

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. W. Jauch

**DIE LAPAROSKOPISCHE SPLENEKTOMIE BEI IDIOPATHISCHER
THROMBOZYTOPENISCHER PURPURA**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Patrick Delhey
aus
Heerlen
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. M.W. Wichmann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Klaus Hallfeldt PD Dr. Claus-Georg Schmedt Prof. Dr. Helmut Waldner
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR
Tag der mündlichen Prüfung:	13.11.2008

1	Einleitung	1
1.1	<i>Zielsetzung der Studie</i>	1
1.2	<i>Begriffsdefinitionen</i>	2
1.2.1	Idiopathische Thrombozytopenische Purpura	2
1.2.2	Response.....	3
1.3	<i>Geschichte der Idiopathischen Thrombozytopenischen Purpura</i>	4
1.4	<i>Pathophysiologische Grundlagen der ITP</i>	7
1.5	<i>Geschichte der Splenektomie</i>	10
1.6	<i>Anatomische Grundlagen der Splenektomie</i>	12
1.7	<i>Evolution der Operationstechnik bei laparoskopischer Splenektomie</i>	14
1.8	<i>Komplikationen der Splenektomie</i>	16
2	Patienten, Material und Methodik.....	19
2.1	<i>Studiendesign</i>	19
2.2	<i>Patienten</i>	19
2.2.1	Laparoskopische Splenektomie:.....	19
2.2.2	Offene Splenektomie.....	20
2.3	<i>Operationstechnik</i>	20
2.4	<i>Durchführung der Nachuntersuchung</i>	25
2.5	<i>Statistische Auswertung</i>	25
2.5.1	Korrelation und Stichprobenvergleich	26
2.5.2	Multiple Regressionsanalyse.....	26
3	Ergebnisse	29
3.1	<i>Laparoskopische Splenektomie</i>	29
3.1.1	Lernkurve bei der laparoskopischen Splenektomie	31
3.1.2	Vergleich der Operationstechnik in verschiedenen Lagerungen.....	36
3.1.3	Langzeitergebnisse	37
3.2	<i>Laparoskopische Splenektomie vs Offene Splenektomie</i>	38
3.2.1	Responserate.....	38

3.2.2	Rezidivrate	39
3.2.3	Komplikationen	40
3.2.4	Andere Parameter	42
4	Diskussion	44
4.1	<i>Studiendesign</i>	44
4.1.1	Signifikanz, Bias und Stärke der Studie	44
4.1.2	Nachuntersuchung	46
4.2	<i>Besprechung der Resultate und Literaturvergleich</i>	47
4.2.1	Responserate und prädiktive Faktoren	47
4.2.2	Komplikationen und prädiktive Faktoren	54
4.2.3	Laparoskopische Splenektomie, Evolution der Technik und Erfahrung..	57
4.2.4	Übrige Datenbesprechung	58
5	Schlussfolgerung	60
6	Zusammenfassung	61
7	Quellenverzeichnis	65
8	Danksagung	76
9	Lebenslauf	77
10	Anlagen	80
10.1	<i>Fragebogen</i>	80

1 EINLEITUNG

1.1 Zielsetzung der Studie

Bekanntlich hat die laparoskopische Chirurgie gewisse Vorteile gegenüber der konventionellen Chirurgie, nämlich kleinere Inzisionen mit weniger postoperativen Schmerzen, weniger Morbidität aufgrund der besseren Wundheilung, kürzerer Krankenhausaufenthalt, weniger Patienten mit postoperativen Ileus und weniger respiratorische Probleme [32,49,135]. So auch die laparoskopische Splenektomie (LS) bei Idiopathischen Thrombozytopenischen Purpura (ITP). Im Vergleich zur offenen Splenektomie (OS) gibt es zur Zeit wenige Langzeitergebnisse über die Rezidivrate von ITP nach LS. Es wäre möglich, dass die Rezidivrate nach LS höher ist als nach OS, durch z.B. eine höhere Inzidenz von Nebenmilzen die während der LS nicht gefunden werden. Dies wird verursacht durch die Nachteile der laparoskopischen Operationstechnik: Verlust an taktiler Kontrolle und verminderte (2-dimensionale) Sicht im Abdomen. Durch diese Nachteile ist zudem das Risiko einer iatrogenen Beschädigung der Milzkapsel höher, wodurch Milzpulpa in den abdominalen Raum austreten kann, was postoperativ zu einer höheren Inzidenz einer Splenosis führen kann [92,125]. Die Rezidivrate nach erfolgter Splenektomie wird durch einige Autoren kontrovers diskutiert, allgemein scheint die Rezidivrate jedoch mit der Länge des postoperativen Intervalls zu steigen [12].

Nach den ersten laparoskopischen Splenektomien [37] ist die operative Technik kontinuierlich verbessert worden. Einen weiteren, entscheidenden Einflussfaktor stellt jedoch der Operateur dar. Gerade bei den laparoskopischen Operationen wird in der Literatur regelmäßig eine individuell unterschiedliche Lernkurve der Chirurgen beschrieben.

Aufgrund der vorliegenden Fakten wurden folgende Ziele dieser Doktorarbeit formuliert:

- Primäre Zielsetzung:
 1. Ist die Responserate nach LS gleich der Responserate nach OS?
 2. Welche prädiktiven Faktoren spielen hierfür eine Rolle?

- Sekundäre Zielsetzungen:
 1. Gibt es Unterschiede zwischen den intraoperativen Komplikationen nach LS und OS?
Welche Faktoren sind prädiktiv?
 2. Gibt es Unterschiede zwischen den frühzeitigen Komplikationen nach LS und OS?
Welche Faktoren sind prädiktiv?
 3. Gibt es Unterschiede zwischen den späten Komplikationen nach LS und OS?
 4. Gibt es Unterschiede in der LS Gruppe nach Änderung der Operationstechnik
Welche Faktoren sind prädiktiv?

- Tertiäre Zielsetzung: Datenbeschreibung und statistische Auswertung der LS Gruppe

1.2 Begriffsdefinitionen

Bei einem Literaturvergleich ist es entscheidend gleiche Definitionen zu verwenden. Sogenannte „*Guidelines*“ oder Richtlinien, gut ausgeführte Meta-Analysen und „*Reviews*“ bieten heutzutage die höchste Evidenz [59,61]. Die folgenden Definitionen wurden aus solchen Publikationen entnommen.

1.2.1 Idiopathische Thrombozytopenische Purpura

Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (Immun Thrombozytopenische Purpura, ITP) ist eine erworbene Krankheit. Die ITP kann in zwei Gruppen unterteilt werden, die akute ITP (bei Kindern nach Infektionskrankheiten) und die chronische ITP (bei Erwachsenen). Die vorliegende Studie untersucht ausschließlich Ergebnisse bei chronischen ITP, die im weiteren Verlauf ITP genannt wird. Für die Diagnose der chronischen ITP gibt es zwei Kriterien [27,54]:

- Thrombozytopenie, mit ansonsten normalem großen Blutbild und normalem weißen Blutbild (Differentialblutbild), inklusive eines normalen peripheren Blutausstriches.
- Keine bekannten klinischen Faktoren, die eine Thrombozytopenie verursachen können.

