

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Direktor: Univ.-Professor Dr. Matthias Glanemann

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Morbidität und Mortalität von postoperativen Pankreasfisteln

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2014**

**Vorgelegt von Marco Merai
geb. am 15.08.1979 in Kaiserslautern**

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1 Zusammenfassung | 4 |
| 1.1 Zusammenfassung | 4 |
| 1.2 Summary | 6 |
| 2 Einleitung | 7 |
| 3 Methoden | 10 |
| 3.1 Patienten und Methoden | 10 |
| 3.2 Risikofaktoren | 10 |
| 3.2.1 Kardiologische Risikofaktoren | 10 |
| 3.2.1.1 Arterielle Hypertonie | 10 |
| 3.2.1.2 Koronare Herzerkrankung | 10 |
| 3.2.2 Pulmonale Risikofaktoren | 11 |
| 3.2.2.1 Chronisch obstruktives pulmonales Defizit | 11 |
| 3.2.2.2 Andere Lungenerkrankungen | 11 |
| 3.2.3 Vaskuläre Risikofaktoren | 11 |
| 3.2.3.1 Blutgerinnungsstörungen | 11 |
| 3.2.4 Metabolische Risikofaktoren | 12 |
| 3.2.4.1 Diabetes Mellitus Typ I und Typ II | 12 |
| 3.2.5 Renale Risikofaktoren | 12 |
| 3.2.5.1 Niereninsuffizienz | 12 |
| 3.2.6 Intraoperative Parameter | 12 |
| 3.3 Lymphadenektomie | 13 |
| 3.4 ASA Klassifikation | 13 |
| 3.5 Diagnostik | 14 |
| 3.6 Pankreaskonsistenz | 15 |
| 3.7 Operationstechnik | 17 |
| 3.8 Fallbeispiele Operationstechniken mit Anastomosenverfahren | 18 |
| 3.8.1 Operative Therapie | 18 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 3.8.2 | Fall I: Pyloruserhaltende Whipple-Operation | 19 |
| 3.8.3 | Fall II: Pyloruserhaltende Whipple-Operation mit erweiterter Pankreasresektion | 20 |
| 3.9 | Definition postoperativer Pankreasfisteln und deren Komplikationen | 22 |
| 3.9.1 | Pankreasfistel Typ A | 24 |
| 3.9.2 | Pankreasfistel Typ B | 24 |
| 3.9.3 | Pankreasfistel Typ C | 25 |
| 3.9.4 | Gefäßkomplikationen | 28 |
| 3.10. | Statistik | 28 |
| 4 | Ergebnisse | 29 |
| 4.1. | Demografische- und Operationsdaten | 29 |
| 4.2. | Komplikationen | 32 |
| 4.3. | Sekundäre Morbidität im Zusammenhang mit postoperativen Pankreasfisteln | 38 |
| 5 | Diskussion | 42 |
| 6 | Schlussfolgerung | 46 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 47 |
| 8 | Publikationen | 54 |
| 9 | Danksagung | 55 |
| 10 | Lebenslauf | 56 |

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Die Kriterien der International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) Klassifikation erlauben den Vergleich des Auftretens und des Schweregrades postoperativ entwickelter Pankreasfisteln (POPF).

Die im Anschluss an die Komplikation erfolgte Klassifikation bietet bisher allerdings nicht die Möglichkeit der Entwicklung eines Leitfadens zur Behandlung der POPF eines individuellen Patienten.

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit die Zusammenhänge zwischen den POPF der Typen A bis C und der sekundären operativbedingten Morbidität und Mortalität von Patienten nach operativen Eingriffen am Pankreas untersucht.

Im Zeitraum zwischen 03/2001-12/2007 unterzogen sich insgesamt 483 Patienten operativen Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse.

Dabei wurden POPF nach den Kriterien der ISGPF Klassifikation eingeordnet. Alle gesammelten Patientendaten wurden in einer klinischen Datenbank prospektiv erfasst und verwaltet.

Patienten, welche eine POPF entwickelten, hatten signifikant mehr damit verbundene Gefäßkomplikationen. Gleichzeitig traten nicht mehr andere operationsbedingte Komplikationen als bei Patienten ohne POPF auf.

Patienten mit POPF A hatten keine Gefäß- oder operationsbedingte Komplikationen. Von 29 Patienten mit POPF Typ C hatten 21 operationsbedingte Komplikationen, wobei es sich in 17 Fällen um Gefäßkomplikationen handelte. Die POPF C Mortalität, die operationsbedingten Komplikationen zugeschrieben werden konnte, betrug 5/29.

Eine weiche Pankreaskonsistenz (OR 8.5; $p < 0.008$) und eine hohe Lipase-Drainagenkonzentration am dritten postoperativen Tag waren Vorzeichen für die Entwicklung von POPF des Typs C.

POPF C geht einher mit Gefäßkomplikationen wie Arrosionsblutungen, thrombembolischen Ereignissen und anderen operationsbedingten Folgekomplikationen. Diese umfassen mitunter die Magenentleerungsstörung und den linksseitigen Pleuraerguss.

Eine weiche Pankreaskonsistenz und eine hohe Lipasen-Drainagenkonzentration am dritten postoperativen Tag zeigen ein hohes Risiko für die Entwicklung einer POPF.

1.2 Summary

The ISGPF-Classification allows comparison of incidence and severity of postoperative pancreatic fistula (POPF). Its post hoc character however, does not provide a guideline for the treatment of POPF in individual patient. I therefore studied the association of POPF type A-C, on secondary surgical morbidity and mortality in patients undergoing pancreatic resection.

Between 03/2001-12/2007, 483 patients underwent pancreatic resections. POPF were classified according to the ISGPF-classification. All patient data were entered in a clinical data management system prospectively.

Patients who developed POPF had significantly more vascular but not other surgical complications than patients without POPF. Patients with POPF A had no vascular or surgical complications. Twenty one of the 29 patients with POPF C had surgical complications (17 vascular complications). Mortality attributed to surgical complications after POPF C was 5/29.

A soft pancreatic consistency (OR 8.5; $p < 0,008$) and a high drain lipase activity on postoperative day three (OR 4,4; $p = 0,065$) were predictors for the development of POPF C.

POPF C is associated with vascular complications, like erosion bleeding and other surgical complications like delayed gastric emptying or pleural effusions. A soft pancreatic consistency and a high drain lipase activity on postoperative day 3 are early predictors for the development of POPF C.

2. Einleitung

Das Auftreten postoperativer Pankreasfisteln (POPF) stellt nach wie vor eine der häufigsten Komplikation nach Pankreasresektionen dar.

Selbst in spezialisierten Pankreaszentren (33) mit mehr als 100 Pankreasresektionen jährlich bleibt die Inzidenz der POPF unverändert. Einige beeinflussende Risikofaktoren, welche im Einklang mit der Entwicklung der Fisteln stehen, ließen sich erarbeiten.

Bedeutend sind hierbei die individuellen anatomischen Verhältnisse der Bauchspeicheldrüse (28, 4), aber auch die Technik der durchgeführten Anastomose (22, 20, 32).

Um die Ausbildung einer POPF zu verhindern wurden Studien durchgeführt, in denen Patienten präventiv Somatostatin und deren Analoga verabreicht wurden (49, 34, 12, 9).

In der Literatur existieren zahlreiche randomisierte Untersuchungen. Bei unterschiedlichen Ergebnissen konnten hierbei aber keine einheitlichen Behandlungspfade hergeleitet werden. Ein Problem ist vor allem die Vielfalt der Definitionen einer POPF und nicht zuletzt die Tatsache, dass alle Definitionen im Nachhinein erarbeitet wurden.

Zur einheitlichen Definition einer POPF wurde im Rahmen zahlreicher Studien ein Konsens gefunden die den Schweregrad berücksichtigt. Eine therapeutische Konsequenz wurde hierbei allerdings bisher nicht erfasst (4).

Obwohl diese Definition die Vergleichbarkeit verschiedener Studien ermöglicht, ist sie im Fall des Auftretens einer POPF dennoch für Fehler anfällig, da sich die durchgeführten therapeutischen Maßnahmen wiederum deutlich unterscheiden können.

Aus diesem Grund konnte bislang kein einheitlicher Behandlungsleitfaden entwickelt werden, der eine vom Zeitpunkt der Diagnose abhängige, aber dennoch individuelle Behandlung eines Patienten zulässt.

Bisher ist zudem unklar, inwiefern die Schweregrade, in welche man die POPF unterteilt, mit Spätschäden wie Arrosionen der Gallengangs- und Darmanastomosen oder Arrosionen der Gefäße korrelieren.

So könnten diese auch unmittelbare additive Ursache operativer Morbidität und Mortalität sein (44).

Dies stellt die Grundlage der vorliegenden Arbeit dar, im Rahmen derer wir den Einfluss von POPF A-C bezogen auf die Mortalität und Morbidität von annähernd 500 Patienten untersucht haben. Alle Patienten unterzogen sich aufgrund verschiedener Indikationen einer Operation an der Bauchspeicheldrüse. Alle Patienten wurden im Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie versorgt. Um prospektive Behandlungsrichtlinien zu finden, wurden die postoperativen Lipase-Drainagekonzentrationen analysiert und in Bezug zur sekundären Morbidität und Mortalität gesetzt. Genauere Betrachtung fanden auch die auf der Basis der POPF entstandenen Gefäßkomplikationen.

Das Auftreten arterieller Arrosionsblutungen oder thrombembolischer Gefäßverschlüsse nach Eingriffen im Bereich der Bauchspeicheldrüse stellen eine der schwerwiegendsten Komplikation dar.

Es erfolgte die Darstellung in Abhängigkeit des Schweregrades POPF A-C. Unterschieden wurde hier nochmals die Arrosionsblutung vom thrombotischen Gefäßverschluss.

Das unmittelbare Auftreten von Gefäßkomplikationen innerhalb der ersten 72h postoperativ kann dabei auf Fehler der Operationstechnik zurückgeführt werden. Die postoperative Blutung (PPH) nach Eingriffen am Pankreas wurde in einer früheren Studie bereits beschrieben. Die ISGPF (International Study Group of Pancreatic Fistula) erkannte einen Zusammenhang der Blutung zum Zeitpunkt des Auftretens, der Lokalisation und des Schweregrades. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PPH in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer POPF nach den Kriterien der ISGPS (International Study Group of Pancreatic Surgery) wurde bereits von Yekebas et al. (44) veröffentlicht. Hier konnte bei 39% der Patienten im Vorfeld des Blutungsereignisses eine POPF nachgewiesen werden. In 38% der Fälle kam es zu einem letalen Verlauf.

Bisherige Studien zur Untersuchung postoperativer Blutungsereignisse trafen keine weitere Unterscheidung zwischen gastrointestinalen und intraabdominellen Blutungsereignissen. Definitionsgemäß wurden beide Ereignisse zusammengefasst.

Weitere Gründe der Morbidität nach Pankreasresektion, selbst in spezialisierten Operationszentren, sind Anastomoseninsuffizienzen, die POPF und die verzögerte Magenentleerung. Anastomoseninsuffizienzen treten vor allem zwischen Verbindungen der Bauchspeicheldrüse mit dem Gastrointestinaltrakt auf. Seltener sind Insuffizienzen am Gallengangsystem und im Bereich des Magen- und Darmtraktes. Auch wenn die Gefäßkomplikationen nach

Pankreaseingriffen selten sind, bleiben sie in ihrer klinischen Konsequenz dennoch beachtlich.

In der vorliegenden Studie sollen differenzierte Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von schweren bis letalen Komplikationen nach chirurgischer Pankreasresektion und dem Vorhandensein postoperativer Pankreasfisteln untersucht werden.

3 Methoden

3.1 Patienten und Methoden

Im Zeitraum von März 2001 bis Dezember 2007 wurden die Daten von 650 Patienten prospektiv in einer SAP Datenbank erfasst. Alle Patienten unterzogen sich in diesem Intervall einer Operation der Bauchspeicheldrüse. Resektionen wurden dabei in 483 Fällen durchgeführt.

Von Januar 2002 an wurden standardisierte Behandlungspfade im klinischen Alltag etabliert. Diese Behandlungspfade wurden in das gleiche SAP System wie in jenes zur Datenerfassung aufgenommen. Neben den demografischen Daten wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen wurden Risikofaktoren, präoperative diagnostische Maßnahmen (Sonografie, CT Abdomen), perioperative laborchemische Daten, histologische Vorbefunde und präoperative Interventionen (Papillotomie, Stenteinlage) erfasst (35, 15).

