppen und der Entstehung einer Fistel konnte nicht festgestellt werden.

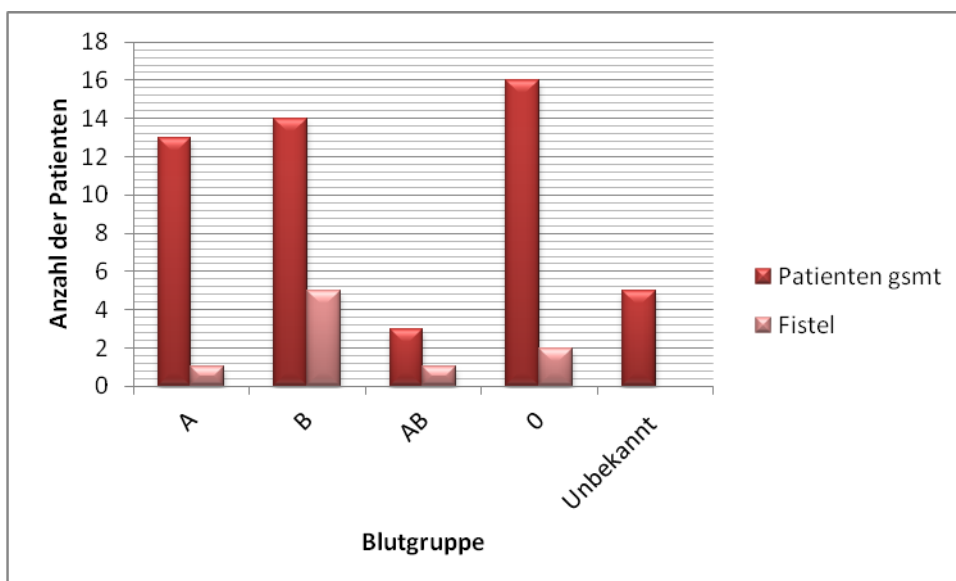


Abbildung 8: Blutgruppe und Fistelinzidenz.

5.8 Deskription der zugrundeliegenden klinisch-pathologischen Diagnose bei Patienten mit Pankreasstumpfinsuffizienz

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Bildung einer postoperativen Pankreasinsuffizienz handelte es sich in unserem Patientengut um Patienten mit der Diagnose eines Malignoms angrenzender anatomischer Strukturen. Das weitere Patientengut mit postoperativer Pankreasleckage beinhaltete 2 Patienten mit einem primären Pankreaskarzinom (Patient 1: Invasives, duktales Adenokarzinom des Pankreasschwanzes pT3pN1cM0, R0, G2; Patient 2: Duktales Adenokarzinom des Pankreaskorpus pT3pN0cM0, V1L1R0, G3), einen Patienten mit einer intraglandulären Metastase eines Nierenzellkarzinoms pT2pN0pM1, V1, GX, einen Patienten mit einer Pseudozystenbildung bei chronischer äthyltoxischer Pankreatitis sowie einen Patienten mit traumatischer Pankreasruptur. Abbildung 9 zeigt zusammengefasst sämtliche Operationsdiagnosen und die jeweilige Fistelinzidenz.

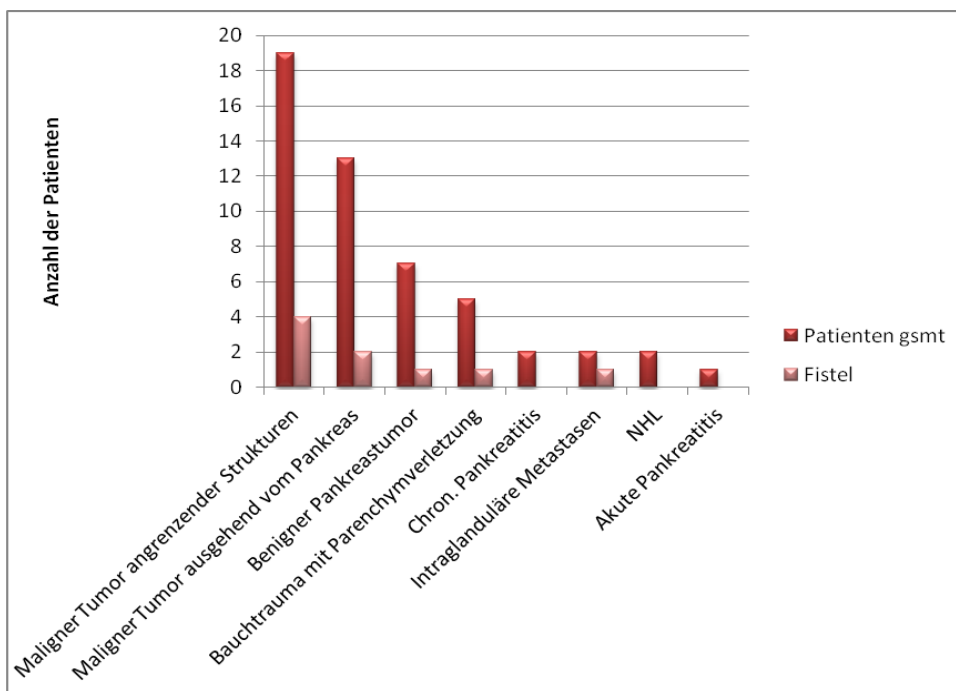


Abbildung 9: Operationsdiagnosen und Fistelinzidenz.

In 19 Fällen wiesen die Patienten die Diagnose eines Malignoms angrenzender anatomischer Strukturen auf. Bei 14 Patienten handelte es sich um ein primäres

Malignom des Magens, wovon 11 Patienten ein Adenokarzinom im fortgeschrittenen Stadium aufwiesen und 3 Patienten einen gastrointestinalen Stromatumor (GIST) hatten. Bei einem Patienten stellte sich die Diagnose eines Nebennierenrindenzarzinoms, bei einem weiteren die Diagnose eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus. Ein weiterer wies ein Adenokarzinom des Colon transversum auf. Ferner zeigten sich 2 Patienten mit einem retroperitoneal gelegenen Liposarkom. Von diesem Patientengut entwickelten 4 Patienten eine postoperative Pankreasfistel. Hiervon waren zwei Patienten mit einem gastrointestinalen Stromatumor (Patient 1: pT4pN3pM1, G3; Stadium 4 / Patient 2: unbekannt), ein Patient mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus (Siewert I; pT3pN1cM0, L1V0R1, G2-3) und ein weiterer Patient mit einem Adenokarzinom des Magens (pT3pN1cM0, R0, G3, kombinierter Typ: teils undifferenziert diffus, teils siegelringzellig) betroffen.

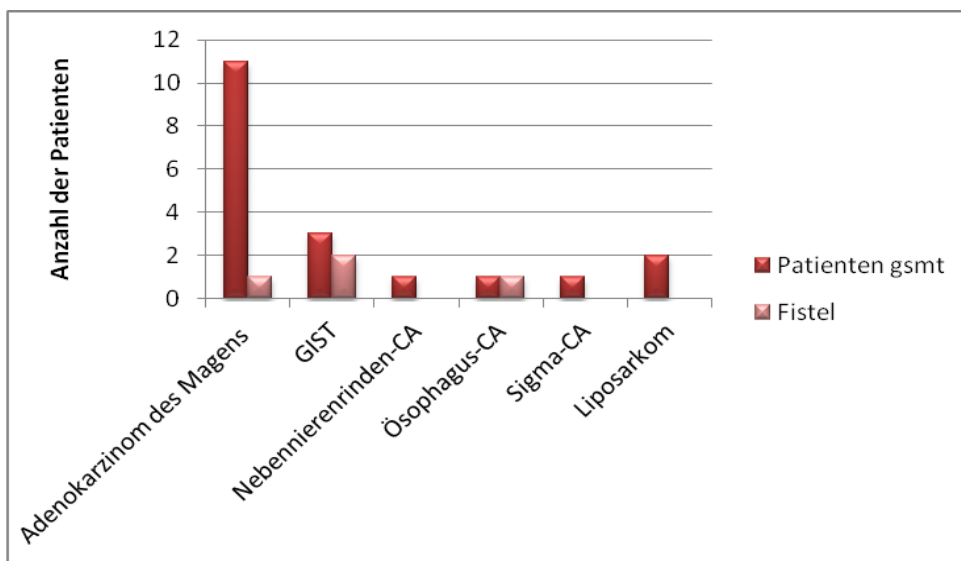


Abbildung 10: Patienten mit einem primären Malignom pankreasangrenzender anatomischer Strukturen und Inzidenz der postoperativen Pankreasfistelbildung.

Sämtliche intraglanduläre Malignomgeschehen wurden zusammengefasst und nach einem Zusammenhang zwischen diesen und dem Auftreten einer postoperativen Fistel gesucht. Nach dem Fisher's Exact Test konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Malignoms und der Fistelinzidenz gesehen werden ($p = 0,701$).

5.9 Komorbiditäten und Fistelbildung

Die Liste der untersuchten Komorbiditäten ist Kapitel 4.2 zu entnehmen.

Von den 51 Patienten waren bei insgesamt 40 Patienten solitäre oder multiple Vorerkrankungen bekannt, von diesen 40 Patienten entwickelten 7 Patienten eine Pankreasleckage. Somit wiesen 2 Patienten eine Pankreasleckage der übrigen 11 Patienten ohne bekannte Vorerkrankungen auf.

Im Folgenden werden die einzelnen Komorbiditäten untersucht.

Zunächst untersucht wurde die Korrelation von arteriellem Hypertonus und der Fistelbildungsinzidenz. Von den 51 Patienten gaben 15 Patienten anamnestisch einen Bluthochdruck an, 2 davon entwickelten eine postoperative Pankreasinsuffizienz. Nach dem Fisher's Exact Test betrug der p-Wert 0,709. Somit konnte bei dieser Komorbidität kein statistischer Zusammenhang mit der Fistelinzidenz festgestellt werden.

Acht Patienten hatten einen Diabetes mellitus (Art des Diabetes unbekannt). Keiner dieser Patienten entwickelte eine Pankreasleckage ($p = 0,322$).

Sieben Patienten wiesen eine koronare Herzkrankheit auf, hiervon entwickelte einer eine Leckage ($p = 1,0$).

Ebenso wurde eine Hyperlipoproteinämie in Korrelation zur Pankreasleckage untersucht. In unserem Patientengut war bei 4 Patienten diese Vorerkrankung bekannt, keiner dieser Patienten entwickelte eine Pankreasleckage ($p = 1,0$).