Das wichtigste Ziel der Behandlung einer ITP ist das Erreichen eines sicheren Thrombozytenwertes, um schweren Blutungen vorzubeugen. Dies stellt eine besondere Herausforderung dar und ist mehr als eine Behandlung der zugrunde liegenden Krankheit. Schwere Blutungen entstehen meistens bei einem Thrombozytenwert unter $10.000/\mu\text{l}$. Es besteht derzeit kein Konsensus, ab wann eine Therapie der ITP eingestellt werden sollte. Patienten mit Thrombozytenwerten zwischen $30 \cdot 10^3 - 50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ohne Blutungen sollten unter ärztlicher Aufsicht bleiben und mittels regelmäßiger Blutkontrollen überwacht, jedoch nicht initial therapiert werden.

1.2.2 Response

Durch die Definition der ITP, ist es schwierig eine Definition für Ansprechraten (weiter *Response* genannt) zu finden. Der Normalwert der Thrombozyten bei Erwachsene beträgt etwa $150 \cdot 10^3 - 450 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. Eine „Heilung“ der Krankheit wäre erreicht, wenn ein konstanter Thrombozytenwert $>150 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ vorliegt. In der angelsächsischen Literatur wird dies als „*complete remission*“ oder „*complete response*“ bezeichnet. Ein Thrombozytenwert $<50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ wird in den meisten Studien als therapeutisches Versagen definiert [52]. Dies ist auch eines der Kriterien für eine chronisch refraktäre ITP (Versagen aller Standardtherapien, einschließlich der Splenektomie) [131]. Die meisten Publikationen über Splenektomien bei einer ITP benutzen folgende Kriterien [14], die in der vorliegenden Studie ebenfalls verwendet werden:

- „*non responder*“ (NR): Thrombozyten $<50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$
- „*partial responder*“ (PR): Thrombozyten zwischen $50 \cdot 10^3 - 150 \cdot 10^3/\mu\text{l}$
- „*complete responder*“ (CR): Thrombozyten $>150 \cdot 10^3/\mu\text{l}$

Ein PR hat nicht maximal auf die Behandlung angesprochen, es ist jedoch keine zusätzliche Therapie notwendig, wenn der Patient asymptomatisch bleibt [52].

Ein strikter Unterschied muss gemacht werden zwischen einerseits dem Begriff „Response“ oder Ansprechraten und andererseits dem Rezidiv. Von Rezidiv wird gesprochen, wenn ein Patient nach der Operation primär CR war und dann in Verlauf der Zeit PR oder NR wurde.

1.3 Geschichte der Idiopathischen Thrombozytopenischen Purpura

Die Krankheit „Idiopathische Thrombozytopenische Purpura“ (ITP) ist auch bekannt als „Immun Thrombozytopenische Purpura“, „Autoimmun Thrombozytopenische Purpura“ und vor allem im deutschsprachigen Raum als „Morbus Werlhof“. Purpura an der Haut wurden schon in der Antike durch Hippocrates und Galenus beschrieben, damals im Rahmen des pestilenzischen Fiebers. Später im zehnten Jahrhundert nach Christus beschrieb der arabische Arzt Avicenna kurz die Purpura in ihrer chronischen Form [71]. 1557 beschrieb der gebürtige Portugiese Amatus Lusitanus in seiner „*Curatonum Medicinalium centuriae septem*“, einen Fall eines kleinen Jungen mit Purpura ohne Fieber („*Morbus pulicaris absque febre*“). Es kann jedoch nicht mit letzter Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich dabei um eine ITP handelte [80]. 1658 postulierte der Leibarzt des Königs von Frankreich, Lazarus de la Rivière (Riverius) von Montpellier, dass die Ursache der Purpura ein viel zu dünnes Blut sei, welches „aus dem capillären Venen in die Haut spritzt“. Er versuchte außerdem Unterschiede zum pestilenzischen Fieber darzustellen [107]. Hornung (Jena, 1734) machte eine Einteilung der Purpura in *Purpura simplex, febrile et scorbutica* [68]. Erst 1735 erschien die erste Fallbeschreibung einer Patientin mit akuter ITP (damals „*Morbus Maculosus Haemorrhagicus*“ genannt), in „*De Variolis et Anthracibus*“ von Paul Gottlieb Werlhof von Hannover, nach dem später die Krankheit genannt wurde. Wie damals üblich, war Werlhof nicht nur ein respektierter Arzt, sondern auch ein vielseitiger Wissenschaftler, nämlich Dichter, Komponist, Linguist, Abgeordneter von Hannover und später Leibarzt von König Georg II. Er beschrieb eine 16-Jährige Patientin mit kutanen und mukosalen Blutungen, die nach einer infektiösen Krankheit erschienen und wieder verschwanden nach Behandlung mit „*Elixirium acidum Halleri*“ (=Zitronensäure) [137]. 1802 erschien in London das Buch „*On Cutaneous Diseases*“ verfasst von Willan. Er beschrieb verschiedene Purpura, wie „*purpura haemorrhagica*“ -später beschrieben durch Henoch (1899)- oder Purpura bei „*M. maculosus Werlhofii*“ [138]. Während des 19. Jahrhunderts erschienen viele Publikationen über verschiedene derartige Purpura, jedoch mit wenig Fortschritt, bis Dohrn 1873 eine ähnliche Krankheit beschrieb bei einer Mutter, welche die Krankheit auf ihren Säugling übertragen hatte [15,69].

Danach dauerte es bis in die frühen zwanziger Jahre des 20. Jahrhunderts, bis Kaznelson, ein Medizinstudent aus Prag, in seiner Fallbeschreibung den ersten (gelungenen) Therapieversuch eines ITP beschrieb, mittels einer Splenektomie, ausgeführt durch Professor Schloffer, Chefarzt der Deutschen Chirurgischen Klinik in Prag. Ein Jahr später erschien eine

Publikation von Hess, in der er schrieb, dass Whipple bereits 1915 eine Splenektomie bei einer ITP durchgeführt hätte [31,87]. Trotz der verspäteten Veröffentlichung von Hess bleibt die Publikation von Kaznelson die erste, die in der Literatur die Splenektomie mit kurativen Ansatz bei der ITP erwähnte. Zudem formulierte er überdies eine sehr bemerkenswerte Hypothese über die Pathogenese der hämorrhagischen Diathese, mit der Unterscheidung zwischen Blutstillung durch das Fibrinsystem und durch die Thrombozyten. Daneben erkannte er, dass die Ursache der Diathese nicht durch defiziente Thrombozyten entsteht, sondern durch einen erhöhten Abbau der Thrombozyten in der Milz und nach Exstirpation der Milz, in den Lymphdrüsen, dem Knochenmark und in der Leber. Bemerkenswert ist, laut Kaznelson, dass Nebenmilzen nicht die Ursache eines erhöhten Thrombozytenabbaus nach Splenektomie wären, weil bei pathologischen Untersuchungen in Tierversuchen keine Thrombozytenreste in den Nebenmilzen gefunden werden konnten [74].