3.2 Risikofaktoren

Unterschieden wurde in folgende Risikofaktoren (RF):

3.2.1 Kardiologische Risikofaktoren

3.2.1.1 Arterielle Hypertonie

Blutdruckwerte (RR) Systolisch >140 mmHg und Diastolisch >90 mmHg wurden als arterielle Hypertonie angesehen. Es erfolgte keine weitere Unterscheidung gemäß den Kategorien Optimal, Normal oder Hochnormaler Blutdruck nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1999.

3.2.1.2 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien. Durch diese flusslimitierende Koronarstenose kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Hierzu zählen insbesondere akute Fälle und Zustand nach Herzinfarkt, ischämische Herzmuskel-schädigungen mit Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen (HRST) insbesondere

ventrikuläre Tachykardien bis Kammerflimmern, plötzlicher Herztod und Thoraxschmerzen infolge reversibler Myokardischämie (Angina pectoris) (17).

3.2.2 Pulmonale Risikofaktoren

3.2.2.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wird in dieser Arbeit als Sammelbegriff für die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem verwendet. Das Schlüsselwort ist hierbei „obstruktiv“, das besagt, dass die Bronchien dauerhaft verengt sind und in Konsequenz zu Atemnot führen.

Hervorgerufen wird diese Verengung durch folgende Trias: Verkrampfung der Bronchialmuskulatur (Bronchospasmus), Anschwellen der Schleimhaut in den Bronchien (Ödem) und eine krankhaft erhöhte Schleimproduktion (Hyperkrinie) aufgrund einer dauerhaften Entzündung der Atemwege (chronische Bronchitis) (27).

3.2.2.2 Andere Lungenerkrankungen

Inbegriffen sind hier Asthma Bronchiale, allergisch und nichtallergisch bedingt, chronische Pneumonien sowie anamnestisch bekannte Tuberkuloseerkrankungen.

3.2.3 Vaskuläre Risikofaktoren

3.2.3.1 Blutgerinnungsstörungen

Zusammengefasst wurden angeborene und erworbene Defektkoagulopathien wie das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom und Hämophilie. Beide machen etwa 95% aller angeborenen Koagulopathien aus.

Zu den erworbenen Koagulopathien kommt es in der Regel durch Vitamin K Mangel.

Die Mehrzahl aller Faktoren des Gerinnungssystems werden in der Leber gebildet, wobei die Synthese vieler dieser Faktoren Vitamin K abhängig ist.

Malabsorption, gestörte Darmflora durch Antibiotika oder gestörte Fettresorption bedingen einen Vitamin K Mangel. Wichtige Ursachen sind zudem Synthesestörungen der Leber und Intoxikationen mit Vitamin K Antagonisten (Cumarine).

Dieser Gruppe zugerechnet wurden darüber hinaus Patienten mit stattgehabten embolischen bzw. thrombotischen Ereignissen.

3.2.4 Metabolische Risikofaktoren

3.2.4.1 Diabetes Mellitus Typ I und Typ II

Ungeachtet der spezifischen Untergruppen und der Klassifikation nach klinischem Schweregrad ist diese erbliche chronische Stoffwechselstörung, die auf einem absoluten oder relativen Mangel an Insulin beruht und in deren Folge Schäden an Blutgefäßen und Nervensystem auftreten können, ein wichtiger RF im untersuchten Kollektiv.

Weitere relevante metabolische Störungen stellen hepatische Erkrankungen (Zirrhose) sowie andere Prädispositionen (Adipositas, Alkoholabusus) dar (15).

3.2.5 Renale Risikofaktoren

3.2.5.1 Niereninsuffizienz

Erkrankungen, welche zu einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen der Nieren führen standen bei der Einteilung der untersuchten Patienten im Vordergrund. Zur terminalen Niereninsuffizienz führen insbesondere die diabetische Nephropathie, primäre und sekundäre Glomerulonephritiden, chronische tubulo-interstitielle Erkrankungen, vaskuläre hypertensive Nephropathien und polyzystische Nierenerkrankungen.

Die Niereninsuffizienz kann somit das Versagen der exkretorischen Nierenfunktion, Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure- Basen- Haushalt, Abnahme der Sekretion von Erythropoetin, Renin und aktivem Vitamin D sowie toxische Organschäden verursachen, letzteres durch Retention harnpflichtiger Substanzen (37).

3.2.6 Intraoperative Parameter

Intraoperative Parameter beinhalteten das Ausmaß der Prozedur an sich, die Operationszeit, den Blutverlust, die Substitution von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozyten-konzentrat (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP), Prothrombinkonzentrat (PPSB)) und das Ausmaß der Lymphadenektomie.

3.3 Lymphadenektomie

In den meisten Fällen handelte es sich um erweiterte Lymphadenektomien. Ausgehend von den drei großen Lymphabflussgebieten, die den drei großen Gefäßen des Truncus coeliacus nämlich der Arteria gastrica sinistra, der Arteria hepatica und der Arteria lienalis entsprechen. Die Lymphknotenstationen werden aus operationstechnischen Gründen in die Kompartimente I, II und III eingeteilt. Die Lymphadenektomie umfasst standardmäßig die Lymphknoten der ersten Station, bei den Linksresektionen und bei der totalen Pankreatektomie auch die Splenektomie, um die Lymphknoten um die Milzgefäße und am Milzhilus mitzuentfernen. Die Lymphknoten der ersten Station sind supra- und infrapankreatisch im Bereich von Kopf und Körper lokalisiert und umfassen die vorderen und hinteren pankreatikoduodenalen, sowie die pylorischen Lymphknoten. Der Wert der Resektion auch der zweiten Station oder einer Erweiterung auf die paraaortalen oder andere Lymphknotenbereiche wird aufgrund einer Erhöhung der Morbidität bei noch nicht zweifelsfrei bewiesenem Überlebensvorteil kritisch beurteilt (14).

3.4 ASA Klassifikation

Zur genaueren Beurteilung und Vergleichbarkeit der körperlichen Situation und Einschätzung der perioperativen Morbidität und Mortalität wurden alle Patienten nach der ASA Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists Score) beurteilt.

| | |
|---------|--|
| ASA I | Gesunde Patienten, keine Einschränkungen |
| ASA II | Patienten mit leichten, gut eingestellten Krankheiten, welche die alltäglichen Aktivitäten nicht einschränken. (z.B. gut eingestellter Hypertonus, Asthma bronchiale ohne Dauertherapie). |
| ASA III | Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung und daraus resultierende Leistungseinschränkungen. |
| ASA IV | Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, ständiger Lebensbedrohung |
| ASA V | Moribunde Patienten, deren Tod mit oder ohne Eingriff innerhalb 24h eintreten kann. |

Darüberhinaus wurde das Auftreten von Wundinfektionen eingenommen spezifischer Antibiotikatherapien und die Notwendigkeit einer Reoperation beobachtet.

Alle Daten wurden prospektiv erfasst und retrospektiv im Rahmen dieser Studie analysiert.

Nach der Veröffentlichung der ISGPF Definition POPF im Jahre 2005, wurden Komplikationen operierter Patienten dementsprechend prospektiv in einer Datenbank erfasst. Patienten, die sich bereits vor dieser Veröffentlichung einer Behandlung unterziehen mussten, wurden retrospektiv nach den oben genannten Kriterien der ISGPF klassifiziert.

3.5 Diagnostik

Als diagnostische Verfahren wurden bei Tumorverdacht im Bereich der Bauchspeicheldrüse generell zunächst sonografische Untersuchungen eingesetzt. Bei positiver, nicht eindeutiger oder technisch mangelhafter Untersuchung wurden diese durch Computertomografie und Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) ergänzt.

Obwohl die Indikation zur Durchführung einer ERCP heute etwas zurückhaltender gestellt wird, bleibt sie dennoch eine hoch sensitive Methode bei der Gangdiagnostik.

Gangabbrüche, irreguläre Stenosen des Ductus pancreaticus oder des distalen Ductus choledochus und Tumorzerfallshöhlen sind typische Befunde. Schwer hingegen fällt die eindeutige Differenzierung zu einer chronischen Pankreatitis. Keiner der zur Zeit verfügbaren Tumormarker ist weder empfindlich noch spezifisch genug, um ein verlässliches Screeningverfahren für Pankreasmalignome darzustellen. Die Marker eignen sich allenfalls zur Verlaufskontrolle. Die höchste Sensitivität weist der Marker CA 19-9 auf.

Hohe Spiegel im Serum kommen aber auch bei Colon und Gallengangstumoren vor. Abgrenzend zur chronischen Pankreatitis können Werte über 30 ng/ml verdächtig auf das Vorliegen eines Karzinoms sein.

Letztendlich wurden alle unklaren Befunde durch eine offene explorative Operation abgeklärt. Eine präoperative Diagnosesicherung ist entbehrlich und erscheint wegen der Gefahr der Tumorzellverschleppung und/oder Impfmastasen sogar obsolet, wenn eine Laparotomie zur Tumorsektion oder Palliativoperation geplant ist (41). Die histologische Diagnosesicherung erfolgt erst intraoperativ (7), um im Einzelfall auch Frühkarzinome des Pankreas erkennen zu können und einer Resektion zuzuführen. Der offenen Exploration, mit Beurteilung einer etwaigen Gefäßinfiltration oder dem Vorliegen von Fernmetastasen, folgte entweder die totale

Resektion des veränderten Organs oder die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple (pp-Whipple / Tranverso Longmire oder klassisch nach Kausch), ferner duodenerhaltende Pankreaskopfresektion und Pankreaslinksresektion.

Ein makroskopischer Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Pankreasresektionsebene von mindestens 2 cm ist anzustreben, da eine histologische R1- Resektion die Prognose des Patienten erheblich beeinflussen würde. Die Tumorfreiheit der Pankreasresektionsfläche ist im Schnellschnitt zu überprüfen. Bei Tumorbefall erfolgt situationsabhängig eine Nachresektion bis hin zu einer totalen Pankreatektomie (7).

3.6 Pankreaskonsistenz

Eine Studie von Kollmar et al (2007) befasste sich mit den Ursachen der Entwicklung einer Pankreasfistel in Abhängigkeit der Konsistenz der Bauchspeicheldrüse und der Weite des Pankreasganges. Ebenfalls untersucht wurde der Einfluss des Operateurs auf den klinischen Verlauf der Patienten.

Anastomoseninsuffizienzen und Leckagen im Nahtbereich bleiben hierbei auch in spezialisierten Zentren die Herausforderung, die es zu bewältigen und zu verhindern gilt. Dieses Problem war bereits Grundlage einiger Studien. Untersucht wurden verschiedene chirurgische Techniken (43, 13, 5), Kriterien zur Anlage von Drainagen (39) und die Verabreichung von Somatostatin (39, 40, 29).

Analog zu dieser Arbeit wurden bestimmte Abläufe und Behandlungsstrategien zum Zwecke der Vergleichbarkeit und Unabhängigkeit festgelegt. So wurden auch in diesem Fall nur Patienten untersucht, welche sich zuvor einer Pankreasresektion unterzogen haben. Operationsindikationen waren mit den Indikationen unseres Kollektivs identisch. Alle Patienten erhielten die gleichen Rekonstruktionen im Sinne einer Pankreatojejunostomie. Gleiche Kriterien zur Einordnung einer POPF nach ISGPF (33) wurden verwendet. So wurde auch hier eine Drainage hinter der Anastomose platziert und für 7 Tage belassen. Im Falle einer POPF wurde diese bis zum vollständigen Sistieren der Sekretion belassen. Die Drainagenflüssigkeit wurde an den Tagen 3,5 und 7 abgenommen. Definitionsgemäß galt die dreifache Erhöhung der Pankreasenzyme Amylase und Lipase gemessen in U/l im Vergleich zur systemischen in vitro Fermentaktivität, bestimmt aus einer bei der Primäroperation oder im Verlauf gelegten Drainage, als Kriterium einer Fistel (21).

Zusätzlich wurde bei den Patienten eine neue Einteilung nach Konsistenz des Pankreas und der Weite des Pankreasganges vorgenommen. Danach wurde das Parenchym in weich, mittel und hart kategorisiert und entsprechend mit Punktwerten beurteilt. Der Pankreasgang wurde nach der Weite von <2mm bis >5mm eingestuft. Das Punktesystem umfasst für beide Parameter Werte von null bis vier (21).

Basierend auf dieser Einteilung wurde die Entwicklung einer Pankreasfistel nach einem Eingriff im Bereich der Bauchspeicheldrüse und insbesondere nach Pankreatojejunostomie genauer beobachtet.

Hier zeigte sich, dass die Struktur des Pankreasorgans signifikant mit dem Auftreten einer Pankreasfistel nach Pankreaseingriff korreliert. POPF traten nur bei Patienten auf, welche nach dem Punktesystem zwei oder mehr Punkte aufwiesen. Interessanterweise wurde kein Unterschied zwischen zwei und vier Punkten gefunden, welches für einen Mechanismus nach dem „Alles oder nichts“-Prinzip spricht (21).