Die Untersuchung des direkten Zusammenhangs zwischen einer pAVK (vorliegend bei 3 Patienten) und einer Pankreasleckage ergab keine Korrelation ($p = 1,0$).

Bei drei Patienten war präoperativ eine exokrine Pankreasinsuffizienz bekannt, hiervon entwickelte keiner eine Pankreasinsuffizienz ($p = 1,0$).

Ein direkter Zusammenhang zwischen einer Hepatitis (vorliegend in 2 Fällen, Genese unbekannt) oder einer Fettleber (vorliegend in 3 Fällen) und der Pankreasleckage konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,325$ bzw. $p = 1,0$).

Weiterhin wurde das Vorliegen einer präoperativen Anämie untersucht. Ein Patient wies eine tumorbedingte Anämie, zwei weitere eine Anämie unklarer Genese auf. Keiner der 3 Patienten entwickelte eine postoperative Pankreasinsuffizienz ($p = 1,0$; $p = 1,0$).

Unabhängig von einander wies präoperativ jeweils ein Patient eine Polyneuropathie, einen Hyperparathyroidismus, einen Hypoparathyroidismus, eine Hyperthyreose sowie eine Autoimmunthyroiditis auf, von denen keiner eine Fistel entwickelte (p jeweils 1,0).

Einen direkten Zusammenhang für das Vorliegen einer Hypothyreose und die Entwicklung einer Pankreasleckage gab es nicht ($p = 1,0$).

Von den lungenvorerkrankten Patienten (insgesamt 7 Patienten, 5 Patienten mit COPD, 2 Patienten mit Lungenemphysem) entwickelte keiner eine postoperative Pankreasleckage ($p = 0,571$ bzw. $p = 1,0$).

5.10 Neoadjuvante Therapie in Korrelation zur Pankreasfistel

In 2 Fällen erhielten die Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Keiner dieser Patienten entwickelte postoperativ eine Stumpfinsuffizienz ($p = 1,0$).

5.11 Präoperatives Anwenden von Immunsuppressiva und Fistelinzidenz

Bei 3 Patienten des gesamten Patientenguts wurde die präoperative Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie (mit Glukokortikoiden und/oder Methotrexat) dokumentiert. Keiner dieser Patienten entwickelte eine Pankreasfistel ($p = 1,0$).

5.12 Histologisches Vorliegen von Entzündungszeichen

In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Operationsdiagnose zeigten sich histologischerseits akute oder chronische Entzündungszeichen. Aber auch Patienten mit einer anderen Operationsdiagnose und ohne klinischen Anhalt für das Vorliegen einer Pankreatitis wiesen im histologischen Präparat Entzündungszeichen auf. Bekannt waren eine akute Pankreatitis in einem Fall und eine chronische Pankreatitis in 2 Fällen. Insgesamt wiesen jedoch 11 Patienten histologisch akute Entzündungszeichen auf, bei 15 Patienten wurden in der pathologischen Aufarbeitung chronische Entzündungszeichen nachgewiesen.

Denkbar wäre eine immediate Korrelation zwischen der Entwicklung einer Pankreasstumpfsuffizienz bei Entzündungszeichen.

Von den 11 Patienten mit histologischem Nachweis einer akuten Entzündung entwickelten 2 Patienten eine Pankreasleakage ($p = 1,0$). Der Patient mit der o.g. akuten (nekrotisierenden) Pankreatitis entwickelte hierbei keine Insuffizienz.

Von den 15 Patienten mit chronischen Entzündungszeichen entwickelten 5 Patienten eine postoperative Pankreasfistel ($p = 0,102$). Bei einem dieser Patienten handelte es sich, bei der die Operation indizierende Hauptdiagnose um eine chronische Pankreatitis (mit Pseudozystenbildung).

Insgesamt 5 Patienten wiesen in dem histologischen Präparat Autolysezeichen auf, hiervon entwickelten 3 Patienten eine Leckage ($p = 0,033$).

5.13 Intraoperative Gabe von Blutbestandteilen

5.13.1 Erythrozytenkonzentrate

Bei 20 Patienten war die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig, von diesen Patienten entwickelten 4 Patienten eine Fistel ($p = 0,724$). Die Menge der Gabe variierte von einem Minimum von 300 ml bis zu einem Maximum von 2700 ml

(Median: 600 ml), wobei sämtliche Patienten mit Fistelentwicklung eine Erythrozytenkonzentratgabe von größer gleich dem Medianwert erhalten hat.

5.13.2 Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate wurden in 2 Fällen notwendig. Einer dieser Patienten entwickelte eine postoperative Fistel ($p = 0,325$).

5.13.3 Fresh Frozen Plasma (FFP)

Sieben Patienten erhielten intraoperativ FFP. Von diesen Patienten entwickelten 3 Patienten eine postoperative Pankreasleckage ($p = 0,095$).

5.14 Ausdehnung der Operation und Fistelbildung

In drei Fällen erfolgte die isolierte distale Pankreasresektion ohne Entnahme weiterer Organe. Von diesen Patienten entwickelte keiner eine Pankreasfistel. In den übrigen Fällen erfolgte die Entnahme des Pankreasschwanzes und angrenzender Strukturen/Organe. Hier befanden sich sämtliche Fistelpatienten ($p = 0,449$).

Insbesondere soll hier auf die additive intraoperative Splenektomie eingegangen werden. 5 Patienten wurden milzerhaltend operiert, hiervon entwickelten 2 Patienten eine Fistel. Von den übrigen 46 Patienten entwickelten 7 Patient eine Fistel ($p = 0,21$).

5.15 Absetzungsmethoden und Fistelbildung

In 49 Fällen wurde der Stapler zum Absetzen des Pankreasstumpfes angewandt. In einem Fall erfolgte die manuelle Absetzung mit Skalpell und anschließendem Vernähen der Resektionsfläche, in einem weiteren Fall das Debridement des distalen Pankreas bei dem Vorliegen einer nekrotisierenden Pankreatitis.

Die 9 Patienten mit postoperativer Pankreasleckage befanden sich sämtlich in der ‚Stapler‘-Gruppe ($p = 1,0$). In 48 Fällen wurde die Absetzungsfläche anschließend

umstochen. Auch in dieser Gruppe befanden sich sämtliche Patienten mit Pankreasstumpfsuffizienz ($p = 1,0$).

Das isolierte Anwenden von 2-Komponentenkleber auf die Absetzungsfläche wurde in 7 Fällen dokumentiert, in diesem Patientengut entwickelten 2 Patienten eine postoperative Leckage ($p = 0,608$).

Die Kombination aus Kollagenvlies und Fibrinkleber wurde in 16 Fällen angewandt, hiervon entwickelten 2 Patienten eine Leckage ($p = 1,0$).

Somit wurde in insgesamt 23 Fällen 2-Komponentenkleber zur Verstärkung der Absetzungsfläche benutzt, in 4 Fällen entwickelten die Patienten postoperativ eine Fistel ($p = 1,0$).

Equine Kollagenfibrillen mit humaner Fibrinogen- und Thrombinbeschichtung fanden in einem Fall Anwendung, dieser Patient entwickelte eine Pankreasstumpfsuffizienz ($p = 0,176$).

Oxygenierte Zellulose wurde in 2 Fällen angewendet, keiner dieser Patienten entwickelte eine Stumpfsuffizienz ($p = 1,0$).

6 Diskussion

Die distale Pankreasresektion ist trotz großer Fortschritte in der chirurgischen Therapie sowie des perioperativen Managements mit einer anhaltend hohen Morbidität von 10-47 % verbunden [1-3]. Hierbei stellt die postoperative Entwicklung einer peripankreatischen Fistel die bedeutendste Komplikation mit einer Inzidenz von bis zu 64 % dar [1, 3, 6, 26-27], wobei neuere Arbeiten die Häufigkeit einer postoperativen Pankreasleckage mit um oder über 10% angeben [4]. In Vergleich hierzu entwickelten in dem, in dieser Arbeit untersuchten Patientengut 18 % eine postoperative Pankreasleckage.

Die Letalität dieser postoperativen Komplikation wird in der Literatur mit einer Ziffer von bis zu 28 % angegeben [4-5]. In dieser Arbeit verstarb ein Patient an den Folgen einer distalen postoperativen Fistel, das heißt die Letalität lag bei Fistelvorliegen bei 11 %.

Es wird erkenntlich, wie wichtig die Analyse möglicher Risikofaktoren ist, um Prävention betreiben zu können. Daten zu möglichen Risikofaktoren in der Literatur sind rar. Auch Methoden möglicher präventiver intraoperativer Maßnahmen wurden in der Vergangenheit diskutiert. Hier konnte jedoch bislang auch kein zielführendes Ergebnis erreicht werden, welche die Fistelinzidenz dezimieren könnte. So konnte auch die jüngst durchgeführte multizentrische, kontrolliert randomisierte DISPACT Studie die Frage der „richtigen Absetzungsmethode“ nicht klären [6]. Dieser Frage und den möglichen Risikofaktoren für die hohe Fistelinzidenz soll diese Arbeit nachgehen.

Um jedoch Aussagen zu Inzidenz, Risikofaktoren und Prävention von Pankreasfisteln machen zu können, ist eine international einheitliche Definition einer Pankreasstumpfsuffizienz mit konsekutiver Pankreasfistel unumgänglich.

Erst im Jahre 2005 wurde von der *International Study Group on Pancreatic Fistula* (ISGPF) die Problematik einer fehlenden einheitlichen Definition der Pankreasfistel diskutiert und hat sie anhand der aktuellen Literatur wie folgt definiert: Eine Pankreasfistel liegt dann vor, wenn bei dem Patienten ein 3-facher Amylasewert in der

abdominellen Drainage im Vergleich zur Serumamylase über den 3. postoperativen Tag hinaus und unabhängig von der Drainagemenge nachweisbar ist [40].

Vor dieser allgemein gehaltenen Definition der ISGPF variierten die Definitionen einer Pankreasfistel in der Literatur. Dies erschwerte bis dato die Auswertungen und Vergleiche im Sinne von Metaanalysen in der Literatur. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die internationale Definition nach ISGPF in der Praxis teils schwer anwendbar ist, denn es ist nicht immer gegeben, dass das peripankreatische Sekret postoperativ laborchemisch untersucht wird oder wurde. Es ist anzunehmen, dass die Definition einer Pankreasfistel nach ISGPF in Zukunft nur eine Anwendung bei geplanten prospektiven Studien findet, da hier die Studienplanung gemäß der Definition erfolgen kann, hingegen aber keine ausreichende Relevanz bei retrospektiven klinischen Untersuchungen hat.