Kaznelson konnte jedoch nur zu dieser Schlussfolgerungen kommen, weil Anton Van Leeuwenhoek (1632-1723) durch die bahnbrechende Erfindung und Entdeckung des Mikroskops die Voraussetzungen geschaffen hatte. Er beschrieb 1708 schon kleine Zellen und mikroskopische Aspekte der Milz. Malpighi, sein Zeitgenosse und „Vater der biologischen Mikroskopie“ gilt als Entdecker der Blutkörperchen [87], was jedoch umstritten ist, weil Malpighi diese angeblich als Fettkörperchen interpretierte und Van Leeuwenhoek dagegen den Blutkörperchen die richtige Funktion zuschrieb [82]. Malpighi war dennoch von sehr großer Bedeutung bei der histologischen Untersuchung der menschlichen Organe, er studierte fast jedes Organ des Menschen unter dem Mikroskop [82]. Er führte zudem auch Splenektomien bei Hunden durch [87]. 1820 verbesserte der Vater des berühmten Joseph Lister, er hieß ebenfalls Joseph Lister, die Mikroskope, so dass nun Thrombozyten sichtbar gemacht werden konnten. 1842 entdeckten der Franzose Alfred Donné und fast gleichzeitig seine deutschen Zeitgenossen Franz Simon und Gustav Zimmerman kleine farblose Körperchen im Blut (Thrombozyten?). Sie konnten ihre Entdeckung aber nicht richtig deuten. Giulio Bizzozero aus Turin, auch bekannt als „der Vater der Blutplättchen“, beschrieb 1883 die Existenz, Struktur und fundamentale Rolle der Plättchen, wobei er zur Schlussfolgerung kam, dass sie direkten Einfluss auf die Koagulation und die Thrombose haben [15]. Mit dieser Information entdeckten der Deutsche E. Krauss 1885 und der Belgier J. Denys 1887 den Zusammenhang zwischen der Purpura und der Thrombopenie [15,74]. Sie entdeckten, dass die Thrombozyten auf dem Höhepunkt der Purpura am niedrigsten waren, und dass ihre Anzahl stieg, wenn die Blutungen und Anzahl der Purpura abnahmen. Kurz danach (1895) konnte Hayem dies durch genauere Messungen der Thrombozytenwerte bestätigen [69].

Derselbe Hayem, Le Sourd und Pagniez belegten 1906 mit Experimenten die wichtige Funktion der Thrombozyten in der Blutstillung [74]. Im selben Jahr beschrieb J.H. Wright erstmals die Herkunft der Thrombozyten aus den Megakaryozyten [15], später (1912) konnte Ogata dies bestätigen [74]. Carbonne (1889), Aschoff (1892) und Foa (1906) wiesen in der Milz massenhaft Zellfragmente und Bestandteile nach, die identisch mit Thrombozyten waren [74]. Hierdurch entstanden am Anfang des 20. Jahrhunderts zwei Theorien über der Ursache der thrombozytopenische Purpura. E. Frank aus Breslau (1915) verteidigte die Hypothese, dass weniger Thrombozyten produziert wurden [46]. G. Minot aus Boston (1916) und P. Kaznelson (1916) aus Prag verteidigten die richtige Hypothese, dass es einen vermehrten Abbau der Thrombozyten in der Milz gäbe [15]. Kaznelson bewies letztendlich mit seiner splenektomierten Patientin, dass seine Hypothese die richtige war. Er stützte sich dabei auch auf Tierstudien von Azzurini und Massart, die bei splenektomierten Tieren nach fünf Stunden eine Erythrozytensteigerung messen konnte [74]. Die Splenektomie war für lange Zeit die Therapie der Wahl [15,69]. Neben der Splenektomie gab es Therapien wie z.B. die Verabreichung von Schlangengift, radioaktive Bestrahlung der Milz und Bestrahlung der Milz mit Quecksilberlampen [15,74].

Marino war der Erste, der bereits 1905 einen Immunmechanismus als Ursache der ITP postulierte. 1914 induzierte Leddingham experimentelle Purpura bei Tierversuchen durch die Verabreichung von antithrombozytären Antisera. Der eigentliche Durchbruch gelang jedoch erst 1951 als Harrington nachwies, dass eine Plasmatransfusion von ITP-Patienten bei Probanden eine transiente ITP induzierte. Harrington kam auf die Idee, nachdem er gesehen hatte, dass ein Säugling einer Mutter mit ITP Purpura bekam, die spontan nach 3 Wochen wieder verschwanden [63]. Im selben Jahr schrieben Evans und Kollegen dieses Phänomen der passiven Übertragung der Krankheit durch antithrombozyten Antikörpern zu [42]. Ebenfalls 1951 kam Kortison erstmals gegen die ITP zum Einsatz [141]. Die Immunkomponente der ITP war jetzt erstmals richtig beleuchtet worden und die pathophysiologischen Grundlagen konnten weiter erarbeitet und ausgebaut werden. Schulman und Kollegen (Boston, 1965) entdeckten dass der ursächliche Faktor im Plasma der ITP Patienten assoziiert war mit der 7S IgG Fraktion und dass dieser Faktor sowohl an autologen als an homologen Thrombozyten bindet. Die Messung des Thrombozyten-assoziierten IgG durch Dixon und Kollegen 1975, unterstützte weiter die Idee der immunpathologischen Komponente der ITP [39]. Van Leeuwen und Kollegen (1982) lieferten den ersten Beweis für Autoantikörper bei der chronischen ITP [128]. Ab 1980 konnte sich jetzt eine neue Therapie

entwickeln, die Verabreichung von intravenösen IgG Konzentraten und später anti-D Immunoglobuline [15,69].

1.4 Pathophysiologische Grundlagen der ITP

Van Leeuwen und Kollegen (1982) erkannten nicht nur, dass es bei der chronischen ITP Autoantikörper gab, sondern auch um welche Antigene es sich handelte und wogegen die Autoantikörper bei der ITP gebildet wurden. Sie benutzten neben normalen Thrombozyten, Glanzmann-Thrombozyten, woran die ITP Antikörper nicht binden konnten. Die Glanzmann-Thrombozyten sind defizient, sie besitzen nicht den Glycoprotein IIb/IIIa Komplex, der als Antigen für die ITP Autoantikörper diente. Seitdem wurden weitere Autoantikörper entdeckt, unter anderem gegen Glycoprotein Ib/IX, Ia/IIa, IV und V. Häufig werden bei einem Patienten gleichzeitig Autoantikörper gegen mehrere Antigene gefunden. Überdies gibt es auch verschiedene Antikörper-Typen bei den ITP Patienten. So wurden bereits 1985 durch Cines et al. bei einigen ITP-Patienten Autoantikörper der IgG-Klasse und bei anderen ITP-Patienten Autoantikörper der IgM-Klasse gefunden [28]. Neben unterschiedlichen Klassen sind auch unterschiedliche Subklassen von IgG-Antikörpern bekannt, die in Tierstudien einen unterschiedlichen Einfluss auf die Kinetik der Thrombozyten haben [30].