Es konnte keine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten einer Pankreasfistel und dem Operateur und dessen Erfahrung gezeigt werden, weder in Bezug auf die Gesamthäufigkeit der Fisteln noch auf den Schweregrad (POPF A, B oder C). Diese Erkenntnis entspricht allerdings nicht den Ergebnissen anderer vergleichbarer Studien. Hier konnte sehr wohl eine signifikante Abhängigkeit zur Erfahrung des Operateurs aufgezeigt werden (3, 5, 10, 11, 24, 26).

Zusammenfassend kommt mit der Studie zum Ausdruck, dass weder ein Lebensalter >70 Jahre, Operationszeit >6h, erweiterte Lymphadenektomie noch die Erfahrung des Operateurs nicht mit erhöhtem Risiko einhergehen eine postoperative Pankreasfistel zu entwickeln.

Bei Punktwerten >2 innerhalb des Klassifikationssystems kam es dagegen zur Ausbildung einer POPF. Dies könnte in klinischer Konsequenz bedeuten, dass bei Patienten, welche unterhalb dieses Wertes liegen, auf Drainagen verzichtet werden kann (Tabelle 1).

Tabelle 1 Pankreasanastomosen Punktsystem (0-4 Punkte)

| | Punkte |
|---------------------------|---------------|
| Pankreasparenchym | |
| Weich | 2 |
| Mittel | 1 |
| Hart | 0 |
| Weite Pankreasgang | |
| <2mm | 2 |
| 2-5mm | 1 |
| >5mm | 0 |

3.7 Operationstechnik

Bei allen an der Bauchspeicheldrüse operierten Patienten wurde der Pankreasrest durch eine Duct-to-Mucosa Pancreaticojejunostomie versorgt und der Pankreasgang nach extern drainiert (4). Die Qualität der Anastomosen wurde stets nach vereinbarten Standards von Prof. Dr. M.K. Schilling festgelegt und war für alle weiteren Operateure verbindlich.

Die Pankreatikointestinale Anastomose wurde hierbei zweischichtig angelegt, indem zunächst die intestinale Schleimhaut mit resorbierbaren monofilen 6.0 Nähten (PDS, Ethicon®, Norderstedt, Germany) mit dem Pankreasgang als Einzelknopfnah, verbunden wurde.

Gleiches Nahtmaterial der Stärke 5.0 wurde zum Annähen des Parenchyms der Resektionsoberfläche mit der Serosa des Dünndarms benutzt. Durchgeführt wurde dies ebenfalls in Einzelknopf- Nahttechnik. Im Falle einer Pankreasschwanzresektion erfolgte der Verschluss des Pankreasganges mit einer Z-Naht und 5.0 PDS Faden, eine separate Unterbindungsnaht des Parenchyms hingegen mit 4.0 PDS.

Vor diesem Schritt wurde die Konsistenz des Pankreasgewebes bewertet und beschrieben (21).

Allen Patienten gleich war die Platzierung eines Drainagesystems (Easy-Flow-Drainage®, Wolkersdorf, Österreich) hinter der angelegten Anastomose. Diese wurden routinemäßig am fünften postoperativen Tag (POD) gezogen. Bei erhöhter und anhaltender Sekretion wurden

die Drainagen bis zum spontanen Sistieren der Sekretion belassen, so auch im Falle der Entwicklung einer POPF.

Der Kostaufbau wurde bei den Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer verzögerten Magenentleerung zwischen dem ersten und fünften Tag postoperativ begonnen.

Die Bestimmungen der Pankreasenzyme Lipase und Amylase aus der Drainagenflüssigkeit fand am dritten, fünften und siebten postoperativen Tag statt.

3.8 Fallbeispiele Operations- und Anastomoseverfahren

3.8.1 Operative Therapie

Ogleich die derzeitigen Therapieaussichten des Pankreaskarzinoms ernüchternd einzuschätzen sind, bietet die operative Therapie die einzige Option mit (fast) kurativer Intention. Bei Diagnosestellung sind etwa 10-15% der Malignome resezierbar. In der überwiegenden Anzahl der Fälle ist jedoch das Wachstum des Tumors oder eine bereits eingetretene Metastasierung zu weit fortgeschritten. Gerade in den letzten Jahren konnte die Mortalität in spezialisierten Zentren unter 5% gesenkt werden (8). Für die Resektion des Pankreaskarzinoms ist die R0-Resektion von großer Bedeutung, da in diesem Fall mit den größten Prognoseverbesserungen zu rechnen ist (19). Standardmäßig wird beim Pankreaskopfkarzinom die Operation nach Kausch-Whipple durchgeführt. Bei dieser duodenumerhaltenden Resektion wird der Kopfbereich bis auf einen schmalen Rest im Bereich des duodenalen C unter Erhaltung der Gefäßversorgung des Duodenums entfernt. Der Pankreasschwanz und ein Teil des Korpus bleiben erhalten und werden über eine Y-Roux-Schlinge drainiert (16). Alternativ kann die pyloruserhaltende Operation nach Traverso-Longmire durchgeführt werden. Bezüglich der Morbidität und Mortalität unterscheiden sich beide Verfahren nicht (23). Die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie wird bei distalen Pankreastumoren durchgeführt. Bei nicht durchführbarer Pankreasanastomose oder Tumordissemination empfiehlt sich die totale Pankreatektomie.

3.8.2 Pyloruserhaltende Whipple Operation (Bild 1)

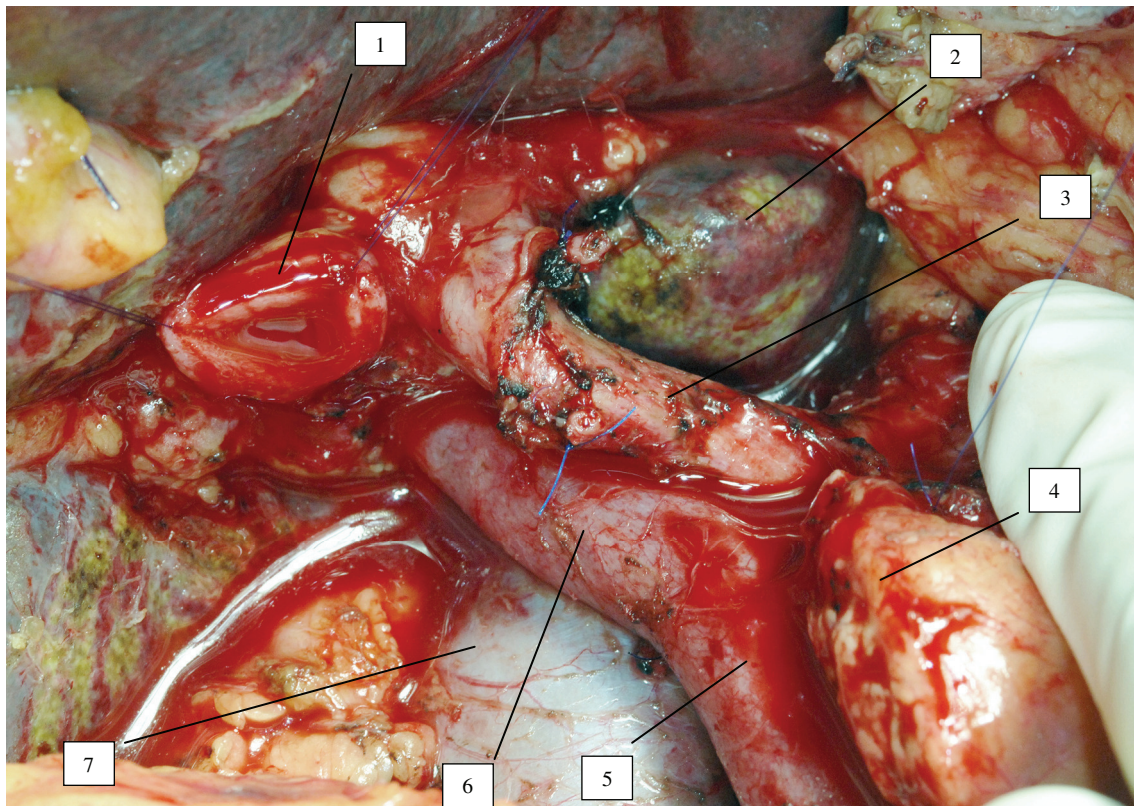
Beispiel einer 42-jährigen Patientin mit distalem Gallengangskarzinom. Postoperativ entwickelte die Patientin zudem eine Pankreasfistel Typ A.

Tumorklassifikation: pT2, pN0 (0/12), pMX, L0, V0, R0.

Malignitätsgrad: G2

Anamnese: Die Patientin bemerkte einen Monat zuvor einen zunehmenden Ikterus, helle Stühle und dunklen Urin. Zugewiesen wurde die Patientin mit dem dringenden Verdacht eines malignen Prozesses im distalen Gallengang. Weiterführende diagnostische Maßnahmen bestätigten den Verdacht. Es stellte sich die Diagnose eines stromainvasiven Adenokarzinoms des distalen Gallengangs. Nach Abschluss des Stagings wurde die onkologische Resektion des Befundes vereinbart.

Bild 1



- 1 Ductus Hepaticus Communis
- 2 Segment 1 der Leber
- 3 A. Hepatica
- 4 Corpus pancreaticus nach Whipple-OP (Absetzungsrand)
- 5 V. Mesenterica superior
- 6 V. Portae
- 7 V. Cava infrahepatica

Postoperativ zeigte sich ein komplikationsloser Verlauf mit regelrechten Ingangkommen der Magen-Darm-Passage und Mobilisation der Patientin. Am siebten postoperativen Tag Entwicklung einer Pankreasfistel Typ A. Entlassung bei sistierender Pankreasenzymsekretion über die noch einliegende Easy-Flow-Drainage® und allseits negativen mikrobiologischen Abstrichen.

3.8.2 Duodenum erhaltende Pankreaskopfresektion (PP-Whipple) mit erweiterter Pankreasresektion (Bild 2)

Beispiel einer 63-jährigen Patientin mit einem Adenokarzinom der extrahepatischen Gallenwege.

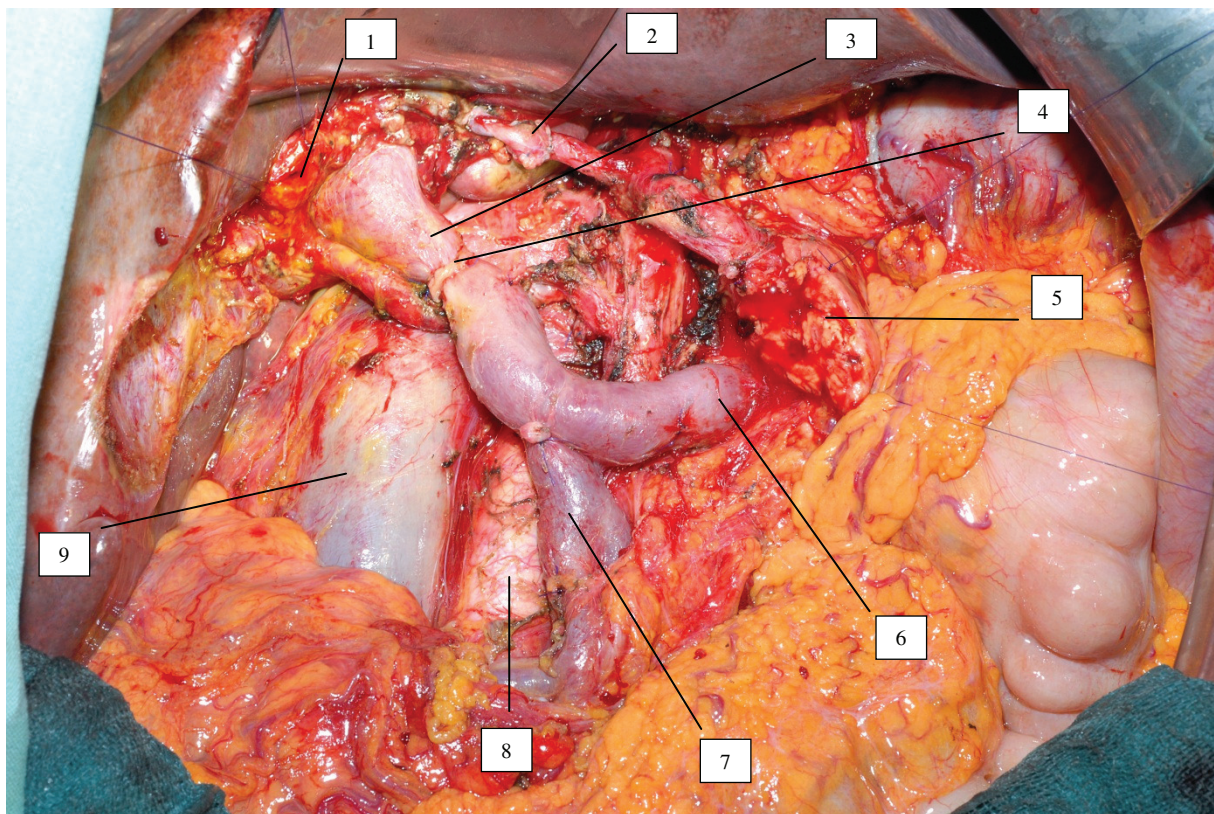
Tumorklassifikation: pT4, pN1, R1

Malignitätsgrad: G2

Anamnese: Die Patientin berichtete zum Aufnahmezeitpunkt über einen schmerzlosen Ikterus. In einer präoperativ durchgeführten endoskopisch retrograden Cholangiografie (ERC) erfolgte die Probenentnahme des Bürstensaumes. Histologisch wurde hierbei ein Karzinom nachgewiesen. Es folgte die Stentimplantation bei distaler Stenose des Ductus Hepato-Choledochus (DHC). Die Staging CT zeigte in der Folge freie Luft weshalb die sofortige Operation indiziert war.