Zudem gab es bislang keine Einteilung der Pankreasfisteln in ihre unterschiedlichen Ausprägungen. Das klinische Ausmaß der Pankreasfistel hat Auswirkung auf die Notwendigkeit weiterer Interventionen, auf die Gesamtaufenthaltsdauer verbunden mit einhergehenden Kosten, sowie auf die Letalität. Offensichtlich ist, dass klinisch inapparente Fisteln kaum einer weiteren Intervention bedürfen, so dass das Augenmerk auf fortgeschrittene Fisteln liegt. Bassi et al. haben hier im Jahr 2005 wiederum eine international angesehene Einteilung erstellt, auf die in der Literatur zunehmend Bezug genommen wird [40].

Nach ISGPF ist es nun möglich, die Pankreasfistel in 3 verschiedene Grade einzuteilen. Die Einteilung erfolgt anhand folgenden Parametern: Allgemeinzustand, therapeutische Maßnahmen (parenterale Ernährung, Antibiotikungabe, minimal invasive Drainage, Gabe von Somatostatinanaloga), Notwendigkeit einer apparativen Diagnostik, persistierende Drainage > 3 Wochen, Notwendigkeit der Re-Operation, Sepsis, stationäre Wiederaufnahme, Todesfolgen.

Grad A ist hierbei die Gruppe mit dem häufigsten Auftreten einer Pankreasfistel. In dieser Gruppe liegen die sogenannten „transienten Pankreasfisteln“ ohne klinische Auswirkung.

Grad B beinhaltet Patienten, bei denen das stationäre Management aufgrund von Komplikationen variiert werden muss. Die stationäre Aufenthaltszeit dieser Patienten wird in der Regel prolongiert.

Grad C kann mit einer hohen postoperativen Mortalität einhergehen.

Basierend auf die ISGPF konnte das untersuchte Patientengut in dieser Arbeit nachträglich in die verschiedenen Grade der Fistelausprägung eingeteilt werden. Hier hatten 2 der insgesamt 9 Patienten mit einer Fistel eine Fistel Grad A, 3 Patienten eine Fistel Grad B und 4 Patienten eine Fistel Grad C.

Retrospektiv war es uns allerdings nicht möglich, das Vorliegen einer Fistel nach ISGPF Definition zu beurteilen, so dass die Definition, wie in Kapitel 2 beschrieben, angewandt wurde.

Mögliche Risikofaktoren zum Entstehen einer postoperativen Pankreasleckage wurden in der Literatur bereits untersucht. Es gibt nur wenige prospektiv angesetzte Studien und kaum experimentelle Arbeiten hierzu.

Folgend wird auf die möglichen, in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren eingegangen und mit unseren Ergebnissen verglichen.

Ferrone et al. nahmen aufgrund einer univariaten Analyse an, dass ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, kardiale Vorerkrankungen und eine verlängerte Operationszeit einen positiven Vorhersagewert für das Entstehen einer postoperativen Pankreasleckage haben können. Nach multivariater Analyse zeigte sich eine Signifikanz zugunsten des BMI's, dem männlichen Geschlecht und zusätzlicher operativer Maßnahmen (i. S. von Multiorganentnahmen) [26]. Auch Sledzianowski et al. konnten diese Aussage anhand ihres Patientenguts unterstützen. Hier wurde ein BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$ als signifikanter Wert für das Ausbilden einer postoperativen erhöhten Morbidität gewertet ($p = 0,003$). Der BMI zeigte sich als Risikofaktor für eine intraabdominelle amylasearme Flüssigkeitsansammlung ($p = 0,005$) sowie für eine manifeste Pankreasfistel ($p = 0,01$).

Auch Galanis et al. und Lin et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem männlichen Geschlecht und der postoperativen Morbidität sowie dem Entstehen einer Pankreasleckage ziehen [41-42].

In unserer Arbeit zeigte sich in der univariaten Analyse eine erhöhte Fistelinzidenz bei dem männlichen Geschlecht mit $p = 0,072$.

Kleeff et al. hingegen fanden keinen Unterschied zwischen dem Geschlecht und der Inzidenz einer postoperativen Fistel [2].

Bezogen auf den BMI lag der Mittelwert in unserer Fistelgruppe bei $22,65 \text{ kg/m}^2$ mit einer Standarddeviation von $3,92 \text{ kg/m}^2$ und einem Medianwert von $22,77 \text{ kg/m}^2$. Das Minimum lag bei $17,01 \text{ kg/m}^2$, das Maximum bei $29,03 \text{ kg/m}^2$. Somit war keiner der hier untersuchten Patienten mit Fistel laut BMI-Klassifikation der WHO adipös [43]. Ein Zusammenhang für eine erhöhte Fistelinzidenz bei Vorliegen einer Adipositas konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Kleef et al. beschrieben eine erhöhte Fistelinzidenz bei einer OP-Dauer von über 480 Minuten [2]. Im Vergleich dazu wurde in unserer Arbeit kein Patient länger als 402 Minuten operiert, hierbei lag der Mittelwert bei Fistelpatienten bei 252 Minuten bei einer Range von 105 bis 372 Minuten. In der Vergleichsgruppe der Nicht-Fistel Patienten lag der Mittelwert der Operationsdauer bei 217 Minuten bei einer Range von 76 bis 402 Minuten. Ein Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der Fistelinzidenz konnte hier mit $p = 0,16$ nicht nachgewiesen werden auch wenn vermutet werden kann, dass eine längere Operationsdauer z.B. mit einer Multiviszeralresektion oder intraoperativen Komplikationen einhergeht, was ein erhebliches Operationstrauma darstellt und demnach ursächlich für eine erhöhte Fistelinzidenz sein kann. In diesem Rahmen muss auch erwähnt werden, dass in unserer Arbeit eine Tendenz zur Fistelentstehung bei Patienten vorliegt, die intraoperativ multiple Blutkomponenten erhalten haben und hierbei oberhalb des Medians der Blutkomponentengesamtmenge lagen. Auch hier ist zu vermuten, dass diese Patienten ebenfalls ein größeres Operationstrauma erlitten, als die Vergleichsgruppe ohne Fistel.

Ferner zeigten Adam et al., dass ein präoperativ erhöhter Kreatininwert als prognostischer Faktor zu gelten scheint ($p = 0,02$) [4]. Auch Schnelldorfer et al. haben eine präoperative Erhöhung des Kreatininwerts nach multivariater Analyse für eine 2,8-fache Inzidenzerhöhung der Fistelausbildung verantwortlich gemacht. Hierbei schien ein erhöhter Serumkreatininwert unabhängig mit einem erhöhten Drainage-Output ($p = 0,006$) und einem erhöhten Drainage-Amylase Level ($p = 0,001$) einherzugehen [44].

Wir konnten aufgrund der diesbezüglich inkompletten Dokumentation des Drainagen-Outputs in unserem Patientengut hierzu keine Aussage machen.

Molinari et al. beschrieben 2007 die Ergebnisse einer prospektiven Studie an 137 Patienten mit distaler Pankreasresektion (n = 36) und Pankreatoduodenektomie (n = 101). Sie konnten zeigen, dass ein Drainage-Amylase Wert von ≥ 5000 U/L am 1. postoperativen Tag als positiver prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Pankreasfistel zu werten ist (p = 0,001) [45].

In Bezug auf die Operationsdiagnosen wird das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis als prognostisch günstiger Faktor für eine relevant niedrige Fistelrate diskutiert [4, 46].

Montorsi postulierte, dass eine chronische Pankreatitis die Fistelinzidenz reduziert und bezog sich hierbei auf eine Arbeit von Ishikawa [46-47]. Ishikawa et al. untersuchten in einer retrospektiven Arbeit neoadjuvant anbehandelte Patienten, bei denen die Radiatio ein positives Outcome in Bezug auf die Fistelinzidenz hatte. Als Grund für den Rückgang der Inzidenz sah man die radiogene Parenchymveränderung i.S. einer Fibrose an, was eine Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion und somit eine verminderte Sekretion bewirken soll [46]. Bei uns erhielten 2 Patienten eine neoadjuvante Radiatio, eine Fistelbildung trat postoperativ nicht ein (p = 1,0). Dieses Ergebnis ist zwar statistisch nicht signifikant, unterstreicht allerdings die von Ishikawa erstmalig postulierte Hypothese. Interessant ist in diesem Rahmen auch, dass in unserem Patientengut eine präoperative Immunsuppression, i.S. von steroidale Antirheumatika oder DMARDS (disease modifying anti-rheumatic drugs) scheinbar keinen Zusammenhang mit der Entwicklung einer Pankreasfistel hat.

In einer Arbeit von Adam et al. von 2002 zeigte sich hingegen, dass Patienten mit einer chronischen Pankreatitis nach Operation nahezu eine ähnlich große Fistelinzidenz aufwiesen. Untersucht wurden hier 196 Patienten mit einer chronischen Pankreatitis und 149 Patienten mit einer anderen, der Operation zugrundeliegenden Erkrankung, von denen 12% eine distale Pankreasresektion erhielten. Von der Gesamtzahl der Patienten entwickelten 16, respektive 18 eine Pankreasleckage, unabhängig von der Operationsmethode in der Univarianzanalyse [4].

Zu diesen Aussagen können wir keine Stellung beziehen, da nur 2 der 51 operierten Patienten unseres Patientenguts klinisch eine chronische Pankreatitis aufwiesen von denen keiner einer Pankreasfistel entwickelten. Hingegen zeigte sich nach histologischer Aufarbeitung des Präparats in 15 Fällen ein Vorliegen von chronischen Entzündungszeichen, hiervon entwickelten 5 Patienten eine Fistel ($p = 0,102$).

Einige Arbeiten zeigten eine Korrelation zwischen dem intraoperativ palpablen Parenchymmuster und der Fistelinzidenz. Hier muss gesagt sein, dass es sich dabei um eine subjektive Methode handelt.