Antigen präsentierende Zellen (Makrophagen und Dendritische Zellen) verursachen nicht nur eine Destruktion der Thrombozyten, sondern verstärken zudem die erste Immunreaktion, indem sie neue Antigene auf den Thrombozyten erkennen, woran neue Antikörper binden können. Ob die initiale Immunreaktion dieser Antigen präsentierende Zellen durch Autoantikörper oder durch einen anderen Mechanismus verursacht wird, ist bislang noch unbekannt [27,89].

Die Milz ist das wichtigste Organ im Thrombozytenkreislauf, weil sie den intravaskulären Raum (und so auch die intravaskulären Thrombozyten) überwacht. In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass die Milz hauptsächlich dafür verantwortlich ist, dass die Immunantwort gegen intravaskuläre Antigene initiiert wird. Allerdings darf das Knochenmark nicht unterschätzt werden, denn hier stimulieren intramedulläre Thrombozyten oder Megakaryozyten das Immunsystem. Das Knochenmark spielt dagegen erst in der späteren Immunantwort gegen Antigene eine wichtige Rolle [9]. In Übereinstimmung mit den obengenannten Tierstudien ist bei chronischen ITP Patienten die Milz der wichtigste Ort, in dem Antikörper produziert werden. Studien konnten belegen, dass Milzzellen von ITP

Patienten in Kulturen IgG produzierten, die sowohl an autologe, als an homologe Thrombozyten binden konnten [90]. Daneben wurde festgestellt, dass diese IgG auch an Megakaryozyten (im Knochenmark) binden. Dies legt nahe, dass neben der Destruktion von Thrombozyten, bei einigen Patienten auch die Thrombozytenbildung und -produktion beeinträchtigt ist, wie Frank (Breslau, 1915) dies schon behauptet hatte [46]. Heyns et al. scheinen diese Hypothese zu bestätigen [64]. Bei splenektomierten Patienten gab es glücklicherweise immer noch eine ausreichende Antikörperproduktion, jedoch leider auch gegen die Thrombozyten. Wahrscheinlich ist nach einer Splenektomie das Knochenmark die wichtigste Antikörperproduktionsstelle, in vitro Studien konnten belegen, dass Knochenmarkzellen von ITP Patienten ebenfalls IgG gegen Thrombozyten produzieren [89,91].

Bei den meisten ITP Patienten ist die Phagozytose die wichtigste Ursache des Thrombozytenabbaus. Bei der Phagozytose bindet der Antikörperteil der Antikörper-Antigen Komplexe mittels des Fc-Fragments der schweren Kette (H-Kette) an die Fc-Rezeptoren der phagozytierenden Zellen. Medikamentöse Inhibition dieses Fc-Mechanismus (z.B. mittels anti-Fc-Antikörper) konnten bei ITP Patienten den Verlauf und die Schwere der Krankheit lindern. Neben der Phagozytose spielt die Komplement-induzierte Lyse eine Rolle bei der Destruktion von Thrombozyten die durch Autoantikörper besetzt sind, da auf den Membranen der Thrombozyten von ITP Patienten C3, C4 und C9 gefunden wurden [89,112]. Auch in vitro Studien zeigten eine Aktivierung des Komplementsystems nach Inkubation von Thrombozyten mit Autoantikörper eines ITP Patienten [77,127].

Die Thrombozytendestruktion findet hauptsächlich durch Makrophagen im retikuloendotheliales System (RES) der Milz statt. Das RES (Aschoff, 1924) oder mononukleären Phagozyten System (Van Furth, 1972) [17,112] ist ein Filtersystem, bestehend aus Sinusoiden und Kapillaren, bestückt mit Makrophagen und ist verantwortlich für den Abbau der Erythrozyten. Zum RES gehören die Leber, die Milz, das Knochenmark und die Lunge [17]. Auch die Thrombozyten werden dort abgebaut (nach 5-11 Tagen Zirkulation) [106]. Zu jeder Zeit befindet sich etwa ein Drittel der Thrombozytenmasse in der Milz. Signifikant weniger Thrombozyten (ein Fünftel) befinden sich jedoch bei ITP Patienten mit hepatosplenischen oder hepatischen Abbau in der Milz [64]. In der Milz werden, wie oben beschrieben, die Autoantikörper produziert, wodurch die intrasplenischen Thrombozyten einer hohen lokalen Autoantikörperkonzentration ausgesetzt werden. Diese Antikörper-sensibilisierten Thrombozyten zirkulieren langsam durch die Milz, die sehr reich an phagozytierenden Zellen ist [89]. Des Weiteren kann auch die Leber eine entscheidende Rolle

bei der Vernichtung der Thrombozyten spielen. Die Leber ist ein effizienteres Phagozytose-Organ als die Milz. Sie hat jedoch keinen Pool von Thrombozyten, sie produziert keine Antikörper und hat eine schnellere Zirkulation. Es wird deshalb angenommen, dass die Leber bei einer schweren ITP eine bedeutende Rolle spielt, indem dort antikörperbeladene Thrombozyten im RES phagozytiert werden [64]. Das Knochenmark kann ebenfalls Thrombozyten abbauen, da es lokal Antikörper produziert und ebenfalls ein RES besitzt [89]. Diese Hypothesen von McMillan werden durch Thrombozytenkinetik-Studien belegt, die vor allem in den achtziger Jahren erschienen [65,101].

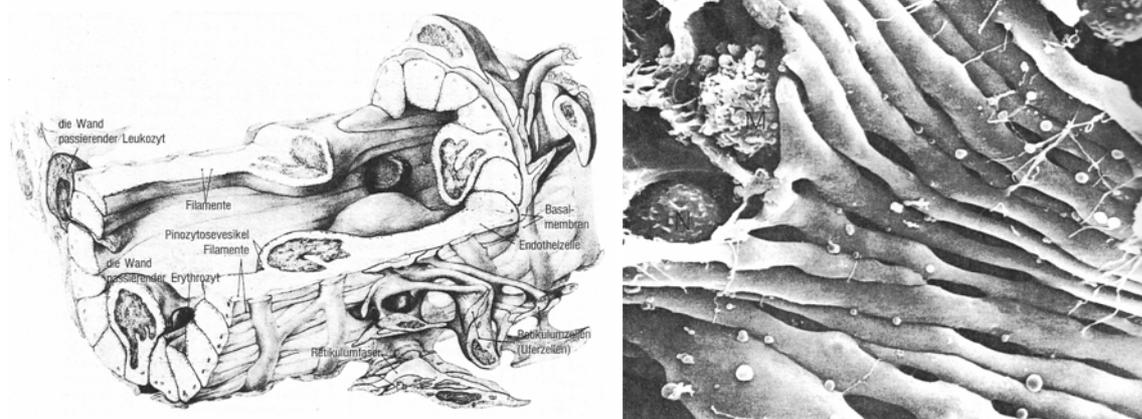


Abb. 1 a) Eine schematische Darstellung der längs verlaufenden Endothelzellen, die die Sinusoide bilden (Aus: Histology: a text and atlas (1985). Ross M.H., Reith E.J., Romrell L.J. (Editors). Seite 326, Abb. 13.15). **b)** In der elektronenmikroskopischen Aufnahme sind die spulförmige Lucken zwischen den Endothelzellen deutlich zu erkennen. (Aus: Chen L.-T. and Weiss L. (1972). "Electron Microscopy of the Red Pulp of the Human Spleen." American Journal of Anatomy 134: 425-428)

Ebenfalls in den achtziger Jahren erschienen einige elektronenmikroskopische Studien, die pathologische Veränderungen in der Mikrozirkulation andeuten. Die längs verlaufenden Endothelzellen, welche die Sinusse auskleiden, sind normalerweise an ihren äußeren Enden, mit dazwischen spulförmigen Lücken, miteinander verbunden (Abb. 1). Bei der ITP sind diese Lücken verschlossen. Die Endothelzellen haben außerdem einen vermehrt drahtförmigen Aspekt [50]. Die Arteriolen und Kapillaren der folliculären Zonen und der marginalen Zonen sind proliferiert. Daneben findet man auch deutlich weniger vaskuläre Sinusoide bei einer ITP, so dass der Blutfluss vermindert ist und die Blutplättchen vermehrt abgebaut werden könnten [115].