Es erfolgte eine pp-Whipple OP mit erweiterter Pankreasresektion bis zum mittleren Korpus, zentrale Resektion der A. hepatica communis mit End-zu-End Anastomose, Pfortader-vorderwandresektion und Rekonstruktion. Erweiterte Lymphknotendissektion.

Bild 2



- 1 Ductus Hepaticus Communis
- 2 A. Hepatica
- 3 V. Portae
- 4 Pfortadersegmentnaht
- 5 Pankreas nach erweiterter Resektion
- 6 V. Lienalis
- 7 V. Mesenterica superior
- 8 Aorta
- 9 Infrahepatische V. Cava inferior

3.9 Definitionen von Fisteln und Komplikationen

Postoperativ auftretende Pankreasfisteln werden übereinstimmend, auch in der modernen Pankreaschirurgie, als eine der schwerwiegendsten Spät komplikationen, betrachtet.

Trotz Verbesserungen der Operationstechniken und des peri- bzw. postoperativen Managements treten Fisteln nach wie vor mit einer Häufigkeit von 5 - 30% auf. (18, 25, 2, 31, 6, 48, 1).

Es besteht seit längerer Zeit Uneinigkeit darin, wann definitionsgemäß von einer Pankreasfistel gesprochen werden kann.

Es existieren mehrere, sich zum Teil enorm unterscheidende Definitionen, was zu Schwierigkeiten der Vergleichbarkeit einzelner Studienergebnisse führt. Die beschriebenen Fistelraten zeigen dabei eine starke Abhängigkeit von verwendeter Definition (3).

Das Fehlen einer einheitlichen Definition der Pankreasfisteln macht einen Vergleich gesammelter Daten und chirurgischer Erfahrungen kaum möglich.

Die International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF), eine Arbeitsgemeinschaft bestehend aus internationalen, auf dem Gebiet der Pankreaschirurgie führenden Mitgliedern, nahm sich diesem Problem an. Die bestehende Datenlage und gesammelte Erfahrungen wurden diskutiert und ausgetauscht, mit dem Ergebnis eine anwendbare und allgemeingültige Definition postoperativ auftretender Pankreasfisteln zu schaffen (4).

Ferner entwickelte man ein Klassifikationssystem, welches die Einteilung der Pankreasfistel in 3 Schweregrade erlaubt, Typ A, B und C bzw. keine Fistel.

Gegenüber dem rein biochemischen Aspekt der Pankreasfistel werden bei dieser Betrachtungsweise vor allem die Auswirkungen auf den klinischen Zustand der Patienten zur Klassifikation beachtet. Biochemisch bedeutet in diesem Zusammenhang die Erhöhung der Pankreasenzyme Amylase und Lipase auf das dreifache der Norm, gemessen aus einer intraoperativ (oder nachträglich) platzierten Drainage am/ab dem 3. postoperativen Tag im Vergleich zur Serumkonzentration. Bestand hat diese Definition seit 2005.

Neben dem bereits angesprochenen biochemischen Aspekt wird eine Unterscheidung, anhand des klinischen Zustands der Patienten, einer notwendigen speziellen Behandlung (Antibiotikagabe), einem positiven oder negativen Sonographie bzw. CT Befund, dem Verbleiben der Drainagen >3 Wochen, Anzeichen für Sepsis, Reoperationsindikation und letalem Verlauf ermöglicht.

Tabelle 2 zeigt die insgesamt zehn Parameter, welche zur Einteilung der Pankreasfisteln nach den Schweregraden A, B und C führt.

Tabelle 2 Kriterien zur Einstufung des Grades einer Pankreasfistel (ISGPF Klassifikations Schema)

| Kriterium | Keine Fistel | Typ A | Typ B | Typ C |
|--|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Amylase/ Lipase aus Drainage | <3x Serumnorm | >3x Serumnorm | >3x Serumnorm | >3x Serumnorm |
| Klinischer Zustand | Gut | Gut | Meistens gut | Schlecht |
| Spezielle Behandlung | Nein | Nein | Ja/ Nein | Ja |
| Ultraschall/ Computertomografie | Negativ | Negativ | Negativ/ Positiv | Positiv |
| Drainageneinlage > 3 Wochen | Nein | Nein | Meistens | Ja |
| Infektionszeichen | Nein | Nein | Ja | Ja |
| Wiederaufnahme des Patienten | Nein | Nein | Ja/ Nein | Ja/ Nein |
| Sepsis | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Reoperation | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Todesfolge nach Fistel | Nein | Nein | Nein | Ja |

Zeichen einer **Infektion** beinhalten: erhöhte Temperatur >38 °C, Leukozytose, lokalisiertes Erythem, Hautinduration und eitrige Drainagenflüssigkeit.

Wiederaufnahme ist jede Wiederaufnahme des Patienten innerhalb des Zeitraumes von 30 Tagen.

Sepsis ist das Auftreten von lokalen Entzündungen oder positiv nachgewiesener Bakterienkultur.

3.9.1 Pankreasfistel Typ A

Die Typ A Fistel ist die klinisch unauffällige, asymptomatische Form trotz erhöhten Drainagenkonzentrationen von Amylase/ Lipase. Mit Spätkomplikationen muss ebenso wenig gerechnet werden wie spezielle Behandlungsformen notwendig sind. Unseren POPF Typ A Patienten musste weder Antibiotika, noch Somatostatin-Analoga verabreicht werden (4). Des Weiteren fanden sich nur geringe und nicht-signifikante Verlängerungen des Aufenthaltes im Krankenhaus. Die Drainagen konnten innerhalb der ersten drei Wochen nach OP gezogen werden, in den meisten Fällen sogar innerhalb der ersten sieben Tage.

Bildgebende Verfahren zeigen keine pathologischen Befunde wie z.B. peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen, welche für einen entzündlichen Vorgang oder gar eine Fettgewebsnekrose sprechen würden.

Die Indikation zur Reoperation oder stationären Wiederaufnahmen, innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung bzw. OP-Ereignis, wurde bei diesem Typ nicht gestellt (4).

3.9.2 Pankreasfistel Typ B

Typ B Fisteln sind klinisch symptomatisch. Sie bedürfen besonderer diagnostischer Untersuchungen und Therapien. Patienten klagen über abdominelle Schmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, dennoch bleiben sie bei klinisch intakten Vitalparametern stabil (4).

Bildgebende Untersuchungsverfahren zeigen zum Teil richtungsweisende Flüssigkeitsansammlungen. Der Einsatz spezieller Behandlungsverfahren, wie die Gabe von Antibiotika und Somatostatin, um eine Verschlechterung der klinischen Ausgangslage zu vermeiden, ist nötig. Für gewöhnlich verbleiben intraoperativ platzierte Drainagen länger als drei Wochen.

Nahezu alle Betroffenen unseres Patientenkollektives entwickelten Symptome einer verzögerten Magenentleerung und mussten daher teilweise oder vollständig parenteral ernährt werden, in einigen Fällen bis zu vier Wochen postoperativ. Die Drainagen wurden belassen und Antibiotika und Somatostatin verordnet. In diese Gruppe zeigte sich hierdurch eine signifikante Verzögerung der Entlassung der Patienten, in wenigen Fällen wurde die Wiederaufnahme innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation notwendig. Fast alle Patienten wurden mit Drainage entlassen und ambulant engmaschig überwacht (4).

3.9.3 Pankreasfistel Typ C

Die schwerwiegendste Form macht den Einsatz der vollen Bandbreite therapeutischer Möglichkeiten nötig, wie beispielsweise intravenöse Antibiose, parenterale Ernährung oder die Gabe von Somatostatin-Analoga um nur einige aufzuführen (4).

Diese Patienten erscheinen im Gegensatz zu Typ A und Typ B Fisteln in einem klinisch schlechten, instabilen Zustand. Ihr Befinden ist kritisch einzuschätzen mit Gefahr der Entwicklung einer Sepsis, daraus resultierendem Organversagen und Tod. Drainagen verbleiben für mehrere Wochen. Die Bildgebung zeigt immer bedrohliche peripankreatische Flüssigkeitsspiegel.

In diesem Fall war häufig die Anlage perkutaner Drainagen notwendig. Typisch war auch ein verlängerter Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu den anderen POPF.

Patienten deren klinischer Zustand sich zunehmend verschlechterte, die Zeichen einer Sepsis zeigten oder ein drohendes Organversagen boten, mussten sich einer Revisionsoperation hinsichtlich des Primäreingriffs unterziehen. Es wurden hierbei neue Pankreato-enterale Anastomosen angelegt, eine Pankreatektomie durchgeführt oder die Lage und Größe der Drainagen optimiert. Die postoperative Mortalität war in dieser Gruppe signifikant erhöht.

Eine Unterscheidung zwischen Typ B und Typ C Fisteln kann in Anlehnung an das ISGPF-Schema durch die folgenden Kriterien erfolgen. Pankreasfisteln vom Typ C gehen immer mit einer Sepsis, einer Reoperation oder dem Tod einher (4). Unterschiede in nur einem der drei genannten Kriterien machen bereits die Einordnung in den nächst höheren Schweregrad notwendig. Um die Gültigkeit des Klassifikationssystems zu unterstreichen werden weitere klinische Parameter als relevant erachtet, auch wenn diese bisher nicht direkten Bestandteile des ISGPF Schemas sind.

Neben der Verweildauer der Patienten im Krankenhaus (Zeitraum der OP bis zur Entlassung), der Gesamtaufenthaltsdauer (o.g. Zeitraum zuzüglich evtl. Wiederaufnahme innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ), Überwachung/Behandlungsdauer auf der Intensivstation in Tagen, Blutverlust/Blutsubstitution und Entlassungskriterien sind es vor allem auftretende Komplikationen, die eine Rolle spielen.

Alle klinischen Parameter sind genau definiert und somit einfach nachzuvollziehen und anzuwenden (Tabelle 3).

Tabelle 3 Gültigkeitskriterien des ISGPF Klassifikationsschemas

| Klinische Parameter | Definition |
|---|--|
| Verweildauer Aufenthaltsdauer Gesamtaufenthaltsdauer | Tage von Erst-OP bis zur Entlassung des Patienten Tage von Erst-OP bis zur Entlassung des Patienten Inklusive Wiederaufnahme innerhalb der ersten 30 Tage |
| Komplikationen Ileus Verzögerte Magenentleerung | Fehlende Darmgeräusche, Spiegelbildung, Pendelperistaltik, parenterale Ernährung Unfähigkeit oraler Flüssigkeitsaufnahme nach dem 10. POD Erbrechen von >500ml am oder nach dem 5. POD Sekretion über Magensonde >500ml am oder nach 5. POD |
| Gastrointestinale Blutung (GIB) | Guajak positives Bluterbrechen, Hb Abfall von 2g/dl, Bedarf der Verabreichung von Blutprodukten |
| Abszess | Eiterentleerung über liegende Drainage, Radiologischer Nachweis von suspekten Flüssigkeitshöhlen, lokale Infektionszeichen bis hin zu systemischen Infektionszeichen |
| Myokardinfarkt | Erhöhung der Serumkonzentration CK MB und Troponin T, EKG Veränderungen: Q-Wellen, ST-Streckenhebung/-senkung |
| Akutes Nierenversagen | Serumkreatinin >3,0mg/dl, Dialysepflichtigkeit |
| Pulmonale Embolien | Akute Atemnot, Tachypnoe, Hypotension, Schmerzen, Erhöhung, Einsatz von Pharmaka |
| Pneumonie | Radiologischer Infiltratnachweis, Temperatur >38° C, Bedarf von Antibiotika, Erregernachweis aus dem Sputum |
| Wundinfektion | Zeichen einer Infektion (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz), Antibiotikabedarf |
| Harnwegsinfektionen | Positive Urinkultur, Antibiotikabedarf |
| Neurologische Komplikationen | Zerebrale Hypoxie, Blutungen, Hemiplegie, Aphasie, Hemianopsie |
| Mortalität innerhalb 30 Tagen | Tod durch Operationskomplikation innerhalb des Krankenhausaufenthaltes oder in den ersten 30 Tagen nach Entlassung |

| | |
|---------------------------------|---|
| Intensivmedizinische Behandlung | Behandlung am oder in den Tagen nach der OP |
| Bluttransfusionen | Insbesondere Erythrozytenkonzentrate |

Jede Abweichung der standardisierten Behandlungsstrategien wurde in den Beobachtungen dieser Studie als Komplikation angesehen und in die Erfassung aufgenommen.