Molinari zeigte durch eine univariate Datenanalyse, dass das Vorliegen eines weich palpablen Pankreasparenchyms ein positiver Vorhersagewert für das Risiko einer Fistelentwicklung mit $p = 0,005$ ist [45]. Auch Hamanaka et al. und Suc et al. fanden in deren Studien vergleichbare Ergebnisse [48-49].

Die Daten unseres Patientenguts zeigten in der univariaten Analyse eine Korrelation zwischen Autolysezeichen des Pankreasparenchyms und dem Entstehen einer Fistel. 5 Patienten der 51 untersuchten wiesen in der histologischen Aufarbeitung des Pankreasparenchyms Autolysezeichen, z.B. im Sinne einer Autodigestion auf, 3 davon entwickelten eine Fistel ($p = 0,033$). In der Literatur konnte hierzu nichts gefunden werden, was erstaunlich ist, da die Autolyse von Gewebe ein essentielles histologisches Bild darstellt. Anhand der von uns erhobenen Ergebnisse ist zu diskutieren, ob der Operationszeitpunkt eventuell einen Einfluss auf die Autolyse und somit für die Entwicklung einer Pankreasfistel hat. Die zugrunde liegende Diagnosen der 5 Patienten mit Autolysezeichen waren wider Erwarten allerdings sämtlich onkologische Diagnosen und nicht, wie eventuell zu erwarten wäre Patienten mit akutem Bauchtrauma oder akutem Entzündungsgeschehen mit Autodigestion [50], so dass hier der Zeitpunkt der Operation aus onkologischer Sicht nicht anders gewählt hätte werden können.

Subhedar et al. konnten mit ihrer Arbeit zeigen, dass in der multivariaten Analyse der Daten ihres Patientenguts ein präoperativer Diabetes mellitus keinen Zusammenhang mit der Formation einer Fistel hatte. [51]. Lin et al. zeigten in ihrer Arbeit hingegen, dass Patienten ohne einen präoperativen Diabetes mellitus eine erhöhte Fistelinzidenz aufwiesen ($p = 0,03$) [42]. In unserer Arbeit wiesen 8 der einundfünfzig untersuchten Patienten einen präoperativen Diabetes mellitus auf (Art des Diabetes unbekannt). Keiner dieser Patienten entwickelte eine Pankreasleakage ($p = 0,322$), was zu der

Hypothese von der Arbeitsgruppe Mathur et al. aus dem Jahr 2007 passt. Mathur et al. konnten hierbei zeigen, dass das Pankreasparenchym der Patienten mit einem Diabetes mellitus einen signifikant geringeren Fettanteil und einen signifikant höheren Fibrosierungsgrad aufweist. Diese histologischen Befunde zeigten eine signifikante Auswirkung auf die Fistelrate, und zwar verringerten diese Parenchymveränderungen die Entwicklung einer Pankreasfistel [52].

Weder Adam et al. noch Balzano et al. konnte eine Korrelation zwischen der zugrundeliegenden Operationsdiagnose und der Fistelinzidenz ziehen [4, 53].

Ridolfini postulierte, dass die Fistelinzidenz bei Vorliegen eines Pankreaskarzinoms oder einer gutartigen Pankreaserkrankung im Vergleich zum Vorliegen eines extrapancreatischen Malignoms gehäuft auftritt ($p = 0,04$) [54]. Auch Ho et al. beschrieben diese Hypothese in ihrem Review über postoperative Komplikationen nach Pankreasresektion und bezogen sich hierbei auf Bartoli et al. [55-56].

In unserem Patientengut konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines extrakapsulären oder intrakapsulären Malignoms und der Fistelinzidenz gesehen werden ($p = 0,701$).

Zwei Arbeiten postulierten, dass der Durchmesser des Hauptausführungsgangs ein positiv prädiktiver Wert für das Entstehen einer Fistel sei [48, 57]. Beide Gruppen, das heißt, Papachristou und Hamanaka et al. gehen davon aus, dass ein Durchmesser des Hauptausführungsgangs von unter 3 mm, wobei 3 mm der Norm entspricht, das Entstehen einer Fistel provoziert, da durch einen höheren intraduktalen Druck bei undilatiertem Gang die Fistelentstehung erleichtert werden kann. Molinari et al. konnten diesen Zusammenhang in der univariaten Analyse mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001$ statistisch belegen [45]. Auch Henegouwen et al. konnten diese Postulation belegen ($p < 0,01$) [5].

Im Folgenden werden operationstechnische Aspekte erörtert.

Als möglicher Grund für das Entstehen einer postoperativen Pankreasleckage wurde in der Literatur die zeitgleiche intraoperative Notwendigkeit der Splenektomie in Betracht gezogen. Schließlich konnte diese Postulierung statistisch nicht unterstützt werden, wie sich in den folgenden Arbeiten zeigte [58-61].

Shoup et al. erstellten eine Arbeit, in der bei 125 Patienten die distale Pankreasresektion aufgrund von benignen oder low-grade Tumoren erfolgte. In 79 Fällen erfolgte zeitgleich die Splenektomie, in 46 Fällen konnte die Milz erhalten werden. Unterschiede in der Fistelinzidenz gab es hier nicht (49 % vs. 39 %, $p = 0,21$). Hingegen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der postoperativen Morbidität (Sepsis, Multiorganversagen, etc.) durch Milzerhalt. In der Splenektomie-Gruppe entwickelten 39 % ein postoperatives Infektionsgeschehen, in einem Fall mit fulminant verlaufender Sepsis, Organversagen und Tod. In der milzerhaltenden Gruppe entwickelten 11 % eine postoperative septische Komplikation [58].

Lee et al. untersuchten 180 Patienten, 143 erhielten eine Splenektomie, 37 wurden milzerhaltend operiert. 13,3 % der Patienten mit durchgeführter Splenektomie entwickelten eine Fistel, 8,1 % in der Gegengruppe. Die Signifikanz dieser Aussage war mit $p = 0,081$ gering [59].

Carrère et al. verfassten eine Arbeit, in der 38 Patienten eine distale Pankreasresektion mit Splenektomie und 38 Patienten eine distale Pankreasresektion ohne Splenektomie erhielten. In der milzerhaltenden Gruppe entwickelten 3 Patienten (8 %), in der gegenüberstehenden Gruppe 5 Patienten (13 %) eine postoperative Pankreasleckage ($p = 0,45$). Somit konnte auch hier die Inzidenzerhöhung einer Fistel aufgrund einer zuzüglichen Splenektomie nicht dokumentiert werden [61]. Hier konnte allerdings, wie in der Arbeit von Shoup et al. gezeigt werden, dass die milzerhaltende Therapie mit einer geringeren Morbidität, vor allem in Bezug auf entzündliche intraabdominelle Komplikationen einherging (13 %, 3 %). In der Gruppe der splenektomierten Patienten zeigte sich eine postoperative Morbidität von 34 % mit einer intraabdominellen Komplikationen von 18 % [58, 61].

Eine neuere Untersuchung von Goh et al. aus dem Jahr 2008 zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Vorhersagewert für eine Fistel Grad B und C bei Splenektomie [62].

Unser Patientengut wurde diesbezüglich ebenfalls untersucht. Hier wurde bei 46 Patienten eine Splenektomie durchgeführt, hiervon entwickelten 7 Patienten (15,2 %) eine Pankreasfistel. In den übrigen 5 Patienten ohne Splenektomie entwickelten 2 Patienten eine Fistel (40 %) ($p = 0,21$). Somit hatte dieses Ergebnis zwar keine statistische Relevanz, aber eine Tendenz, die sich mit den Angaben in der aktuellen

Literatur deckt und in Zusammenschau mit dem positiven Einfluss auf die Morbidität nach Milzerhalt zumindest bei benignen Erkrankungen die Vermeidung der Splenektomie sinnvoll erscheinen lässt.

In der Literatur wird die Absetzungsmethode an der Pankreasresektionsstelle stark in den Mittelpunkt der Diskussion gestellt. Es wurden verschiedene Methoden des Absetzens angewandt in der Hoffnung, die Fistelinzidenz durch Modifizierung der chirurgischen Methodik zu dezimieren. Truty et al. haben die aktuell angewandten Absetzungsmethoden aufgelistet, die sie folgendermaßen zusammenfassen lassen und auf die im Folgenden Bezug genommen wird [63]: Die Einteilung bezieht sich zum Teil auf die lokale Kontrolle des Absetzungsrandes sowie den systemischen Einfluss auf die Resektionsfläche. Lokal ist vor allem das traditionelle, manuelle Absetzen des distalen Pankreas mit anschließendem Vernähen der Resektionsfläche beschrieben. Alternativen sind das lineare Klammernahtinstrument und das *Ultracision Harmonic Scalpel*, ein Ultraschallschneidegerät. Selektiv kann hierbei der Gang ligiert werden. Additiv können Fibrinkleber oder Mehrkomponentenkleber und Kollagenvlies an die Resektionsfläche aufgebracht werden und auch ein Gangverschluss mit Prolamin wird gelegentlich diskutiert. Ferner kann die Absetzungsfläche mit einem Ligamentum falciforme Patch oder dem Omentum bedeckt werden oder es kann ein intestinaler Abfluss geschaffen werden. Systemisch wird häufig das Anwenden von Somatostatinanaloga diskutiert [63].

Heutzutage kommt häufig der Stapler, ein lineares Klammernahtinstrument zum Einsatz. Dieses Instrument ermöglicht einen einfachen, standardisierten und schnellen Verschluss des Pankreasstumpfs. Bilimoria et al. fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Einsatz des Staplers im Vergleich zu dem alleinigen manuellen Verschluss des Absetzungsrandes oder der Kombination aus Beiden [64]. Hingegen konnte eine signifikante Verringerung einer Pankreasleckage nach separatem Aufsuchen und Ligieren des Ductus pancreaticus Wirsungianus vor Verschluss des Stumpfs verzeichnet werden. Auch Papachristou et al. empfahlen das Ligieren des Gangs [65]. Ein Verfehlen des isolierten Aufsuchens und Ligierens des Ausführungsgangs ging laut Bilimoria et al. mit einer 5-fachen Erhöhung der Fistelinzidenz einher [64].

Auch Balzano et al. konnten keinen Unterschied in der Fistelinzidenz bei den unterschiedlichen Absetzungsmethoden feststellen. Jedoch wurde hier die von Bilimoria et al. postulierte Notwendigkeit der vorangehenden Gangligierung zurückgestellt, eine signifikante Verringerung der Fistelinzidenz war in der Arbeit von Balzano et al. bei einer nahezu gleichgroßen Patientenkohorte im Vergleich zu Bilimorias Arbeit nicht festzustellen [53].