Aus all diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, dass die Milz das zentrale Organ der Pathophysiologie bei ITP Patienten ist, und dass eine medikamentöse oder chirurgische Splenektomie dadurch einen therapeutischen Effekt hat. Die Splenektomie entfernt den Hauptproduzenten der Antikörper und den wichtigsten Ort der Thrombozytenabbau [112]. Jedoch reagieren einige ITP Patienten nicht adäquat auf die Splenektomie (refraktäre chronische ITP), bei denen erstens andere Immunmechanismen überwiegen (Lyse mittels Komplementsystem [77,127]), zweitens andere Organe als Produzent der Antikörper wichtiger sind (Knochenmark) oder drittens andere Organe als Abbaustelle der sensibilisierten Thrombozyten bedeutender sind (Leber, Knochenmark, Lunge?). Auch kann die potentielle Verminderung der Thrombozytenproduktion durch Inhibition oder Abbau der Megakaryozyten bei einigen ITP Patienten eine Erklärung für eine therapie-refraktäre ITP [10,23,64,123] sein. Diese Phänomene könnten eine Erklärung für Rezidive nach primär erfolgreiche Behandlung der ITP durch Splenektomie sein, wenn andere Organe (zusammen) teilweise die Funktionen der Milz übernehmen oder gar eine ebenso wichtige oder wichtigere Rolle als die Milz bei bestimmten Formen der ITP spielen [30,64].

1.5 Geschichte der Splenektomie

Wie bereits erwähnt führte Professor Schloffer 1916 auf Anraten von Kaznelson an der deutschen chirurgischen Klinik in Prag die erste Splenektomie zur Therapie einer ITP durch [74]. Es war nicht die erste Splenektomie die in der Geschichte stattfand. Der Alt-Römische Schriftsteller Plinius beschrieb die Milz als ein Organ, das das Laufen behindert. Ob tatsächlich Splenektomien für diese Indikation bei Sklaven durchgeführt wurden, ist jedoch nicht bekannt. 1922 wurde von Macht und Finesliver an der Johns Hopkins University ein Experiment durchgeführt, in dem splenektomierte und nicht-splenektomierte Ratten bei einem Wettlauf gegeneinander antreten mussten. Hier waren die splenektomierten Ratten den nicht operierten Ratten überlegen [94]. Die erste Splenektomie in der westlichen Welt wurde 1549 von Leonardo Fioravanti beschrieben und wurde von Andriano Zaccarello wegen eines Hypersplenismus durchgeführt. Die Operation war erfolgreich und die Patientin konnte nach 24 Tage bereits wieder zum Gottesdienst gehen [45]. Ob es sich hier wirklich um eine Splenektomie oder vielleicht um eine Drainage einer Zyste der Milz handelte ist unklar. In der Geschichte sind mehrere Fallbeschreibungen einer Splenektomie späteren Datums erschienen, wobei die Indikation zur Splenektomie stets ein Trauma gewesen ist, z.B. die in 1816 von

O'Brien durchgeführte erste amerikanische Splenektomie [98]. 1826 führte Karl Quittenbaum eine Operation durch, die allgemein als erste elektive Splenektomie anerkannt wird. Diese Splenektomie wegen eines Hypersplenismus war jedoch nicht erfolgreich, und eine postmortem durchgeführte pathologische Untersuchung wies nach, dass das Pankreas teilweise ligiert war. Spencer Wells berichtete 1855 über diesen Fall und über eine weitere Splenektomie, ausgeführt durch Kuchler wegen eines Hypersplenismus, jedoch verstarb dieser Patient ebenfalls. 1864 führte Wells selbst eine Splenektomie aufgrund eines Hypersplenismus durch, seine Patientin erlag den Folgen der Operation. Wells erwog jetzt in Gegensatz zu den vorigen Fallbeschreibungen eine ganz andere, aber interessante Diskussion: einerseits erklärte er, dass nur der kurz bevorstehende Tod eine Indikation zur Splenektomie darstellen sollte. Andererseits, und das ist von wichtiger Bedeutung für die Geschichte der Splenektomie, sollte nach seiner Meinung eine Splenektomie bei pathologischen Zuständen, bei denen die Milz mit in die Physiologie einbezogen ist, indiziert sein [136]. In seiner Zeit wurde die Milz ursächlich für die Beschwerden der Leukämie-Patienten verantwortlich gemacht, gefolgt von den Lymphknoten. Die Beteiligung der Milz stehe jedoch, laut Virchow, im Vordergrund [132]. Wells beschrieb in seiner Diskussion, dass Leukämien mit einer Splenektomie behandelt werden könnten, weil die Milz am meisten zur Leukämie beitrage. Er argumentierte, dass die große Anzahl der Leukozyten bei Leukämie durch eine Überproduktion in der Milz verursacht werde, so dass die Wegnahme der Milz logischerweise diese Patienten retten könne. Eine Diskussion, die zwar falsch, aber dennoch sehr wichtig in der Geschichte der Medizin war, weil dies kennzeichnend für die aufkommende Struktur-Funktion-Zusammenhang Idee und das (chirurgische-) therapeutische Denken gewesen ist [87]. So setzte sich Mitte des 19. Jahrhunderts eine Idee durch, dass nicht die technische Realisierbarkeit, sondern die Forschung und ihre physiologische Befunde am wichtigsten waren. So nannte Bryant, der 1866 die erste Splenektomie bei einem Leukämie-Patienten durchführte, diese Behandlung physiologisch falsch („*physiologically unsound*“), nachdem zwei seiner Patienten postoperativ verstarben [21]. Trotzdem wurden bis ins 20. Jahrhundert Splenektomien aufgrund von Leukämien durchgeführt, wobei jedoch die meisten Patienten verstarben (Mortalitätsrate von 87,7% in einer Studie von Johnston 1908) [70]. Mayo präsentierte 1928 eine Studie, in der er bessere Resultate durch eine Splenektomie in Kombination mit einer Bestrahlung vorstellte [85]. Die Bestrahlung als Einzeltherapie wurde kurz danach die Therapie der Wahl für die Leukämie. Der Beitrag der Splenektomie zur Behandlung der Leukämie war so minimal, dass sie heutzutage fast nicht mehr in der Geschichte zur Behandlung der Leukämie erwähnt wird [87].