Medizinische Komplikationen wurden unterschieden in „chirurgische“, also operationsbedingte, und davon unabhängige Komplikationen. Oberflächliche und tiefe Wundinfektionen, intraabdominelle Abszesse, verzögerte Magenentleerung (46), biliäre oder intestinale Leckagen (32) oder Perforationen, vaskuläre Arrosionsblutungen (42), thrombembolische Gefäßverschlüsse, genauso wie Pleuraergüsse und Lungenembolien wurden als direkt oder indirekt operationsbedingte Komplikationen, insgesamt aber als „chirurgisch“, angesehen.

Ebenso zählten Sepsis bzw. Komplikationen, aus denen eine Sepsis entstand, zu den operationsbedingten Komplikationen.

Alle anderen Komplikationen wie z.B. kardiale Arrhythmien, Herzversagen oder Katecholaminpflichtigkeit, welche dabei nicht auf Sepsis oder ein Systemisches Inflammatorisches Response Syndrome (SIRS) zurückzuführen waren, wurden als operationsunabhängig gewertet.

3.10 Gefäßkomplikationen

Unter Gefäßkomplikationen werden intraabdominelle Blutungen und arterielle Gefäßverschlüsse insbesondere größerer gastrointestinaler Arterien zusammengefasst. Das Zeitfenster von 72h postoperativ wird hierbei angesetzt, um eine Unterscheidung zwischen Komplikationen verursacht durch die Operation und Komplikationen, welche durch die Entwicklung einer POPF entstanden sind, zu unterscheiden.

3.11 Statistik

Die Daten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in Datenbanken eingegeben und eingeteilt. Die Datenbanken wurden verknüpft und retrospektiv ausgewertet. Hierzu wurde SPSS Software verwendet (SPSS, Chicago, Illinois).

Das relative Risiko mit 95% Konfidenzwahrscheinlichkeit wurde anhand von Kontingenztabellen berechnet. Die Angabe der Daten erfolgte als absolute Zahlen oder als Mittelwert \pm Standardfehler.

Als Nullhypothese galt für alle in der Arbeit untersuchten Parameter die Annahme, dass der jeweils untersuchte Risikofaktor (POPF) keinen signifikanten Einfluss auf die operativ bedingte Morbidität und Mortalität hat. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels ANOVA berechnet. In der Folge wurde durch post-hoc Tests berechnet welche Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden. Der Mann-Whitney U Test wurde als parameterfreier statistischer Test zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen zu derselben Grundgesamtheit gehören verwendet. Der Kruskal-Wallis Test wurde als weiterer parameterfreier Test zur Varianzanalyse von unabhängigen Stichproben, welche drei oder mehr Gruppen beinhalteten, benutzt. Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Auftreten von POPF Typ C und den verschiedenen Risikofaktoren sowie der grundsätzlichen Entwicklung einer POPF wurde das Odds ratio (Quotenverhältnis, OR) berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Biographische- und Operationsdaten

Im Zeitraum von März 2001 bis Dezember 2007 unterzogen sich 650 Patienten des untersuchten Kollektives einer explorativen Operation des Abdomens. Zur Sicherung der Krebsdiagnose und Tumorausdehnung wurden auch Probeentnahmen durchgeführt. Bei 483 Patienten wurden Resektionen im Bereich der Bauchspeicheldrüse durchgeführt, insgesamt 212 weibliche und 271 männliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $60,7 \pm 13,9$ Jahren. Die Indikationen zur Durchführung des Eingriffes waren maligne Tumore in 273 Fällen und benigne Tumore in 106 Fällen, sowie chronische Pankreatitiden in 104 Fällen.

Gesunde Patienten (ASA I) 14. 280 Patienten zeigten leichte Erkrankungen ohne Leistungseinschränkungen (ASA II). Schwere Erkrankungen mit Leistungseinschränkungen traten bei 178 Patienten auf (ASA III). Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen (ASA IV) fanden sich im Kollektiv elf Mal (Tabelle 4).

Tabelle 4. Biographische Daten der 483 beobachteten Patienten nach Pankreaseingriffen

| Parameter | n | % |
|-------------------------|--------------|-------------|
| Patienten | 483 | 100 |
| Alter (Jahre) | 60,72 ± 13,9 | |
| Bandbreite | 9-87 | |
| Alter >70 Jahre | 131 | 27,1 |
| Alter <70 Jahre | 352 | 72,9 |
| Geschlecht (W/M) | 212/ 217 | 43,8 / 56,1 |
| ASA* | | |
| ASA Score I | 14 | 2,9 |
| ASA Score II | 280 | 58 |
| ASA Score III | 178 | 36,8 |
| ASA Score IV | 11 | 2,3 |
| Malignität | 273 | 56,5 |
| Chronische Pankreatitis | 104 | 21,5 |
| Benigne Pankreastumore | 106 | 21,9 |

*ASA: American Society of Anesthesiologists Score (ASA)

Bei 323 Patienten (66,8%) wurde eine partielle Pankreatoduodenektomie nach Longmire und Tranverso durchgeführt, meist in pyloruserhaltender Technik (n=283).

In den anderen Fällen wurde eine Whipple Operation nach Kausch durchgeführt, davon 73 (15,1%) Pankreasschwanzresektionen, 15 (3,1%) zentrale Resektionen und 72 (15%) andere Prozeduren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei 338 Patienten Eingriffe mit Pankreasresektionen und pankreatointestinaler Anastomose durchgeführt wurden. Direkte Gefäßverletzungen, welche eine Rekonstruktion notwendig machten, hatten lediglich 58 Patienten (12%). Erweiterte Lymphadenektomien wurden bei 86,8% der Patienten mit einem Malignom der Bauchspeicheldrüse durchgeführt.

In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um erweiterte Lymphadenektomien des hepatoduodenalen Ligaments und interaortocaval.

Nahezu zweidrittel der Operierten hatten einen Gesamtblutverlust unter 500ml. Dementsprechend wurde eine intra- oder postoperative Substitution von Erythrozytenkonzentraten oder generell von Blutprodukten nicht notwendig (Tabelle 5).

Die durchschnittliche Operationszeit betrug 4,27 Stunden.

Bei 218 Patienten wurde intraoperativ die Konsistenz des Pankreasparenchyms beurteilt und dokumentiert. Es zeigten sich 38% mit weichem Parenchym und 35,8% mit harter Parenchymkonsistenz (Tabelle 6).

Tabelle 5. Operative Angaben von 483 am Pankreas operierter Patienten

| Parameter | n | % |
|----------------------------------|-------------|----------|
| OP-Verfahren | | |
| Partielle Duodenopankreatektomie | 323 | 66,8 |
| Pyloruserhaltend | 283 | 58,6 |
| Kausch Whipple | 40 | 8,2 |
| Pankreasschwanzresektion | 73 | 15,1 |
| Zentrale Resektion | 15 | 3,1 |
| Duodenumhaltende Resektion | 22 | 4,5 |
| Sonstige Resektionen | 72 | 15 |
| Gefäßrekonstruktion | | |
| Ja | 58 | 12 |
| Nein | 425 | 88 |
| Lymphadenektomie | | |
| Keine | 246 | 50,9 |
| Standard | 102 | 21,1 |
| Erweitert | 135 | 28 |
| Operationszeit (h) | 4,27 ± 1,33 | |
| Blutverlust (ml) | | |
| <500ml | 314 | 65 |
| >500ml | 169 | 35 |

Tabelle 6. Intraoperative Daten der Konsistenz des Pankreasparenchyms, erhoben bei 218 Patienten im Rahmen einer Duodenopankreatektomie

| Parameter | n | % |
|-------------------|-----|------|
| Pankreasparenchym | 218 | 100 |
| Weich | 83 | 38 |
| Mittel | 57 | 26,1 |
| Hart | 78 | 35,8 |

4.2 Komplikationen

Bei 139 (28,8%) Patienten kam es im postoperativen Verlauf zur Ausbildung einer Pankreasfistel (POPF). Insgesamt 79% dieser Patienten entwickelten demnach eine Fistel Typ A oder B ohne die Notwendigkeit weiterführender oder spezieller therapeutischer Maßnahmen.

Bei 29 (21%) Operierten wurde eine Pankreasfistel Typ C diagnostiziert.

In 237 Fällen wurden Komplikationen, welche operationsbedingt oder in Zusammenhang mit dem Eingriff standen, festgestellt. So kam es zu Wundinfektionen (n=37; 7,6%), intraabdominellen Abszessen (n=53; 11,0%), verzögerter Magenentleerung (n=56; 11,6%), Gefäßkomplikationen (n=19; 3,9%), Pleuraerguss und Pneumonie (n=19; 3,9%). In vielen Fällen kam es zum gleichzeitigen und kombinierten Auftreten der beschriebenen Komplikationen.

Aus diesem Grund mussten sich 11,6% der Patienten einem Folgeeingriff mit perkutaner Drainageneinlage zur Beseitigung eines intraabdominellen Abszessgeschehens oder einer Gefäßrevisionsoperation unterziehen.

Die durchschnittliche Verweildauer im Rahmen der stationären Betreuung betrug 18,3 Tage, die Dauer der intensivmedizinischen Überwachung 4,4 Tage. Die Höchstverweildauer im Krankenhaus betrug 126 Tage, bei Patienten, die intensivmedizinisch überwacht und behandelt wurden, betrug diese 94 Tage.

In zwölf Fällen führten oben genannte Komplikationen und deren Kombination zum Tod der Patienten (2,5%; Tabelle 7).

Tabelle 7 Postoperative Mortalität und Morbidität nach Pankreaseingriff

| Parameter | n | % |
|---|------------|----------|
| POPF | | |
| Keine Fistel | 344 | 71,2 |
| Typ A | 62 | 12,8 |
| Typ B | 48 | 10,0 |
| Typ C | 29 | 6,0 |
| Komplikation | | |
| Gallengangsleckage | 28 | 5,8 |
| Gastrointestinale Leckage | 0 | 0,0 |
| Gefäßkomplikationen | 19 | 3,9 |
| Wundinfektionen | 37 | 7,6 |
| Intraabdomineller Abszess | 53 | 11,0 |
| Verzögerte Magenentleerung | 56 | 11,6 |
| Pneumonie/ Pleuraerguss | 72 | 15,0 |
| Reoperation/ Folgeeingriff | 56 | 11,6 |
| Krankenhausverweildauer | | |
| Tage (Mittelwert ± SEM) | 18,3 ± 0,6 | |
| Intervall | 1-126 | |
| Intensivmedizinische Überwachung/ Betreuung (Mittelwert ± SEM) | 4,4 ± 0,3 | |
| Intervall | 1-94 | |
| Mortalität | 12 | 2,48 |

Postoperativ Pancreatic Fistula (POPF)

Wie bereits in der Studie von Kollmar et al. (2007) beschrieben wurde, zeigt sich auch bei unserer Arbeit der Zusammenhang der intraoperativ beurteilten Konsistenz des Pankreasgewebes mit der Ausbildung einer POPF. Mit einer Odds Ratio von 11,3 korrelierte ein weiches Pankreasparenchym mit der Ausbildung einer POPF Typ C (Tabelle 8).