In der multivariaten Analyse zeigten Pannegeon et al., dass die Fistelrate durch das Unterlassen einer separaten Gangligierung erhöht war. Ein Unterschied zwischen der manuellen Absetzung des distalen Pankreas und dem Anwenden des Staplers in Bezug auf die Fistelinzidenz manifestierte sich hingegen nicht. In 108 Fällen fand der Stapler Anwendung, hiervon entwickelten 24 Patienten eine Fistel. In 67 Fällen wurde das distale Pankreas manuell abgesetzt, hiervon entwickelten 16 Patienten eine Fistel ($p = 0,80$) [66].

Takeuchi et al. hingegen zeigten eine signifikant erhöhte Fistelinzidenz bei manuellen Nähten [67], wobei hier das Patientengut mit $n = 33$ sehr gering war. In 23 Fällen wurde der Pankreasschwanz mit dem Skalpell abgesetzt, der Ausführungsgang wenn möglich dargestellt und mit nicht resorbierbarem Faden ligiert, anschließend erfolgte das Vernähen des Stumpfs mit resorbierbarem Nahtmaterial. In den übrigen 10 Fällen erfolgte das Absetzen des Pankreas mit dem Stapler ohne Ligieren des Gangs. In der Gruppe der manuellen Pankreaslinksresektion entwickelten 8 Patienten eine Pankreasfistel. In der gegenüberstehenden Gruppe entwickelte kein Patient eine Fistel ($p = 0,03$) [67].

Kleeff et al. wiederum konnten diese Postulierung relativieren [2]. In dieser Studie wurde das Patientengut ($n = 302$) in 4 Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe wurde eine Anastomose zwischen dem Pankreasstumpf und dem Jejunum hergestellt, in der 2. Gruppe erfolgte ein seromuskulärer Patch nach manueller-, oder Staplerabsetzung. Gruppe 3 erhielt die manuelle Absetzung des distalen Pankreas und in Gruppe 4 erfolgte die Absetzung mittels Stapler. Gruppe 4 wies hierbei die höchste Inzidenz einer postoperativen Pankreasleakage auf [2].

Cogbill et al. [29] und Degiannis et al. [68] wiesen in deren Studien nach, dass es bei Traumapatienten keinen Unterschied bezüglich der Fistelinzidenz nach Anwenden unterschiedlicher Absetzungsmethoden gab.

Das bislang größte untersuchte Patientengut mit distaler Pankreatektomie in der Literatur wurde von Ferrone et al. an einer Fallzahl von 462 untersucht [26]. Zur Einteilung der Pankreasfisteln wurde hier wiederum die Klassifikation nach der internationalen Studiengruppe Bassi et al. angewandt. Die allgemeine Fistelinzidenz in dieser Kohorte lag bei 29 % (133/462), 52 % hiervon gehörten zur Gruppe der Grad B Fistel, Grad A Fisteln traten mit einer Inzidenz von 44 % und Grad C Fisteln mit einer Inzidenz von 4 % auf.

In 227 Fällen wurde das Parenchym herkömmlich abgesetzt und manuell zugenäht, hiervon entwickelten 67 Patienten (30 %) eine Fistel. Selektives Ligieren des Ductus pancreaticus Wirsungianus gab keinen zusätzlichen Benefit. In der 2. Gruppe (n = 108) wurde der Pankreasstumpf manuell abgesetzt, der Pankreasgang ligiert und ein Ligamentum falciforme Patch mittels Fibrinkleber an den Absetzungsrand befestigt. 30 Patienten, d.h. 28 % entwickelten unter dieser Methode eine Pankreasleckage. Bei der 3. untersuchten Gruppe (n = 18) wurde der Stumpf abgesetzt, der Gang ligiert, die Absetzungsfläche mit Fibrinkleber behandelt und dann der anteriore Absetzungsrand an den posterioren genäht. Darunter entwickelten 7 Patienten eine Fistel (39 %). In der letzten Gruppe wurde der Stumpf mit dem Klammernahtgerät abgesetzt (n = 86). Hierunter entwickelten 29 % der Patienten eine postoperative Fistel.

Nach statistischer Auswertung konnte in dieser Arbeit mit großer Fallzahl kein Unterschied der verschiedenen Absetzungsmethoden festgestellt werden [26]. Diese Ergebnisse passen zu den Resultaten der jüngst durchgeführten multizentrischen kontrolliert randomisierten DISPACT Studie von Diener et al. mit einer Fallzahl von 450 Patienten, bei denen in 221 Fällen das lineare Klammernahtgerät angewendet wurde und in 229 das distale Pankreas manuell abgesetzt wurde. Hier konnte kein Unterschied der Inzidenz einer Pankreasstumpfsuffizienz bei den unterschiedlichen Absetzungsmethoden festgestellt werden [6]. In unserer Arbeit wurden 96 % der Patienten mit dem linearen Klammergerät operiert und in 98 % dieser Fälle wurde die Pankreasabsetzungsfläche zusätzlich umstochen. Sämtliche unserer Fistelpatienten lagen in diesen beiden Gruppen, was statistisch zwar kein signifikantes Ergebnis erzielte, allerdings, passend zu der aktuellen Literatur keine Tendenz einer ‚richtigen‘ Absetzungsmethode zeigt.

Subhedar und Sepesi et al. haben in ihren Arbeiten unabhängig voneinander das Anwenden eines breiteren Klammermagazins als positiven Vorhersagewert für die Entwicklung einer Pankreasstumpfsuffizienz angesehen (4,1 mm vs. 4,5 mm) [51, 69]. In der Arbeit von Sepesi et al. wurden 64 Patienten einer distalen Pankreasresektion unterzogen, die Fistelinzidenz lag bei 24 % (n = 15). Hiervon entwickelten 36 % (4/11) der Standardoperierten, das heißt manuell verschlossenen Pankreasstümpfen, 31 % (9/29) der Patienten, in denen ein 4,5 mm Staplermagazin angewandt wurde und nur 5 % (1/21) derjenigen, bei denen ein 2,1 mm Staplermagazin angewandt wurde eine postoperative Pankreasinsuffizienz. Das Anwenden eines schmaleren Staplermagazins resultierte hier also in einer niedrigeren Fistelinzidenz (p = 0,03) [69].

In der Publikation von Sugo et al. aus dem Jahr 2000 fand das *Ultracision Harmonic Scalpel*, ein Ultraschallschneidegerät mit Schneide-, und Koagulationswirkung zum Absetzen des distalen Pankreas Anwendung [70]. Bei diesem chirurgischen Instrument handelt es sich um eine atraumatischere Methode als herkömmliche Absetzungsinstrumente, da das Messer allein durch Vibrationen von ca. 55.500 Hertz ein Durchschneiden des Gewebes bewirkt, und der Koagulationsmechanismus Gefäße verödet. In dieser Arbeit erhielten 10 Patienten eine distale Pankreasresektion mit dem *Ultracision Harmonic Scalpel*. Hierbei wurde darauf geachtet, dass das Pankreasparenchym beim Absetzen möglichst atraumatisch festgehalten wurde, ferner wurde der Pankreasgang separat ligiert. Das Absetzen erfolgte sehr langsam, so dass sämtliche kleinen Gefäße ausreichend koaguliert werden konnten, und der Absetzungsrand komplett verschlossen erschien. Der Absetzungsrand wurde dann so belassen. Keiner dieser Patienten entwickelte eine postoperative Pankreasfistel, so dass ein Benefit dieser Methode auf die Fistelinzidenz postuliert wurde [70].

An einem Tiermodell mit Schweinen von Truty et al. an der Mayo Clinic College of Medicine wurde 2007 ein Versuch mit einer NaCl-gekoppelte Radiofrequenzablation zum Absetzen des Pankreasschwanz durchgeführt [63]. Das Gerät verwendet Radiofrequenzenergie, welche an der Spitze des Instruments sein Punctum maximum findet und dort durch eine kontinuierliche integrierte NaCl-Gabe Hitze bei Gewebsabsetzung entwickelt. Die salzhaltige Flüssigkeit erlaubt somit einen besseren Energietransfer zwischen Instrument und Gewebe und bewirkt eine tiefere Gewebskoagulation als Standardelektrokoagulation. Das Gewebskollagen zieht sich

zusammen und fusioniert miteinander, was eine komplette Obliteration von Gefäßlumen und Ganglumen zur Folge hat [63, 71].

Truty et al. postulierten, dass durch dieses Verfahren die Pankreasfistelinzidenz verringert werden kann, da durch diese Methode auch die kleinen Gangstrukturen verschlossen werden.

Insgesamt standen die Ergebnisse von 37 operierten Tieren zu Verfügung. 19 wurden ohne und 18 mit der Radiofrequenzablationsmethode behandelt. Die Inzidenz einer postoperativen Leckage lag in dem Standardarm bei 42 % und in dem experimentellen Arm bei nur 5,5 % ($p = 0,01$). Somit konnte in dieser Studie die initiale Arbeitshypothese unterstützt werden [63].

Im Rahmen der diversen Verschlusstechniken der Pankreasresektionsfläche wurden in einer Vielzahl von Publikationen auch das Anwenden von lokalen oder systemischen Medikamenten, Gewebekleber und xenogenem Haemostyptikum untersucht.

Li-Ling und Irving et al. haben 2001 ein Review von insgesamt 14 randomisierten kontrollierten Studien zum systemischen Gebrauch von Somatostatin und Octreotid verfasst.

Somatostatin ist ein Peptidhormon, welches unter anderem vom endokrinen Pankreas während der Verdauung ausgeschüttet wird und die Sekretion der Verdauungsenzyme Gastrin und Pepsin hemmt. Ocreotid ist ein synthetisch hergestelltes Somatostatin-Analogon.

Aufgrund der längeren biologischen Halbwertszeit des Ocreotids (90-120 Minuten im Vergleich zu 1,1 – 3,0 Minuten bei Somatostatin) ist die klinische Handhabung einfacher. Durch die inhibitorische Wirkung des Medikaments wird unter Anderem die Sekretion von Pankreassekret herunterreguliert, was einen positiven Effekt auf die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel haben soll [12, 14-15, 72]. Dieses Konzept der Inhibierung der exokrinen Pankreasfunktion wurde erstmalig 1979 durch Klempa et al. erstellt [13]. Seither wurden die verschiedenen Applikationsmodi modifiziert und fanden breite Anwendung.