Im Licht dieser letztendlich dramatischen Geschichte ist es desto bemerkenswerter, dass die Splenektomie bei einer ITP durchgeführt wurde und einen positiven Effekt hatte. Kaznelsons Publikation wird bis heute als einer der besten und bemerkenswertesten Veröffentlichungen anerkannt, als ein Vorbild von pathophysiologischen Argumentationen bei (chirurgischen) medizinischen Problemen.

1.6 Anatomische Grundlagen der Splenektomie

Die Milz ist ein lymphoides Organ von circa 100-170g, das auch eine vielseitige wichtige Filterfunktion von fremden, abnormalen und älteren Zellen (rote Pulpa) hat. Die Aussenseite der Milz besteht aus der fibrösen Milzkapsel mit Ausläufern nach Innen, den sogenannten Milzbalken oder Milztrabekel (*Trabeculae splenicae*), die sich bis zum Hilus (*Hilum lienale*) erstrecken, und die Milz somit in drei bis fünf Segmente mit eigener Gefäßversorgung teilt. Zwischen den Trabekeln liegt die Milzpulpa, wovon die rote Milzpulpa (*Pulpa rubra*) den größten Teil ausmacht. In der roten Milzpulpa liegen die Milzknötchen/Milzfollikel, welche die weiße Pulpa bilden (*Pulpa alba*). Die Follikel bestehen aus T-Zell und B-Zell Zonen. Die Hauptaufgabe der roten Pulpa ist die Filterfunktion mit Hilfe ihres mononukleäres Phagozyten - Systems (reticuloendoplasmatisches System). So wird die Hälfte der funktionsuntüchtigen Erythrozyten in der Milz abgebaut (die andere Hälfte wird in anderen Komponenten des mononukleären Phagozyten Systems wie der Leber und Knochenmark abgebaut). Granulozyten werden nur zu einem kleinen Teil in der Milz gespeichert und ebenfalls dort phagozytiert. Von allen Thrombozyten befindet sich ein Drittel in der Milz, der Abbau der Thrombozyten durch Makrophagen findet hauptsächlich hier statt [17,88].

Die Thrombozyten gelangen in die Milz durch folgende Arterien: *A. lienalis*, Balkenarterien, Zentralarterien, Hülsenkapillaren, Milzsinus, Pulpavenen, Balkenvenen und gelangen anschließend wieder in die *V. lienalis*. Die Milz ist an das lymphatische System angeschlossen, jedoch nur mit efferenten Verbindungen [17] (Abb. 2).

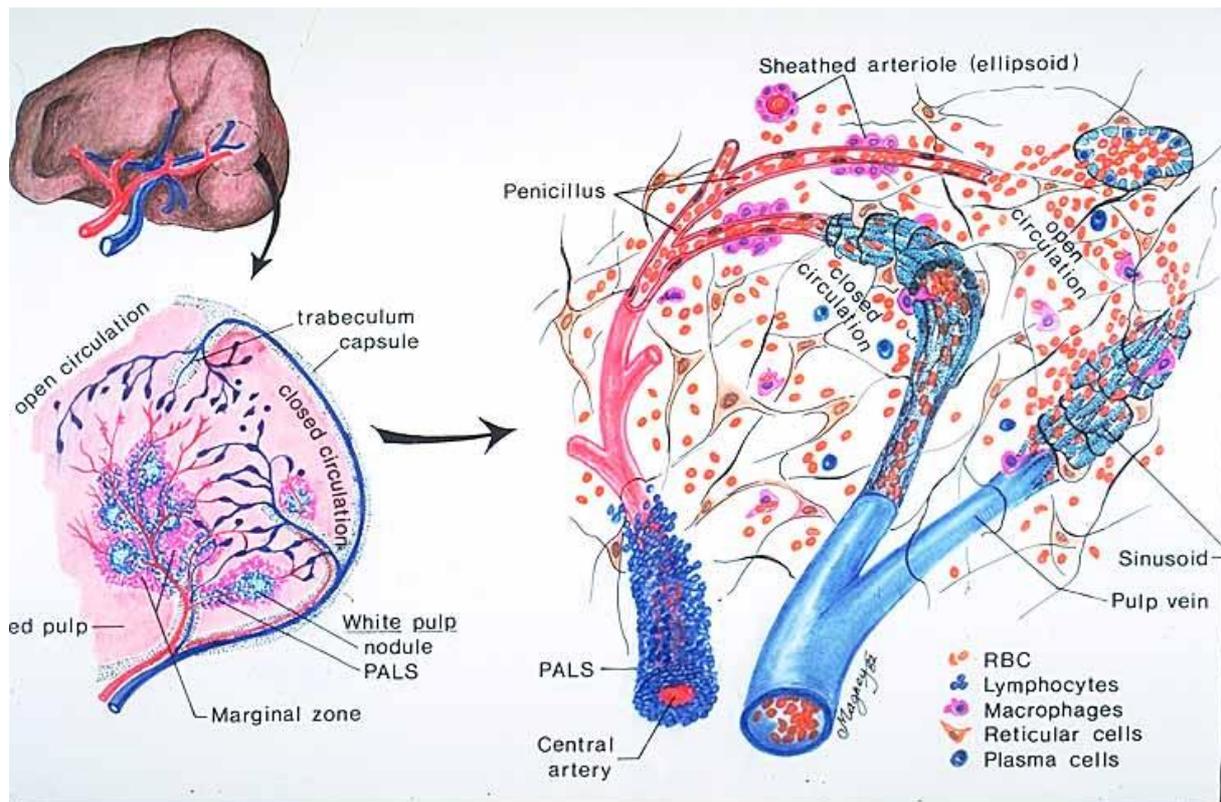


Abb 2. Schematische Darstellung der Anatomie und Histologie der Milz. (Aus: Erlandsen S.L., Magney J.E. (1992). Color Atlas of Histology).

Die Milz liegt im linken Hypochondrium, unmittelbar unter dem Zwerchfell in Höhe der 9.-11. Rippe. Sie hat zwei Flächen: *Facies diaphragmatica* (konvexe Aussenfläche), *Facies visceralis* (medial nach innen), die unterteilt wird in: *Facies renalis, gastrica, colica, pancreatica* und Milzhilus, in dem die Arterien, Venen und Nerven in die Milz eintreten. Es gibt zwei Pole, den vorderen unteren Milzpol und den hinteren oberen Milzpol.

Die Milz hat zudem verschiedene Ligamente zu den Nachbarorganen, die sie in ihrer Lage beweglich fixieren. Es gibt hierbei folgende Ligamente: *Ligamentum splenocolicum, splenorenale, phrenicolicum* und *gastrosplenicum*. Im *Ligamentum splenocolicum* laufen verschiedene Gefäße, die bei einer Operation zu Blutungen führen können. Wichtig ist das gastrosplenische Ligament mit seinen größeren *Aa. gastricae breves*.