Tabelle 8. Univariante Analyse des Zusammenhangs der Pankreasparenchym-Konsistenz und der Drainagen-Lipasekonzentration bei Patienten mit POPF Typ C von insgesamt 483 Patienten, welche am Pankreas operiert wurden

| Parameter | OR | 95% KI | p |
|---------------------------|-----------|---------------|----------|
| Lipase >5000U/l 3.POD | 9,665 | 4,152- 22,497 | 0,0001 |
| Lipase >5000U/l 5.POD | 5,934 | 2,499- 14,093 | 0,0001 |
| Weiche Pankreaskonsistenz | 11,328 | 2,442- 52,560 | 0,002 |

Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI), Post Operative Day (POD)

Multivariate Analysen haben somit ein weiches Pankreasparenchym als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer POPF Typ C identifizieren können. Odds Ratio 8,5 (Konfidenzintervall 1.7-41.1, Tabelle 9).

Tabelle 9 Multivariate Analyse des Zusammenhangs der Pankreasparenchym-Konsistenz und der Drainagen-Lipasekonzentration bei Patienten mit POPF Typ C von insgesamt 483 Patienten, welche am Pankreas operiert wurden

| Parameter | OR | 95% KI | p |
|---------------------------|-------|---------------|-------|
| Lipase >5000U/l 3.POD | 4,432 | 0,921- 21,551 | 0,065 |
| Lipase >5000U/l 5.POD | 1,318 | 0,245- 7,086 | 0,747 |
| Weiche Pankreaskonsistenz | 8,519 | 1,764- 41,131 | 0,008 |

Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI), Post Operative Day (POD)

Die alleinige Entwicklung einer POPF, ungeachtet des Schweregrades Typ A, B oder C, ging nicht mit einem erhöhten Risiko eines postoperativ letalen Verlaufs einher, hingegen führte aber eine POPF Typ C zu einer signifikant erhöhten postoperativen Mortalität; fünf von 29 Patienten (Tabelle 10).

Tabelle 10 Mortalität von Patienten mit POPF und Patienten ohne POPF

| Parameter | n | Tod | p |
|------------|-----|-----|--------|
| Keine POPF | 344 | 7 | |
| POPF A-C | 139 | 5 | 0,379 |
| POPF A | 62 | 0 | |
| POPF B | 48 | 0 | |
| POPF C | 29 | 5 | 0,0001 |

Interessanterweise zeigte sich die Mortalität bei Patienten mit POPF, hieraus resultierenden Komplikationen und Drainage-Lipasewerten >5000 U/l mit 33,3% (5/15) deutlich erhöht. Diese Beobachtung trifft für Patienten mit Lipasekonzentrationen <5000 U/l ebenso wenig zu wie für Patienten mit hohen Lipasekonzentrationen >5000 U/l, aber fehlenden Komplikationen (Abbildung I).

Die häufigste aufgetretene Komplikation, unterschieden in Typ A, B und C, war die POPF. Typ A kam dabei in 12,4%, B in 10,0% und Typ C in 5,8% der Fälle vor. Bei unserer Untersuchungsreihe fand sich keine gastrointestinale Anastomoseninsuffizienz, wohingegen bei 7,6% Wundinfektionen und bei 11,0% intraabdominelle Abszesse auftraten.

Eine Revisionsoperation im Sinne einer „Second Look“- oder Operationen mit korrigierendem Charakter wurde bei 11,6% notwendig. Die Krankenhausverweildauer betrug durchschnittlich $18,3 \pm 0,6$ Tage (Intervall 1-126 Tage), die durchschnittliche intensivmedizinische Überwachung und Behandlung $4,4 \pm 0,3$ Tage (Intervall 1-94 Tage).

Einen tödlichen Verlauf nahmen die Komplikationen bei zwölf der 483 Beobachteten (2,5%). In der Untergruppe derjenigen Patienten mit aufgetretenen Gefäßkomplikationen wie z.B. arteriellen Arrosionsblutungen oder thrombotischen Gefäßverschlüssen wiesen von 19 Betroffenen, 17 Patienten eine POPF Typ C auf, was einer prozentualen Häufigkeit von beachtlichen 89,5% entspricht. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug hierbei $66,58 \pm 8,85$ Jahre.

Im Vergleich fanden sich mehr arterielle Arrosionsblutungen ($n=12$) als thrombotische oder embolische Verschlüsse ($n=7$), wobei bei acht Patienten klinisch stabile Verhältnisse vorlagen, sodass auf weitergehende therapeutische Maßnahmen verzichtet werden konnte. Die Betroffenen wurden lediglich engmaschig in ihrem Verlauf beobachtet.

Zu dem Ereignis der postoperativen Arrosionsblutung kam es zwischen dem vierten und 34. POD ($10,1 \pm 1,4$; Daten nicht in Tabelle aufgeführt), im Falle der Gefäßokklusionen zwischen dem siebten und 18. POD ($10,1 \pm 1,4$; Daten nicht in Tabelle aufgeführt). Elf mal mussten Reoperationen vollzogen werden (57,9%).

Notoperationen mit der Indikation hämodynamischer Instabilität oder Blutung über die liegenden Drainagen zeigten sich bei den arteriellen Arrosionsblutungen sieben mal (Tabelle 11). Gefäßokklusionen wurden durch klinische Instabilität in Form von intestinalem Blutverlust, Fäkalsekretion über liegende Drainagen oder transmuraler Ischämie

symptomatisch. Bei zwei Patienten wurde so eine Hemikolektomie, bei einem eine totale Kolektomie und bei einem Patienten eine 2/3-Magenresektion notwendig.

In der statistischen Auswertung war keine signifikante Differenz zwischen beiden Ereignissen der Gefäßkomplikationen zu sehen, außer im Hinblick auf die Verweildauer im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung ($p=0,028$).

Tabelle 11. Postoperative Mortalität und Morbidität nach Pankreaseingriff

| Parameter | Arrosionsblutung | Thrombembolisches Ereignis | p |
|---------------------------------------|------------------|----------------------------|-------|
| Patienten | 12 | 7 | N.S. |
| Alter (Jahre, Mittelwert \pm SEM) | 66,8 \pm 8,85 | 67,00 \pm 7,61 | N.S. |
| Alter >70 Jahre (n) | 4 | 3 | N.S. |
| Geschlecht (n, weiblich) | 4 | 2 | N.S. |
| ASA-Score (n) | | | |
| ASA I | 0 | 1 | N.S. |
| ASA II | 6 | 5 | N.S. |
| ASA III | 6 | 1 | N.S. |
| ASA IV | 0 | 0 | N.S. |
| Malignome (n) | 7 | 2 | N.S. |
| Chronische Pankreatitis (n) | 3 | 1 | N.S. |
| Benigner Pankreastumor (n) | 2 | 4 | N.S. |
| Operationszeit (h) | 5,53 | 3,40 | N.S. |
| Blutverlust (ml) | 1004 | 835 | N.S. |
| Bluttransfusionen (n) | 2,08 | 2,25 | N.S. |
| KH Verweildauer (d) | 44 | 25,6 | N.S. |
| Intensivmedizinische Verweildauer (d) | 22 | 8,7 | 0,028 |
| Reoperation (n/%) | 7 (58,3) | 4 (57,1) | N.S. |
| Mortalität nach Reoperation (%) | 4 (33,3) | 3 (43) | N.S. |
| Mortalität postoperativ (%) | 5 (41,6) | 3 (42,8) | N.S. |

American Society of Anesthesiologists (ASA), Krankenhaus Verweildauer (KH Verweildauer)
Nicht Signifikant (N.S.)

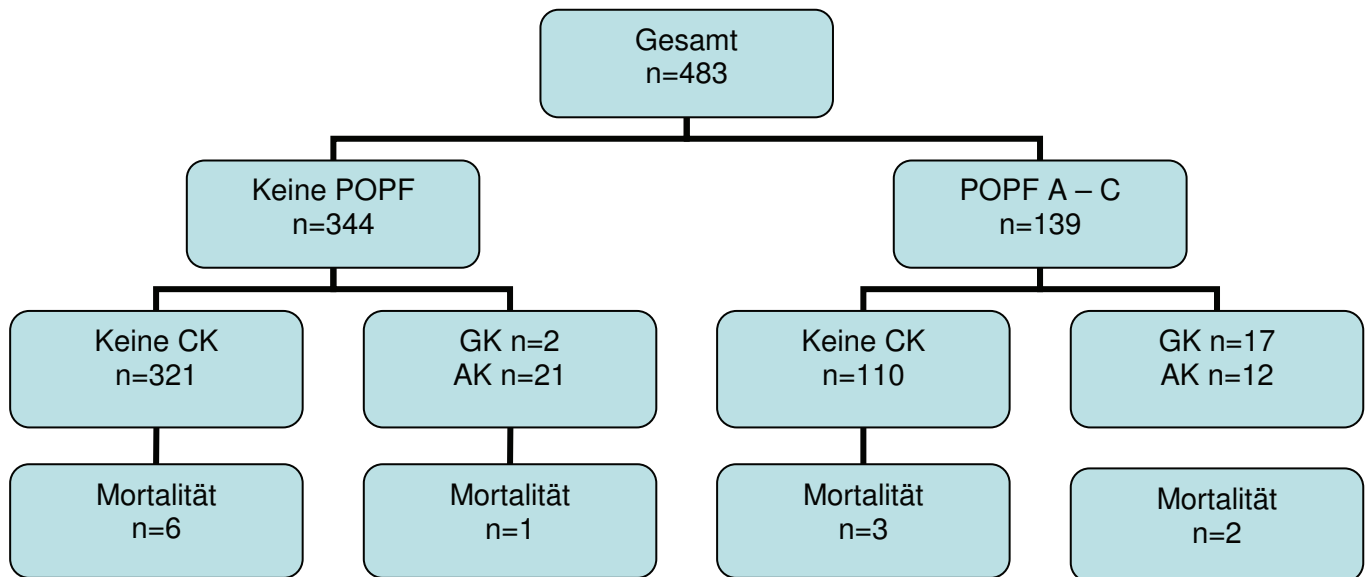
4.3 Sekundäre Morbidität im Zusammenhang mit POPF

Die Mehrzahl derjenigen Patienten, die keine POPF entwickelten, hatten in der Folge auch keine anderen operationsbedingten Komplikationen, woraus sich auch eine entsprechend niedrige Mortalitätsrate von 2,0% (321/344; 93,3%) ergab. Jedoch entwickelten 23 aus der Gruppe der 344 Patienten ohne POPF andere chirurgische Komplikationen (AK) oder speziell Gefäßkomplikationen (GK).

Zum Exitus kam es bei einem Patienten infolge anderer chirurgischer Komplikationen im postoperativen Verlauf, ohne Vorliegen einer POPF.

Bei 110 von 139 Patienten mit POPF A-C zeigten sich dagegen keine chirurgischen Komplikationen. Dies entsprach einer Mortalität von 2,7%. Von den verbleibenden 29 Patienten, welche bei POPF andere chirurgische oder Gefäßkomplikationen entwickelten, verstarben zwei (6,9%; Grafik I).

Grafik I Darstellung der postoperativen Mortalität von Patientin ohne und mit postoperativer Ausbildung einer Fistel im Zusammenhang mit nicht-entwickelten chirurgischen Komplikationen (Keine CK), Gefäßkomplikationen (GK) und anderen chirurgischen Komplikationen (AK).