Li-Ling und Irving et al. konnten in ihrem Review zeigen, wie unterschiedlich das Anwenden von Somatostatin bzw. dessen Analogon gewertet wurde und kamen zu der

Schlussfolgerung, dass nur bei Patienten mit einem potentiell höheren Risiko einer postoperativen Komplikation die Applikation dieser Medikamente von Vorteil ist.

Hier bezogen sie sich auf eine Auswertung von Büchler et al. aus dem Jahr 1992 [30]. Octreotid wurde am Tag der Operation (mehr als eine Stunde präoperativ) in einer Dosierung von 100 µg s.c. gespritzt und im Anschluss an die Operation alle 8 Stunden für einen Zeitraum von insgesamt 7 Tagen appliziert.

Die Auswertung dieser randomisierten multizentrischen Studie ergab, dass es eine signifikante Wirkung des Medikaments in Patienten mit einem hohen Risikoprofil für postoperative Komplikationen (als solche wurden Patienten mit pankreatischen und periampullären Tumoren gewertet) gab. Patienten mit einem geringen Risiko (Patienten mit einer chronischen Pankreatitis) zeigten keinen signifikanten Benefit der Medikamentenanwendung [30].

In einem späteren Review von Koti et al. aus dem Jahr 2010 wurde eine Metaanalyse von 17 randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt. Hierbei wurden nur postoperative Pankreasfisteln der Gruppe B und C nach Bassi et al. untersucht [14, 40]. Das heißt, transiente Fisteln ohne klinische Relevanz wurden in dieser Studie nicht untersucht. In dieser Metaanalyse zeigte sich, dass die Gesamtinzidenz einer postoperativen Pankreasfistel in der Gruppe der Patienten, welche mit Somatostatin bzw. Somatostatinanaloga behandelt wurden, geringer war. Hierbei wurde das Medikament durchschnittlich eine Woche subkutan oder intravenös appliziert. Zudem zeigte sich, dass die stationäre Gesamtaufenthaltsdauer bei Patienten mit Operation aufgrund eines Malignomgeschehens ebenfalls verringert werden konnte. Die Letalitätsrate wurde nicht beeinflusst [14].

Eine weitere plausible Methode, die Fistelinzidenz zu senken scheint das direkte lokale Anwenden von Fibrinkleber auf den Absetzungsstumpf zu sein.

Die letzte Publikation hierzu erschien 2011 von Ikegami et al. [11]. Hier wurde ein kleines Patientengut von n = 9 untersucht. 7 Patienten wurden aufgrund eines malignen Geschehens operiert, 2 Patienten aufgrund benigner Raumforderungen. Intraoperativ wurde der Pankreasschwanz mit dem Elektrokauter abgesetzt und der Ductus pancreaticus Wirsungianus zunächst ligiert. Als Besonderheit dieser Studie wurde anschließend die gesamte Absetzungsfläche mit einem ‚Soft‘-Koagulationssystem unter

Benutzung von NaCl koaguliert, und im Anschluss 2 ml 2-Komponentenkleber (Fibrinogen : Thrombin; 1:1) sowie resorbierbarer Filz aus PGA (Polyglykolsäure) auf die Absetzungsfläche aufgebracht.

In dieser Kohorte entwickelte ein Patient eine Grad A Pankreasfistel nach Bassi et al. was 11.1 % entspricht und vielversprechend scheint, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt zu verwerten ist [11, 40].

Eine ähnliche Untersuchung führten Ochiai et al. durch [27]. Hier wurde das Pankreas an der anzunehmenden Absetzungsstelle mit PGA-Filz und einem Fibrinogen/Thrombin-Kollagenvlies ummantelt und der Pankreasstumpf anschließend mit dem Stapler an dieser Stelle langsam abgesetzt.

Von den 63 untersuchten distal pankreasresezierten Patienten wurde in 26 Fällen die oben beschriebene Methode angewandt, in den übrigen Fällen kam das Klammernahtgerät regulär zum Einsatz. Insgesamt entwickelten 50,8 % der Patienten (n = 32) eine postoperative Pankreasfistel nach Bassi et al. [40]. 33,3 % (n = 21) wiesen eine Fistel Grad A auf, und 17,5 % (n = 11) eine Fistel Grad B/C. 21 der Fisteln traten in dem Standardarm auf. Dieses bedeutet, dass in dieser Arbeit der Prozentsatz des Fistelentstehens in dem Standardarm bei 56,8 % lag, und 11 Fisteln in dem experimentellen Arm entstanden (11/26; 42,3 %).

Ochiai et al. postulierten somit, dass es durch das Anwenden von PGA-Filz und Fibrinogen/Thrombinkleber zu einer Reduktion der Fistelinzidenz kommen kann, konnten dieses aber nicht signifikant unterstützen. Zudem fällt auf, dass die Fistelinzidenz in diesem Patientengut im Vergleich zu Literaturergebnissen ziemlich hoch ausgefallen ist [1, 28-29, 64].

Eine Arbeit von Velanovich aus dem Jahr 2007 unterstützte diese Aussage. Hier wurde nach laparoskopischer Absetzung des Pankreas in 8 Fällen 5 ml Fibrinkleber auf die Pankreasabsetzungsfläche aufgetragen. An Tag 3 wurde ein CT-Abdomen durchgeführt, bildmorphologisch wies zu diesem Zeitpunkt kein einziger Patient eine Pankreasfistel auf. In dem Standardarm mit 13 Patienten ohne Anwenden von Fibrinkleber entwickelten 23 % der Patienten (n = 3) eine Pankreasleckage [73].

Suc et al. fassten 2003 die Daten ihrer prospektiv angesetzten randomisierten multizentrischen Studie zusammen. In dieser Arbeit wurde das Anwenden von

Fibrinkleber untersucht. Aprotinin (boviner pankreatischer Trypsin-Inhibitor) wurde als Zusatzstoff dem Fibrin beigemischt, in der Absicht, die Latenz bis zum vollständigen Auflöser des Klebers zu verlängern. Von den insgesamt 182 operierten Patienten wurde in 102 Fällen der Klebstoff unmittelbar in den Hauptausführungsgang vor Verschluss des Absetzungsrandes injiziert. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die Fistelinzidenz in den beiden Gruppen, das heißt, intraduktal angewendeter Fibrinkleber mit Aprotinin-Zusatz konnte die Fistelinzidenz nicht verringern [49].

Die vorangegangenen Postulationen stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Von den 51 Patienten unseres Patientenguts entwickelten 9 eine Pankreasstumpfsuffizienz (9/51; 18 %), was in etwa dem Durchschnitt der aktuellen Literatur entspricht. Hierbei fand Kollagenvlies in Kombination mit Fibrinkleber in 16 Fällen Benutzung, in 2 Fällen entwickelte sich hierbei eine Fistel ($2/16 = 12,5\%$). In der Kontrollgruppe ohne jegliches Anwenden von Kleber oder Vlies entwickelten 5 von 28 Patienten (18 %) eine postoperative Fistel ($p = 1,0$). Einen Zusammenhang zwischen dem Anwenden von Kollagenvlies mit Fibrinkleber und der Fistelinzidenz konnte nicht hergestellt werden ($p = 1,0$).

In 7 Fällen wurde das isolierte Anwenden von Fibrinkleber durchgeführt, hier entwickelten 2 Patienten eine Fistel ($2/7; 29\%$). Auch diese Gruppe wurde mit der Kontrollgruppe ohne jegliches Anwenden von Kleber oder Vlies verglichen, einen signifikanten Unterschied gab es auch hier nicht ($p = 0,608$).

Demnach erhielten 23 Patienten intraoperativ physiologischen Kleber auf den Absetzungsrand, insgesamt entwickelten hierunter 4 eine Fistel. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte kein Zusammenhang zwischen dem Anwenden von Kleber und Fistelinzidenz dargelegt werden ($p = 1,0$).

Equine Kollagenfibrillen fanden in einem Fall Anwendung. Dieser Patient entwickelte eine Pankreasinsuffizienz. Oxygenierte Zellulose wurde in 2 Fällen angewendet, keiner dieser Patienten entwickelte eine Leckage. Aufgrund der geringen Fallzahl bezüglich des Anwendens unterschiedlicher Haemostyptika in unserer Arbeit ist diese Auswertung leider nicht repräsentativ.

Eine länger zurückliegende Studie von Konishi et al. untersuchte das Anwenden von alkoholischer Prolamin-Lösung, die im wässrigen Milieu schnell härtet [74]. Vorangegangen war ein Tiermodell der Arbeitsgruppe Takagi et al. [75]. In der Studie von Konishi wurde bei 51 Patienten eine distale Pankreasresektion bei Vorliegen von Magenkarzinomen durchgeführt. In sämtlichen Fällen erfolgte die lokale Behandlung mit Prolamin. Hierfür wurde das distale Pankreas scharf mit einem Skalpell abgesetzt, der Ductus pancreaticus Wirsungianus zuvor aufgesucht und mit einer Überlänge von 5 mm im Vergleich zur Absetzungsfläche belassen. Bevor die Injektion von 0,2 ml Prolamin erfolgte, wurde der proximale Pankreasanteil mit einer atraumatischen, d.h. stumpfen Klemme ca. 2 cm medial des Absetzungsrandes abgeklemmt, so dass die Lösung nur im Absetzungsgebiet zur Wirkung kam. Im Anschluss erfolgte das Ligieren des Ductus pancreaticus Wirsungianus sowie kleinerer Gänge und der Stumpf wurde manuell verschlossen [74].

Erstaunlich ist, dass keiner dieser 51 Patienten eine postoperative Leckage aufwies. Nebenwirkungen wurden in der Arbeit nicht beschrieben, jedoch wurde angemerkt, dass durch die konsekutive Atrophie nach Benutzen von Prolamin im distalen Pankreas die Möglichkeit der Entwicklung eines Diabetes mellitus besteht. Eine Anschlussarbeit gibt es nicht.

Die aktuelle Literatur zeigt somit, dass es bislang keine evidente Risikodezimierung bezüglich der Fistelinzidenz gibt und dass die Studienlage bisweilen sehr uneinheitlich ist. Die Ergebnisse der hier präsentierten Arbeit stimmen hierbei teils mit der aktuellen Studienlage überein, überdies konnten wesentliche neue Ergebnisse nicht dokumentiert werden. Die Tendenzen einer erhöhten Fistelinzidenz bei Vorliegen einer Autolyse scheinen in der hier vorgestellten Arbeit bemerkenswert, so auch die Fistelentwicklung bei Patienten mit erhöhter intraoperativer Gabe von Blutkomponenten.