1.7 Evolution der Operationstechnik bei laparoskopischer Splenektomie

Operationstechniken unterliegen einer kontinuierlichen Entwicklung und variieren in der Lagerung des Patienten und den Zugangswege zum Situs. Zudem gibt es Neuentwicklungen im Bereich des Operationsmaterials. Dies ist auch bei der laparoskopischen Splenektomie der Fall. Die Laparoskopie ist bereits lange bekannt, jedoch konnte sie sich erst richtig seit Beginn der neunziger Jahren durchsetzen. Vor über 100 Jahre wurde die laparoskopische Technik erstmals von Kelling (1901) beschrieben. Zuvor war zwar die diagnostische Inspektion diverser Körperhöhlen bekannt, es dauerte jedoch bis zum Ende der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts bis der Aufschwung der Laparoskopie in der allgemeinen Chirurgie begann, nach teils schwerer Pionierarbeit von zuerst Semm (Materialentwicklung und laparoskopische Appendektomie 1983) und danach Muhe (laparoskopische Cholecystektomie, 1985) in Deutschland, Perissat (laparoskopische Cholecystektomie, 1987) und Dubois (Cholecystektomie, 1987) in Frankreich [66,121]. Delaitre und Magnien haben 1991 die erste laparoskopische Splenektomie durchgeführt [37], manche Autoren nennen auch Carroll als Erstoperateur einer laparoskopischen Splenektomie [22]. Seit 1991 unterliegt die Technik der Laparoskopie und laparoskopische Splenektomie kontinuierlichen Veränderungen und Erneuerungen.

- Lagerung des Patienten

Die erste Splenektomien wurden in Steinschnittlage vorgenommen (Abb. 3). 1995 führten Delaitre et al. eine neue Lagerungstechnik ein, indem sie die Patienten in einer Rechtsseitenlagerung lagerten, um somit einen besseren Zugangsweg zur Milz zu bekommen (Abb. 4). Diese Technik nannte man die „*Technique de suspension splénique*“, auch bekannt als „*The hanging spleen technique*“. Die Visualisierung und Darstellung der Milz war mit dieser Technik verbessert, wodurch auch adipöse Patienten und größere Milzen operiert werden konnten [35].

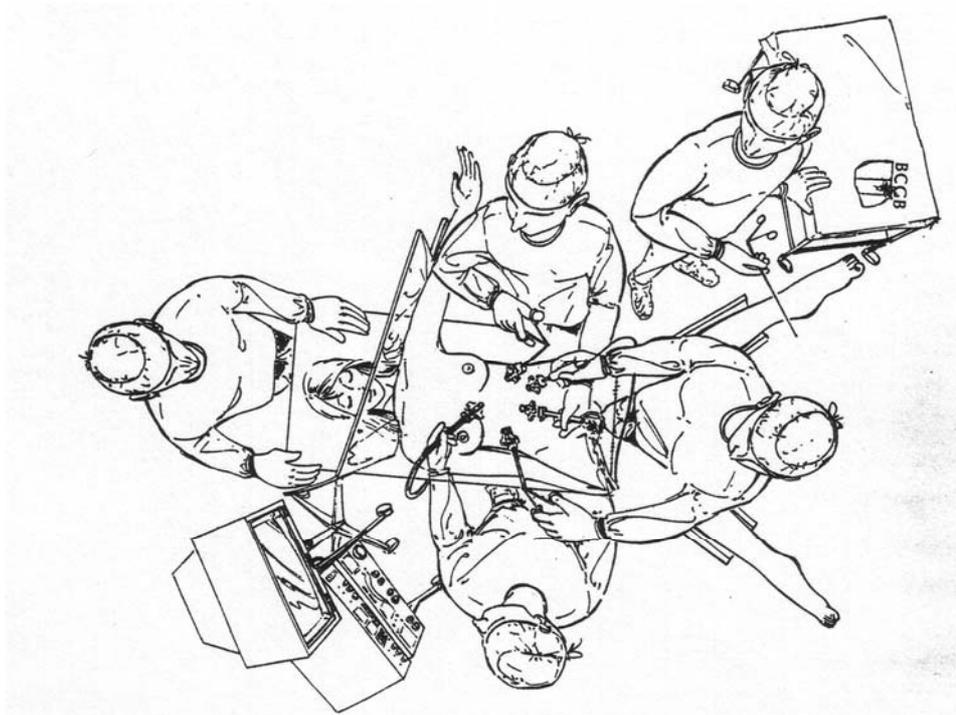


Abb. 3. Lagerung in Steinschnittlage. (Aus: Cadiere G.B., Verroken R., et al. (1994). "Operative Strategy in Laparoscopic Splenectomy." *Journal of the American College of Surgeons* **179**: 669, Fig. 1.)

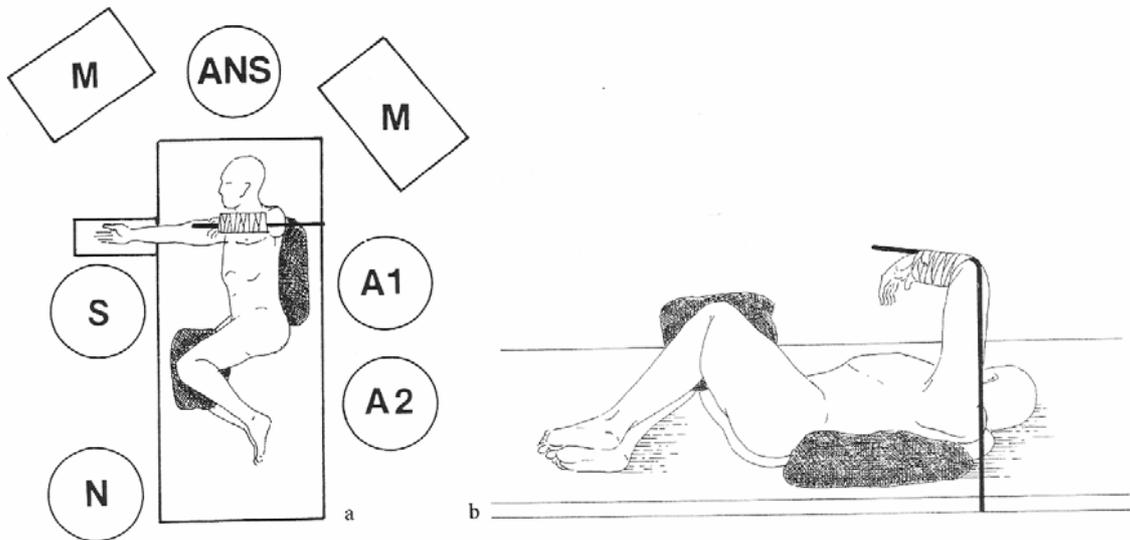


Abb. 4. Lagerung in Rechtsseitenlage (Aus: Operative strategies in laparoscopic surgery (1995). Phillips E.H., Rosenthal R.L. (Editors). Seite 169, Abb. 1a.,b.)