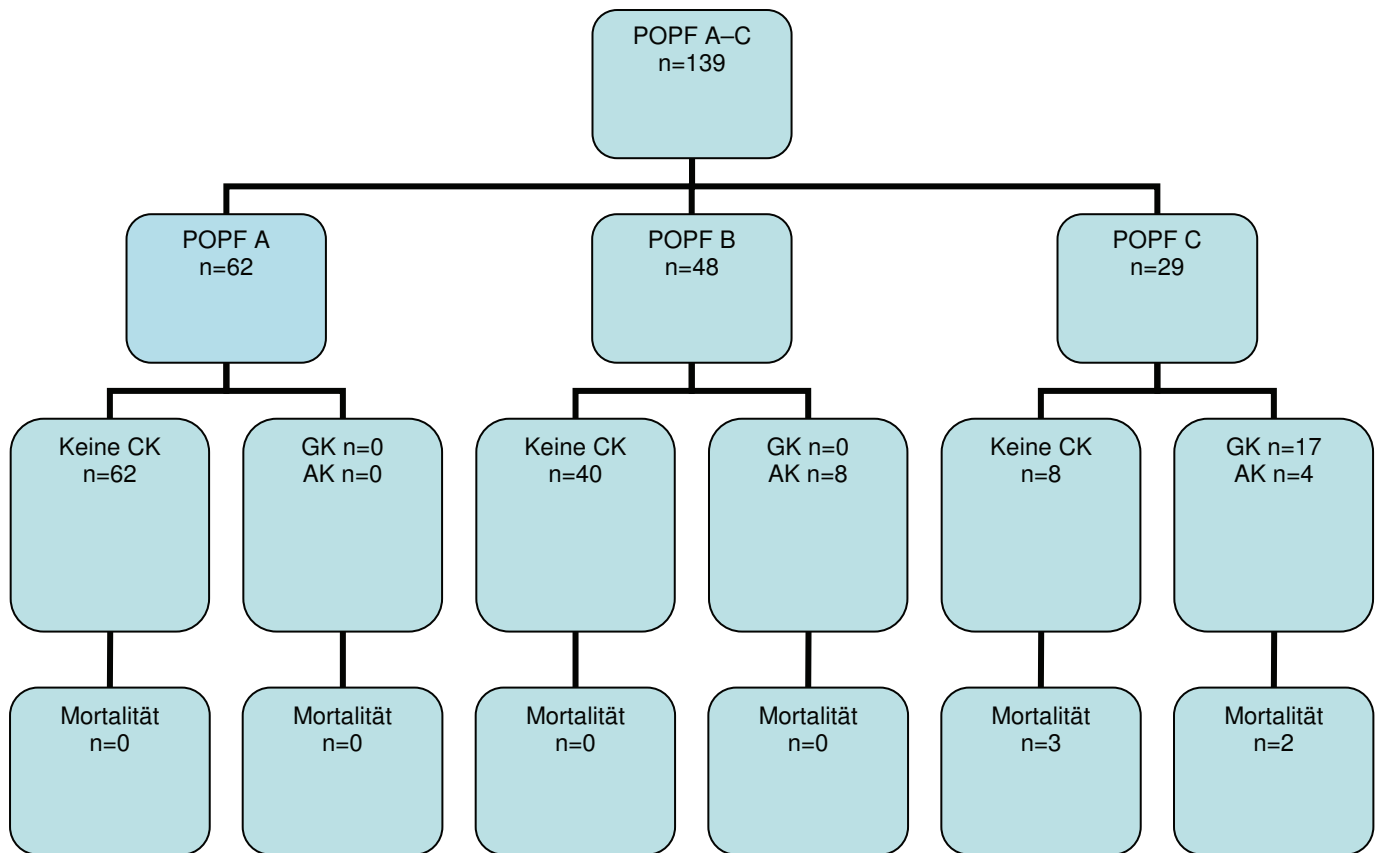


Postoperative Fistel (POPF), Chirurgische Komplikation (CK), Gefäßkomplikation (GK), andere chirurgische Komplikation (AK)

Kein Patient mit POPF Typ A musste wegen Komplikationen, weder aufgrund von chirurgischen noch von gefäßassoziierten, behandelt werden. Genau wie im Falle einer POPF Typ B gab es keinen letalen Verlauf, jedoch kam es gerade in der Gruppe der POPF Typ B zu anderen chirurgischen Komplikationen, aufgetreten bei acht von 48 Untersuchten.

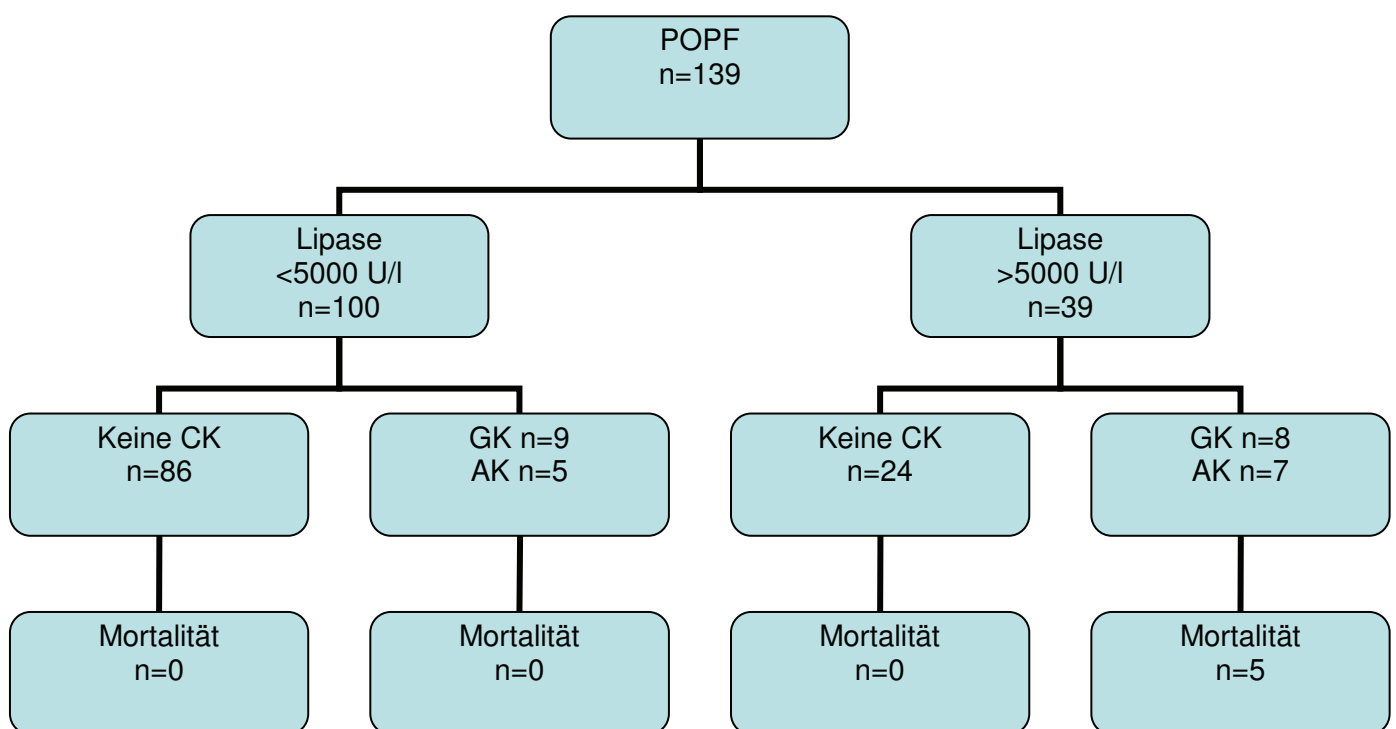
Bei 21 von 29 (72,4%) Patienten, die eine POPF Typ C entwickelten, traten andere chirurgische Komplikationen auf, meist Gefäßkomplikationen (17/21; 81,0%). Dies führte bei fünf von 29 Betroffenen zu einer Mortalitätsrate von insgesamt 17,2% (Grafik II).

Grafik II Darstellung der postoperativen Mortalität bei Patienten mit Ausbildung einer POPF Typ A-C nach Einteilung gemäß den modifizierten ISGPF Kriterien im Zusammenhang mit nicht-entwickelten chirurgischen Komplikationen (Keine CK), Gefäßkomplikationen (GK) und anderen chirurgischen Komplikationen (AK).



100 Patienten mit einer POPF hatten niedrige Lipaseaktivitäten, 86 (86 %) hatten dabei keine Komplikationen, weder andere chirurgische Komplikationen noch Gefäßkomplikationen im Speziellen. Bei 14 Patienten traten jedoch andere chirurgische bzw. Gefäßkomplikationen auf. Es kam zu keinem letalen Verlauf bei Patienten mit niedriger Drainagen-Lipaseaktivität am 3. POD. Bei Patienten mit einer Aktivität >5000U/l ohne weitere Komplikationen betrug die Mortalität 0 (0/24). Ein steiler Anstieg der Mortalität (33,3%) war allerdings bei der Kombination von hoher Drainagen-Lipasekonzentration und der Entwicklung anderer chirurgischer oder Gefäßkomplikationen zu verzeichnen (5/15 Grafik III).

Grafik III Darstellung der postoperativen Mortalität von Patienten mit postoperativ entwickelter Pankreasfistel (POPF) nach Einteilung gemäß den modifizierten ISGPF Kriterien in Bezug zur Lipasekonzentration, entnommen aus den Drainagen am 3. postoperativen Tag (POD)



5 Diskussion

Ziel unserer Untersuchungen war es festzustellen, ob Zusammenhänge zwischen einer POPF Typ C bei gleichzeitigem Vorliegen operationsbedingter Komplikationen, Gefäßkomplikationen, verzögerter Magenentleerung oder Pleuraergüssen/Pneumonien mit signifikant erhöhter Mortalität vorliegen. Die Kombination einer POPF Typ C mit Gefäßkomplikationen, ungeachtet ob Arrosionsblutung oder thrombembolischer Verschluss und Infektionen, führte nach Eingriffen am Pankreas zu einer signifikanten Erhöhung der postoperativen Morbidität und Mortalität. Dabei ist die Ausbildung einer Typ C Fistel insbesondere in Fällen mit weicher Pankreasparenchymkonsistenz zu beobachten.

Die Ausbildung einer POPF Typ C ist bei erhöhten Lipasekonzentrationen, welche am 3. POD bestimmt werden können, zu erwarten.

Die Fisteldefinitions-kriterien nach ISGPF zur Beurteilung und Einstufung von POPF wurden entwickelt, um chirurgische Erfahrungswerte einzelner spezialisierter Operationszentren vergleichbar zu machen und die POPF nach Schweregraden A-C zu unterteilen (4).

Die POPF Typ A sind hierbei eigentlich vom Aspekt her nur biochemisch nachweisbare Fisteln. Sie können in der Drainageflüssigkeit durch eine erhöhte Aktivität der Pankreasenzyme bestimmt werden, Folgekomplikationen sind hierbei nicht zu erwarten.

Im Gegensatz hierzu stehen die POPF Typ C, die den postoperativen Verlauf der Patienten in enormen Maße durch die damit verbundenen Komplikationen beeinflussen, den Einsatz spezifischer Therapieregimes verlangen und nicht selten sogar einen letalen Verlauf nehmen. Zwischen diesen beiden Extremformen platziert sich die POPF Typ B (4, 6, 32).

Zur Erarbeitung der ISGPF Klassifikation wurde 2007 eine Studie mit 176 Patienten angelegt. In diesem Ansatz haben Pratt und Kollegen bereits den Zusammenhang von POPF Typ C und dem dadurch erhöhten Auftreten von Komplikationen, der Notwendigkeit chirurgischer oder radiologischer Verfahren, eine verlängerte Behandlungsdauer mit intensivmedizinischer Betreuung und einem dadurch bedingten Anstieg der Behandlungskosten nachgewiesen (4, 6, 32).

Die Kriterien der Einteilung mitsamt den untersuchten Parametern der ISGPF entsprechen dem Studiendesign unserer Untersuchung mit annähernd 500 Patienten (4). So verwundert es auch nicht, dass unsere Ergebnisse in Einklang mit denen der ISGPF stehen. Es ist nun

möglich, die Zusammenhänge der POPF Typ C und der daraus resultierenden Komplikationen weiter zu quantifizieren und spezifizieren. Seit bei allen Patienten intraoperativ Drainagen eingelegt werden ist die Häufigkeit der postoperativen Interventionen zur Sanierung intraabdomineller Flüssigkeitsansammlungen sehr selten geworden.

Einzig in Fällen einer unkontrollierbaren Sepsis oder starken Blutung muss auf offene Explorationen zurückgegriffen werden.

Bei bekannten POPF Typ C ist die Therapie der Fistel mit Somatostatin Analoga, unserer Erfahrung nach, noch fraglich (6, 9, 10, 26). Es konnte gezeigt werden, dass POPF Typ C hauptsächlich mit einer weichen Parenchymkonsistenz des Pankreas vergesellschaftet ist. Dies könnte ein entscheidender Ansatz sein, bereits vor anstehender Operation der Bauchspeicheldrüse pharmakologisch die Ausgangslage der Patienten günstiger zu gestalten (21, 48).

POPF Typ C kündigten sich in allen Fällen mit erhöhten Lipasekonzentrationen, welche aus der Drainageflüssigkeit am 3. POD entnommen wurde, an. Als Grenzwert kristallisierte sich eine Konzentration von 5000U/l heraus. Untersucht wurden von uns auch die Amylasekonzentrationen an den Tagen 3,5 und 7 jeweils postoperativ, allerdings zeigten sich diese nicht richtungsweisend (4).

Obwohl es in naher Zukunft gilt diese Erkenntnisse durch andere Studien und Erfahrungen in vergleichbaren Operationszentren zu bestätigen, zeigt sich bereits jetzt eine Übereinstimmung zur Studie von Pratt et al 2007. Es zeigt sich in beiden Studien eine lineare Korrelation einer erhöhten Lipasenaktivität, entnommen aus der Drainagenflüssigkeit, zum Schweregrad der entwickelten POPF.