Abschließend zeigt diese Arbeit jedoch, dass die Fistelinzidenz bei distaler Pankreasresektion eher kein operationstechnisches oder patientenbezogenes Problem darstellt, sondern eher einem organspezifischen Problem entspricht, dessen Lösung eine wissenschaftliche Herausforderung bleibt.

7 Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das klinisch relevante Thema der postoperativen Pankreasstumpfsuffizienz mit konsekutiver Pankreasfistel bei distaler Pankreasresektion an einem Patientengut von 51 Patienten in der Abteilung für Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Gießen unter Leitung von Prof. Dr. W. Padberg im Zeitraum von 2005 bis 2007 retrospektiv untersucht.

Die postoperative Pankreasfistel tritt mit einer Inzidenz von bis zu 64 % [1, 3-6, 26-27] auf und geht mit einer Letalität von bis zu 28 % einher [4-5]. Dies zeigt, wie wichtig es ist, mögliche prädisponierenden Faktoren zu vermeiden oder zu verringern sowie das perioperative Management, d.h. auch Operationstechniken zu verbessern, um präventive Maßnahmen zu etablieren.

In dieser Arbeit wurde versucht, eine Korrelation der anthropometrischen Daten, Begleiterkrankungen, Operationsdiagnosen und Operationsverfahren, insbesondere auch der Verschlusstechniken in Bezug auf die Entwicklung einer Pankreasstumpfsuffizienz anhand unseres Patientenguts zu erstellen und Vergleiche mit den aktuellen Daten der Literatur zu ziehen.

Die Fistelinzidenz in der untersuchten Patientenkohorte lag bei 18 %, die einhergehende Letalität bei 11 %.

Als einzigen positiv prädiktiven Wert konnte in dieser Arbeit das histologische Vorliegen von Autolysezeichen des Pankreasparenchyms gewertet werden ($p = 0,03$). Die Relevanz dieser Aussage bleibt fraglich.

Die übrige univariate Analyse der hier erhobenen Daten zeigte keine statistische Signifikanz in Bezug auf das Fistelentstehen. So konnte insbesondere auch keine Korrelation der verschiedenen Absetzungsmechanismen des distalen Pankreas und der Fistelinzidenz gezeigt werden.

Abschließend zeigt diese Arbeit jedoch, dass die Fistelinzidenz bei distaler Pankreasresektion eher kein operationstechnisches oder patientenbezogenes Problem darstellt, sondern eher einem organspezifischen Problem entspricht, dessen Lösung eine wissenschaftliche Herausforderung bleibt.

7.2 Summary

This research paper regards the clinically relevant topic of the pancreatic fistula following distal pancreatectomy. This work is composed of a retrospective study that has been conducted at the Department for Visceral Surgery at the University Clinic of Gießen under the direction of Prof. Dr. W. Padberg. A cohort of 51 patients undergoing distal pancreatectomy between 2005 and 2007 has been reviewed.

Pancreatic fistula is regarded as a serious complication both in terms of frequency and sequelae. It is known to have an incidence of up to 64 % [1, 3-6, 26-27] with lethality rates of up to 28 % [4-5]. This highlights the importance of an awareness of underlying risk factors and methods of prevention.

The objective of this study was to identify a correlation between demographic factors, comorbidities, underlying operation diagnoses, operation procedures and the incidence of pancreatic fistula after distal pancreatectomy.

Pancreatic fistula occurred in 18 % of the cases and was associated with a lethality of 11 % in this study.

Following univariate analysis, the only positive predictive factor associated with pancreatic fistula was the histological presence of autolysis of the pancreas parenchyma ($p = 0,03$).

Other risk factors could not be associated with the incidence of pancreatic fistula in this cohort.

In summary, this study shows that the incidence of a pancreatic fistula in patients undergoing distal pancreatectomy does not seem to be related to operation techniques or patient data but instead seems to be an organ specific problem. Solving the problem of pancreatic fistula will remain an academic challenge.

8 Literaturverzeichnis

1. Fahy, B.N., et al., *Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy*. The American Journal of Surgery, 2002. 183(3): p. 237-241.
2. Kleeff, J., et al., *Distal Pancreatectomy: Risk Factors for Surgical Failure in 302 Consecutive Cases*. Annals of Surgery, 2007. 245(4): p. 573-582
10.1097/01.sla.0000251438.43135.fb.
3. Knaebel, H.P., et al., *Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy*. British Journal of Surgery, 2005. 92(5): p. 539-546.
4. Adam, U., et al., *Pankreasleckage nach Pankreasresektion Eine Analyse von 345 operierten Patienten*. Der Chirurg, 2002. 73(5): p. 466-473.
5. Henegouwen, M.I.v.B., et al., *Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant*. Journal of the American College of Surgeons, 1997. 185(1): p. 18-24.
6. Diener, M.K., et al., *Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial*. The Lancet. 377(9776): p. 1514-1522.
7. Lippert, H., *Pancreas + Nebennieren*, in *Lehrbuch Anatomie*. 2003, Urban und Fischer: München, Jena. p. 344 - 350.
8. Sobotta, J., *Bauchspeicheldrüse, Pancreas*, in *Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen*, R. Putz and R. Pabst, Editors. 2000, Urban & Fischer Verlag: München. p. 151.
9. Müller, M., in *Chirurgie für Studium und Praxis*. 2008/09, Medizinische Vlg.-u. Inform.-Dienste: Breisach. p. 252-253.

10. Lüllmann-Rauch, *Histologie*, in *Taschenlehrbuch Histologie*. 2009, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 438-440.
11. Ikegami, T., et al., *Soft coagulation, polyglycolic acid felt, and fibrin glue for prevention of pancreatic fistula after distal pancreatectomy*. *Surgery Today*, 2011. 41(9): p. 1224-1227.
12. Jost, et al., *Somatostatin in pancreas and small intestine fistulas*. *Zentralblatt für Chirurgie*, 1984. 109: p. 527-531.
13. Klempa, Schwedes, and Usadel, *Prevention of postoperative pancreatic complications following duodenopancreatectomy using somatostatin*. *Chirurg*, 1979. 50(7): p. 427-431.
14. Koti, R.S., et al., *Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review*. *HPB*, 2010. 12(3): p. 155-165.
15. Mulvihill, et al., *The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders*. *Surgery*, 1986(100): p. 467-476.
16. Beck, I.T., *The role of pancreatic enzymes in digestion*. *Am J Clin Nutr*, 1973. 26(3): p. 311-325.
17. Renz-Polster, H., S. Krautzig, and J. Braun, *Pankreas*. 3 ed, ed. A. Bruening. Vol. 3. 2004, Muenchen: Urban und Fischer.
18. Golenhofen, K., *Physiologie heute*. Vol. 2. 2000, München: Elsevier GmbH.
19. Harrison, T.R., *Approach to the Patient with Pancreatic Disease*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Fauci, et al., Editors. 1997, McGraw-Hill Companies, Inc. p. 1737-1740.
20. Doerner, K., *Exokrine Pankreasfunktion*, in *Klinische Chemie und Hämatologie*. 2003, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 378-382.
21. Romagnuolo, J., et al., *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography*. *Annals of Internal Medicine*, 2003. 139(7): p. 547-557.

22. Herold, G., *Pankreas*, in *Innere Medizin*. 2005, Herold, G.: Cologne. p. 423 - 436.
23. Siewert and Brauer, *Viszeralchirurgie*, in *Basiswissen Chirurgie*. 2010, Springer Medizin Verlag Heidelberg: Heidelberg. p. 469.
24. Rahden, v., *Intraduktal papillär muzinöse Neoplasmen (IPMN) des Pankreas*. *Der Chirurg*, 2005. 76(2): p. 179-182.
25. Bailey, H. and M. Love, *The Pancreas*, in *Short Practice of Surgery*, R.C.G. Russell, N.S. Williams, and C.J.K. Bulstrode, Editors. 2000, Arnold: London. p. 1003.
26. Ferrone, C., et al., *Pancreatic Fistula Rates After 462 Distal Pancreatectomies: Staplers Do Not Decrease Fistula Rates*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2008. 12(10): p. 1691-1698.
27. Ochiai, T., et al., *Application of Polyethylene Glycolic Acid Felt with Fibrin Sealant to Prevent Postoperative Pancreatic Fistula in Pancreatic Surgery*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010. 14(5): p. 884-890.
28. Bassi, C., et al., *Pancreatic Fistula Rate after Pancreatic Resection*. *Digestive Surgery*, 2004. 21(1): p. 54-59.
29. Cogbill, *Distal Pancreatectomy for Trauma: A multicenter Experience*. *The Journal of Trauma*, 1991. 31(12): p. 1600-1606.
30. Büchler, M., et al., *Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection*. *The American Journal of Surgery*, 1992. 163(1): p. 125-131.
31. Cullen, J.J., M.G. Sarr, and D.M. Ilstrup, *Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: Incidence, significance, and management*. *The American Journal of Surgery*, 1994. 168(4): p. 295-298.
32. Yeo, et al., *A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy*. *Ann Surg*, 1995. 222(4): p. 580-588.