Während die Amylaseaktivität in den Definitionskriterien der ISGPF und somit zur Klassifikation der POPF keine Berücksichtigung findet, ist es aber bewiesen, dass der eindeutige Grenzwert der Lipasekonzentration (5000U/l), welcher für das Operationszentrum dieser Studie Anlass bietet, die Behandlungsregime nach Eingriffen am Pankreas zu modifizieren bzw. kritisch zu hinterfragen.

In diesen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass sowohl eine weiche Konsistenz des Pankreasgewebes genauso wie erhöhte Lipasekonzentrationen am 3. POD das Risiko der Ausbildung einer POPF Typ C signifikant erhöhen. Um bereits frühzeitig einer solchen Entwicklung entgegen zu wirken wurde in unserem Operationszentrum ab einer Lipasenkonzentration >5000U/l der Drainagenflüssigkeit konsequent mit Somatostatin und

Antibiotika entgegengewirkt. Dabei ist im eigenen Behandlungsleitfaden festgelegt, dass die Drainageflüssigkeiten am dritten, fünften und ggf. auch am siebten POD bestimmt werden. Die intraoperativ platzierten Drainagen werden bis zum Sistieren der Sekretion bzw. bis zum Ausheilen der Fistel belassen.

In Fällen der schwierigen POPF Typ C ist vieles von der frühen Entscheidung zur Reexploration abhängig, insbesondere in Fällen mit gleichzeitig bestehenden Gefäßkomplikationen.

Diese zählen dabei zu den lebensbedrohlichsten postoperativen Komplikationen. Wie beobachtet, besteht eine hohe Koinzidenz von POPF, arterieller Arrosionsblutung und thrombembolischem Gefäßverschluss. Eine POPF ist ein komplexer Prozess unter Einbeziehung des das Pankreas umgebenden Gewebes, charakteristischerweise mit peripankreatischer Fettgewebsnekrose und Entzündungsreaktion. Rückblickend ist zu erkennen, dass es zu operationsbedingten und davon unabhängigen Komplikationen, noch vor der klinischen Manifestation der Gefäßkomplikationen kommt. Kollmar et al. und Mathur sehen eine Ursache in der Parenchymkonsistenz (weich oder hart) und der damit verbundenen Exkretionsleistung der hoch aggressiven Pankreasenzyme. So zeigen Patienten mit chronischer Pankreatitis eine zunehmende Fibrosierung des exkretorischen Gewebes und dadurch eine abnehmende Sekretion der Enzyme. In der Folge entstehen in diesen Fällen weniger POPF im Vergleich zu Patienten mit malignen Prozessen im Bereich der Bauchspeicheldrüse. Die genauen Mediatoren der Entzündungsreaktion, welche bei den einen zu Arrosionen, bei anderen zu thrombembolischen Verschlüssen führen, bleiben bislang unklar. Die Koinzidenz mit POPF unterstreicht den Zusammenhang zwischen der Enzymaktivität des Pankreas mit den Gefäßkomplikationen. Die Bandbreite diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen reicht von engmaschiger Überwachung bis hin zur Relaparotomie.

Das Auftreten der Gefäßkomplikationen innerhalb der ersten 72h muss dabei auf technische Fehler und Nahtinsuffizienzen zurückgeführt werden. Eine direkte Relaparotomie ist zwingend erforderlich. Die Gefäßkomplikation ist als direkte Folge der erhöhten Pankreasenzymkonzentration zu sehen.

Es wird davon ausgegangen, dass chronische Prozesse im Bereich des Pankreas zu einer verminderten Exkretionsleistung führen und daher weniger erosives Potential besitzen. Diese Vermutung wird in einigen Studien, in denen Patienten mit onkologischer

Operationsindikation im Verhältnis mehr Gefäßkomplikationen entwickeln als Patienten mit chronischer Pankreatitis, bestätigt (21, 48).

Die Beobachtung, dass bei POPF Typ C die Lipasekonzentrationen deutlich erhöht sind und es in Konsequenz zur Gefäßkomplikation, Pleuraerguss und Pneumonien kommt, macht es wahrscheinlich, dass die Enzyme einen direkten Einfluss auf ihr umgebendes Gewebe haben. Es kann zur Bildung entzündungsbedingter Fragmente und deren Ablagerung im Bereich der Gefäßwände und des Verdauungstraktes kommen. Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und die Aktivierung von Endothelzellen der Gefäßwände, ausgelöst durch die hohe Konzentration der Pankreasenzyme, sind vermutlich Ursachen der Arrosionen und Gefäßverschlüsse.

6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend handelt es sich bei dieser Untersuchung um die bisher größte Studie, welche die ISGPF Kriterien zur Klassifikation von POPF eindeutig in ihrer Aussage belegen. Die Zusammenhänge der Beschaffenheit des Pankreasparenchyms mit der Entwicklung einer POPF Typ C und deren Zusammenhang mit einer hohen Konzentration des Pankreasfermentes Lipase könnten in der Zukunft helfen die Sterblichkeit im Verlauf operativer Eingriffe am Pankreas durch stadiengerechtes und optimiertes Handeln zu senken.

7 Literaturverzeichnis

1. Balcolm JH, Rattner DW, Warshaw AL, et al. (2001) Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg.* 136: 391-398.
2. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, et al. (1991) Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy: review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res.* 11: 1831-1848.
3. Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. (2004) Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg.* 21: 54-59.
4. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M (2005) International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 138: 8-13.
5. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Mantovani W, Butturini G, Gumbs AA, Salvia R, Pederzoli P (2003) Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy: Results of prospective randomized trial. *Surgery* 134: 766-771.
6. Bassi C, Falconi M, Salvia R, et al. (2001) Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre. Results on 150 consecutive patients. *Dig Surg.* 18: 453-458.
7. Beger HG, Birk D, Bodner E, Fritsch A, Gall FP, Trede M (1995) Ist die histologische Sicherung des Pankreaskarzinoms Voraussetzung für die Pankreasresektion? *Langenbecks Arch Chir* 380: 62-66.

8. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH (2003) Treatment of Pancreatic Cancer: Challenge of the facts. *World J Surg.* 27: 1075-1084.
9. Büchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H, Schafmayer A, Baca I, Lorenz D, Meister R, Kremer B, Wagner P, Witte J, Zurmayer EL, Saeger HD, Rieck B, Dollinger P, Glaser K, Teichmann R, Konradt J, Gaus W, Dennier HJ, Welzer D, Beger HG (1992) Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg* 163:125-130.
10. Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM (2009) Prevention and management of pancreatic fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13: 163-173.
11. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA (2006) One Thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery* 244: 10-15.
12. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ (2005) Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg.* 92: 1059-1067.
13. Duffas JP, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, Fingerhut A, Millat B, Radovanovic A, Fagniez PL (2005) French Associations for Research in Surgery. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreato-jejunosotomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 189: 720-729.
14. Fortner JG (1973). Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 73: 307-320.
15. Graeber S, Richter S, Folz J, Pham PT, Jacob P, Schilling MK (2007) Clinical pathways in general surgery. Development, implementation, and evaluation. *Methods Inf Med.* 46: 574-579.

16. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B, Duale Reihe Chirurgie 2. Auflage (2003), Georg Thieme Verlag, Stuttgart
17. Herold G. et. al. (2005): Innere Medizin. Gerd Herold, Köln
18. Ho CK, Kleef J, Friess H, et al. (2005) Complications of pancreatic surgery. HPB 7: 99-108.
19. Jarufe NP, Coldham C, Mayer AD, et al. (2004) Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. Dig Surg 21: 202-209.
20. Kleespies A, Albertsmeier M, Obeidat F, Seeliger H, Jauch KW, Bruns CJ (2008) The challenge of pancreatic anastomosis. Langenbecks Arch Surg. 393: 459-471.
21. Kollmar O, Moussavian MR, Bolli M, Richter S, Schilling MK (2007) Pancreatojejunal leakage after pancreas head resection: anatomic and surgeon-related factors. J Gastrointest Surg. 11: 1699-1703.
22. Kusamura S, Baratti D, Antonucci A, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Gavazzi C, Deraco M (2007) Incidence of postoperative pancreatic fistula and hyperamylasemia after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol. 14: 3443-3452.
23. Künzli BM, Friess H, Kleef J, et al. (2004) Kurativ-operative Therapie des Pankreaskarzinoms. Onkologie 10: 1285-1300.
24. Lai ECH, Lau SHY, Lau WY (2009) Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. Archives of Surgery 144: 1074-1080.

25. Lin Jw, Cameron JL, Yeo CJ, et al. (2004) Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg.* 8: 951-959.
26. Lowy AM, Lee JE, Pisters PWT et al. (1997) Prospective randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Annals of Surgery* 226: 632-641.
27. Lynes D (2010) *Diagnosis and Management of Patients with COPD in primary care*, Respiratory Education UK, University Hospital Aintree, Liverpool.
28. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, Nakeeb A, Zyromski NJ, Lillemoe KD (2007) Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg.* 246: 1058-1064.
29. Nakatsuka A, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M (2000) Octreotide inhibits pancreatic exocrine secretion and prevents pancreateoenterostomy leakage. *Int Surg* 85: 124-129.
30. Pecorelli G, Balzano G, Capretti G, Zerbi A, Di Carlo V, Braga M (2011) Effect of surgeon volume on outcome following pancreaticoduodenectomy in a high-volume hospital. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 16: 518-523.
31. Poon RT, Lo SH, Fong D, et al. (2002) Prevention of pancreatic anastomic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 183: 42-52.
32. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr (2008) Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg.* 32: 419-428.
33. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr. (2007) Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg.* 245: 443-451.

34. Ramos-De la Medina A, Sarr MG (2006) Somatostatin analogues in the prevention of pancreas-related complications after pancreatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 13: 190-193.
35. Schuld J, Richter S, Folz J, Jacob P, Gräber S, Schilling MK (2008) Influence of IT-supported clinical pathways on patient satisfaction at a surgical department of a university hospital. *Dtsch Med Wochenschr.* 133: 1235-1239.
36. Schumpelick V, Bleese NM, Mommsen U (1999) *Chirurgie 4. Auflage*, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart.
37. Schönweiß, G. (1996): *Dialysefibel* . Bad Kissingen: Abakiss.
38. Shrikhande SV, Barreto G, Shukla PJ (2008) Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the impact of a standardized technique of pancreatico-jejunosomy. *Langenbecks Arch Surg.* 393: 87-91.
39. Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmieres F, Sastre B, Fagniez PL (2003) French Associations for Surgical Research. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Ann Surg* 237: 57-65.
40. Tran K, Van Eijck C, Di Carlo V, Hop WC, Zerbi A, Balzano G, Jeekel H (2002) Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunosomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 236: 422-428.
41. Warshaw AL (1991) Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 161: 26-30.
42. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW (2007)

Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 142: 20-25.

43. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Coleman J, Hodgins MB, Sauter PK, Sonnenday CJ, Marohn MR, Yeo CJ (2006) Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy ? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 10: 1280-1290.
44. Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, Kaifi J, Schurr PG, Bubenheim M, Nolte-Ernsting C, Adam G, Izbicki JR (2007) Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg*. 246: 269-280.
45. Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT (2005) Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastroenterology* 16: 2456-2461.
46. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL (1993) Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 218: 229-237.
47. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. (2000) Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Annals of Surgery* 232: 419-429.
48. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. (1997) Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s : pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. 226: 248-257.

49. Zeng Q, Zhang Q, Han S, Yu Z, Zheng M, Zhou M, Bai J, Jin R (2008) Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas*. 36: 18-25.

8 Publikation

Andreas Schmid Frymerman, Jochen Schuld, Patrick Ziehen, Otto Kollmar, Christoph Justinger, Marco Merai, Sven Richter, Martin Karl Schilling, Mohammed Reza Moussavian

Impact of postoperative pancreatic fistula on surgical outcome – the need for a classification-driven risk management. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010; 14: 711-718.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben:

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Mohammed Reza Moussavian danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Ich danke für die kompetente Betreuung, die konstruktiven Anregungen und Ratschläge, sowie für die Hilfe bei der Bewältigung des statistischen Teils dieser Arbeit.

Frau Berit Kopp möchte ich für die entgegengebrachte Hilfe und die erstklassige Zusammenarbeit im Zuge der Erstellung der Patienten-Datenbank danken.

Den Mitarbeitern des Archivs der chirurgischen Abteilung danke ich für das Bereitstellen der dazugehörigen Akten.

Mein Dank gilt insbesondere und in erster Linie meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester, deren Unterstützung ich mir während meiner gesamten medizinischen Ausbildung und in jeder Lebenslage in jeglicher Hinsicht sicher sein konnte.

Meiner Freundin Jennifer für ihre Liebe und Unterstützung.