33. Ridgeway, M.G. and B.E. Stabile, *SURGICAL MANAGEMENT AND TREATMENT OF PANCREATIC FISTULAS*. Surgical Clinics of North America, 1996. 76(5): p. 1159-1173.
34. Howard, *Pancreatojejunostomy: Leakage is a preventable complication of the Whipple resection*. J Am Coll Surg, 1997. 184: p. 454-457.
35. Lowy, A.M., et al., *Prospective, Randomized Trial of Octreotide to Prevent Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy for Malignant Disease*. Annals of Surgery, 1997. 226(5): p. 632-641.
36. Chew, D.K.W. and F.F. Attiyeh, *Experience with the whipple procedure (pancreaticoduodenectomy) in a University-affiliated community hospital*. The American Journal of Surgery, 1997. 174(3): p. 312-315.
37. Howard, T.J., et al., *Contemporary treatment strategies for external pancreatic fistulas*. Surgery, 1998. 124(4): p. 627-633.
38. Sato, N., et al., *Risk Analysis of Pancreatic Fistula After Pancreatic Head Resection*. Arch Surg, 1998. 133(10): p. 1094-1098.
39. Büchler, M.W., et al., *Pancreatic fistula after pancreatic head resection*. British Journal of Surgery, 2000. 87(7): p. 883-889.
40. Bassi, C., et al., *Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition*. Surgery, 2005. 138(1): p. 8-13.
41. Galanis, C., et al., *Resected Serous Cystic Neoplasms of the Pancreas: A Review of 158 Patients with Recommendations for Treatment*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2007. 11(7): p. 820-826.
42. Lin, J., et al., *Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2004. 8(8): p. 951-959.
43. WHO. *Obesity and overweight*. Fact sheet No 311 March 2013; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

44. Schnellendorfer, et al., *Distal Pancreatectomy for Chronic Pancreatitis: Risk Factors for Postoperative Pancreatic Fistula*. J Gastrointest Surg, 2007. 11(11): p. 991-997.
45. Molinari, E., et al., *Amylase Value in Drains After Pancreatic Resection as Predictive Factor of Postoperative Pancreatic Fistula: Results of a Prospective Study in 137 Patients*. Annals of Surgery, 2007. 246(2): p. 281-287. 10.1097/SLA.0b013e3180caa42f.
46. Montorsi, M., et al., *Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: A prospective, controlled, randomized clinical trial*. Surgery, 1995. 117(1): p. 26-31.
47. Ishikawa, O., et al., *Concomitant Benefit of Preoperative Irradiation in Preventing Pancreas Fistula Formation After Pancreatoduodenectomy*. Arch Surg, 1991. 126(7): p. 885-889.
48. Hamanaka, Y., et al., *Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size, and leakage*. Surgery, 1996. 119(3): p. 281-287.
49. Suc, B., et al., *Temporary Fibrin Glue Occlusion of the Main Pancreatic Duct in the Prevention of Intra-Abdominal Complications After Pancreatic Resection: Prospective Randomized Trial*. Annals of Surgery, 2003. 237(1): p. 57-65.
50. Schmid-SchÖNbein, G.W., *2008 Landis Award Lecture Inflammation and the Autodigestion Hypothesis*. Microcirculation, 2009. 16(4): p. 289-306.
51. Subhedar, et al., *Risk Factors for Pancreatic Fistula after Stapled Gland Transection*. The American Surgeon, 2011. 77(8): p. 965-970.
52. Mathur, A., et al., *Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula*. Ann Surg, 2007. 246(6): p. 1058-64.
53. Balzano, G., et al., *The unsolved problem of fistula after left pancreatectomy: The benefit of cautious drain management*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2005. 9(6): p. 837-842.

54. Ridolfini, et al., *Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial?* World J Gastrointest Surg, 2007. 13(38): p. 5096-5100.
55. Ho, C.-K., et al., *Complications of pancreatic surgery.* HPB, 2005. 7(2): p. 99-108.
56. Bartoli, et al., *Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature.* Anticancer Res., 1991. 11(5): p. 1831-1848.
57. Papachristou, D.N. and J.G. Fortner, *Pancreatic fistula complicating pancreatectomy for malignant disease.* British Journal of Surgery, 1981. 68(4): p. 238-240.
58. Shoup, M., et al., *The Value of Splenic Preservation With Distal Pancreatectomy.* Arch Surg, 2002. 137(2): p. 164-168.
59. Lee, S.E., et al., *Clinical Comparison of Distal Pancreatectomy with or without Splenectomy.* J Korean Med Sci, 2008. 23(6): p. 1011-1014.
60. Fonseca, et al., *Spleen preserving distal pancreatectomy in an isolated blunt pancreatic trauma.* World J Gastrointest Surg, 2011. 3(9): p. 138-141.
61. Carrère, N., et al., *Spleen-preserving Distal Pancreatectomy with Excision of Splenic Artery and Vein: A Case-matched Comparison with Conventional Distal Pancreatectomy with Splenectomy.* World Journal of Surgery, 2007. 31(2): p. 375-382.
62. Goh, et al., *Critical Appraisal of 232 Consecutive Distal Pancreatectomies With Emphasis on Risk Factors, Outcome, and Management of the Postoperative Pancreatic Fistula.* Arch Surg, 2008. 143(10): p. 956-965.
63. Truty, M., M. Sawyer, and F. Que, *Decreasing Pancreatic Leak After Distal Pancreatectomy: Saline-coupled Radiofrequency Ablation in a Porcine Model.* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2007. 11(8): p. 998-1007.
64. Bilimoria, M.M., et al., *Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation.* British Journal of Surgery, 2003. 90(2): p. 190-196.

65. Papachristou, D.N., H. D'Agostin, and J.O. Fortner, *Ligation of the pancreatic duct in pancreatectomy*. British Journal of Surgery, 1980. 67(4): p. 260-262.
66. Pannegeon, V., et al., *Pancreatic Fistula After Distal Pancreatectomy: Predictive Risk Factors and Value of Conservative Treatment*. Arch Surg, 2006. 141(11): p. 1071-1076.
67. Takeuchi, K., et al., *DISTAL PANCREATECTOMY: IS STAPLE CLOSURE BENEFICIAL?* ANZ Journal of Surgery, 2003. 73(11): p. 922-925.
68. Degiannis, E., et al., *Distal pancreatectomy for gunshot injuries of the distal pancreas*. British Journal of Surgery, 1995. 82(9): p. 1240-1242.
69. Sepesi, et al., *The Influence of Staple Size on Fistula Formation Following Distal Pancreatectomy*. J Gastrointest Surg, 2012. 16(2): p. 267-274.
70. Sugo, H., et al., *Distal pancreatectomy using the harmonic scalpel*. Surgery, 2000. 128(3): p. 490-491.
71. Khorsandi, S.E., et al., *The modern use of radiofrequency energy in surgery, endoscopy and interventional radiology*. European Surgery, 2008. 40(5): p. 204-210.
72. Li-Ling, J. and M. Irving, *Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials*. British Journal of Surgery, 2001. 88(2): p. 190-199.
73. Velanovich, V., *The use of tissue sealant to prevent fistula formation after laparoscopic distal pancreatectomy*. Surgical Endoscopy, 2007. 21(7): p. 1222-1222.
74. Konishi, T., et al., *Segmental Occlusion of the Pancreatic Duct with Prolamine to Prevent Fistula Formation After Distal Pancreatectomy*. Annals of Surgery, 1995. 221(2): p. 165-170.
75. Takagi, Takami, and Idezuki, *Partial pancreatic duct occlusion for prophylaxis of pancreatic fistula after distal pancreatectomy*. Geka Chiryō, 1988. 50: p. 1526-1531.

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

AIP	Autoimmunpankreatitis
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
A-Zellen	Alphazellen; Glukagonozyten
BMI	Body Mass Index
B-Zellen	Betazellen; Insulinozyten
Ca 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DMARDS	Disease modifying anti-rheumatic drugs
DNES	Diffuses neuroendokrines System
D-Zellen	Deltazellen; Somatostatin bildende Zellen
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FFP	Fresh Frozen Plasma
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
i.v.	Intravenös
IPMN	Intraduktal papillär muzinöse Neoplasmen
ISGPF	International Study Group on Pancreatic Fistula
KHK	Koronare Herzkrankheit
MEN	Multiple endokrine Neoplasien
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
NaCl	Natriumchlorid
NET	Neuroendokriner Tumor
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PGA	Polyglykolsäure
PP-Zellen	Pankreatisches Polypeptid bildende Zellen
s.c.	Subcutan
Sekretin-CKK-Test	Sekretin-Cholezystokinin-Test
TNM	TNM-Klassifikation von malignen Tumoren

UICC	Union Internationale contre le Cancer
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
WHO	World Health Organization

9.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

9.2.1 Tabellen

Tabelle 1:	Definitionen einer Pankreasleckage in der Literatur. Tabelle modifiziert nach Bassi et al.	S. 15
Tabelle 2:	Parameter für die Einteilung/das Grading einer postoperativen Pankreasfistel. (modifiziert nach Bassi et al.); *partielle oder totale parenterale Ernährung, enterale Ernährung, Antibiotika, Somatostatinanaloga und/oder minimal invasive Drainage; **US = Ultrasound/Sonographie, CT = Computertomographie.	S. 16
Tabelle 3:	Hauptindikationen für die (erweiterte) Pankreaslinksresektion in dem untersuchten Patientenkollektiv.	S. 19
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Patientenparameter.	S. 21

9.2.2 Abbildungen

Abbildung 1:	Die Anatomie des Pankreas.	S. 3
Abbildung 2:	Patientengeschlecht und Ausbildung einer postoperativen Pankreasfistel.	S. 22
Abbildung 3:	Altersverteilung.	S. 23
Abbildung 4:	Verteilung des BMI's (in kg/m ²).	S. 24
Abbildung 5:	Verteilung der Aufenthaltsdauer.	S. 25
Abbildung 6:	Verteilung der Operationsdauer.	S. 26
Abbildung 7:	Korrelation zwischen Nikotin- und Alkoholabusus und der Ausbildung einer postoperativen Insuffizienz des Pankreasstumpfs.	S. 27
Abbildung 8:	Blutgruppe und Fistelinzidenz.	S. 28
Abbildung 9:	Operationsdiagnosen und Fistelinzidenz.	S. 29
Abbildung 10:	Patienten mit einem primären Malignom pankreasangrenzender anatomischer Strukturen und Inzidenz der postoperativen Pankreasfistelbildung.	S. 30

9.3 Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die Beratung und Unterstützung meiner Doktorarbeit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Winfried Padberg und Herrn Dr. Wolfram Schief.

Für die statistische Ausarbeitung und die gemeinsame Diskussion der Ergebnisse möchte ich Herrn Dr. J. Pons danken.

Für das Korrekturlesen und die stetige Unterstützung möchte ich mich bei meinem Vater, Dr. Romesh Sharma, Dr. Claudia Holler, Dr. Barbara Teichler und Dr. Elisa Franzmann bedanken.

Für die stetige Geduld und Motivation bedanke ich mich bei Francis O'Connor.

Meiner Freundin Barbara Lau danke ich für das gute Zureden in Zeiten in denen es notwendig war.

Prof. Klußmann und Prof. Wittekindt danke ich für die Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen Karriere.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium möglich gemacht haben und ohne die ich nicht an dem Punkt stehen würde, an dem ich jetzt stehe.