- Operationsmaterial

Eine technische Herausforderung und Schwierigkeit bei der laparoskopische Splenektomie ist die Abklemmung und Abtrennung der Gefäße. Eine deutliche Vereinfachung war die Einführung der Endo-GIAs (Auto-Suture, Tyco Healthcare, Neustadt; Deutschland), wodurch mit nur einem instrumentellen Gerät auf einen „Schlag“ die Gefäße am Hilus abgeklemmt und durchtrennt werden konnten [93]. In unsere Patientenpopulation wurde der Endo-GIA (Auto-Suture, Tyco Healthcare, Neustadt; Deutschland) nicht standardisiert verwendet, sondern speziell bei schwierigeren Verhältnissen, wie z.B. Verwachsungen oder schwer zu stillenden Blutungen.

1.8 Komplikationen der Splenektomie

Bei der Splenektomie gibt es, wie bei jeder Operation, die Möglichkeit des Auftretens von Komplikationen. Es kann zu Blutungen während und nach der Operation kommen, mit eventuell subphrenischen Hämatomen und ggf. sekundären Infektionen. Die frischen Wunden können sich entzünden, mit der Folge eines oberflächlichen Wundinfektes oder einer sekundären Peritonitis. Es können sich später Narbenhernien ausbilden, die einer erneuten operativen Intervention bedürfen. Zudem können direkt postoperativ Pleuraergüsse oder Pericardergüsse entstehen, des Weiteren können sich reflektorisch Atelektasen in der Lunge bilden. Das Auftreten einer Pankreatitis wurde ebenfalls in der Literatur beschrieben [36].

Durch die fehlende Immunabwehrfunktion der Milz kann es, nach einer Entfernung der Milz, bei einigen Patienten zu dem gefürchteten OPSI-Syndrom (*Overwhelming Post Splenectomy Infection*) kommen. Die Splenektomie führt zu einem verminderten Abbau von Antigenen, einer schwächeren Immunantwort gegen neue Antigene (vor allem Polysaccharide), verminderte Phagozytose von opsonierten und nicht-opsonierten Bakterien. Es kommt zu verminderten Blutspiegeln von Tuftsin und Properdin [34,81], die beide eine Rolle spielen in im Immunsystem. Das OPSI wurde erstmals 1929 von O'Donnell beschrieben [99]. Singer publizierte 1973 ein Übersichtsartikel von über 2795 Patienten, die wegen neun verschiedener Indikationen splenektomiert worden waren. Pro Indikation war die Inzidenz von OPSI unterschiedlich: für die kongenitale Spherozytose betrug die Inzidenz für eine Sepsis 30% und die Mortalität 19%, für die traumatische Milzruptur waren dies 1,45%

und 0,58%. In einer normalen Population beträgt die Mortalität durch Sepsis 0,01% [88]. Eine weitere Publikation über das OPSI berichtet von einer jährlichen Inzidenz von 0,23-0,42% mit einem Lebenszeit Risiko von 5%. Weitere, teilweise dramatische Fallbeschreibungen können diese Verläufe belegen [16,34,100]. Das OPSI ist eine reale und schon seit langem bekannte Gefahr mit einer Mortalitätsrate zwischen 38-69% [120]. Trotzdem werden die meisten Patienten nicht über dieses Risiko aufgeklärt und viele werden nicht ausreichend davor geschützt [16]. In Deutschland wurden Richtlinien erstellt, die teilweise auf Studien basieren und das OPSI – Risiko minimieren sollen [3,34,55]:

- Impfung:
 - Gegen Pneumokokken: mittels einer 23-valenten Pneumokokken Polysaccharide Impfung (mit einen Boost alle 3-5 Jahre oder alle 10 Jahre) oder mittels 7-valenter pneumokokken proteinconjugat Impfung (ohne Boost). Die Wirksamkeit dieser Impfung wurde in Studien bewiesen (STIKO* Empfehlung).
 - Gegen *H. influenza* Typ b: es ist nicht belegt, ob die Infektions-Inzidenz höher ist nach Splenektomie, trotzdem wird eine einzige *H. influenza* Typ b proteinconjugat Impfung empfohlen (STIKO* Empfehlung).
 - Gegen Influenza, jährlich
- Prophylaktische Antibiotika:
 - Wegen der erhöhten Resistenz, dem Risiko schlechter Compliance und schlechter Beweislage wird eine lebenslange prophylaktische Antibiotikagabe im Prinzip nicht empfohlen.
 - Antibiotikagabe vor invasiven diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen
 - Sofortige Antibiotikagabe nach Tierbissen (wegen *C. canimorsus*).
- Stand-By-Antibiotika:
 - Ein fünf Tage Vorrat an Antibiotika (wie z.B. co-amoxiclav 625 mg/8 Std) wird empfohlen.
- Das Minimieren von Infektionsrisiken auf Reisen (Meiden von Tropenaufenthalten wegen u.A. Malaria)
- Das Meiden von Tier- und Insektenkontakten (u.a. wegen Zecken (wegen *Babesiosis*) und *C. canimorsus* [100])

* STIKO= Ständigen Impfkommission

- Information über OPSI und eventuell Empfehlung eine Informationskarte zu tragen (wie z.B. Diabetiker oder Epileptiker)

In der internationalen Literatur werden außerdem auch folgende Impfungen empfohlen [3,34]:

- Gegen Meningokokken: es ist jedoch nicht belegt, ob die Inzidenz höher ist nach Splenektomie, trotzdem wird eine proteinconjugat Impfung empfohlen (Nord Amerika und England). Es wird eine Impfung empfohlen mit Kontrolle des Antikörper-Titers, oder routinemäßig zwei Impfungen, ohne Kontrolle [11].

Neben dem OPSI Syndrom gibt es noch weitere mögliche Komplikationen nach Splenektomie die in der Literatur beschrieben werden. Eine Hypothese ist das erhöhte Risiko auf kardiovaskuläre Erkrankungen [97], verursacht durch eine erhöhte Viskosität des Blutes nach Splenektomie [109]. Laut einer anderen Hypothese soll es eine Verminderung der systemischen Immunität gegen solide Tumoren geben [97].

2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK

2.1 Studiendesign

Diese vorliegende Studie ist eine „*case-control*“ Studie. Es ist eine retrospektive Nachsorge-Untersuchung von Patienten die laparoskopisch wegen Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura splenektomiert worden sind. Es wurde eine Kontrollgruppe gebildet die wegen derselben Indikation, mittels Laparotomie splenektomiert worden sind.

Für beide Patientengruppen wurde in den EDV-Daten von 01.01.1991 bis 31.12.2002 der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhaderns, Klinikum der LMU, München und in den Krankenakten derselben Klinik recherchiert. Die pathologischen Befunde (Milzgröße, Milzgewicht und histopathologischer Befund) der Patienten kommen aus dem Institut für Pathologie, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. U. Löhrs.

2.2 Patienten

2.2.1 *Laparoskopische Splenektomie*

Zwischen 10.05.1994 und 24.04.2002 wurden 51 Patienten (29 Frauen (56,9%) und 22 Männer (43,1%)) mit Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura (ITP) mittels einer laparoskopischen Splenektomie (LS) behandelt. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation war $45,5 \pm 17,5$ Jahre (Range 17-69 Jahre).

Die Indikationen zur Splenektomie dieser Patienten waren Ineffektivität der Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder der Bedarf an hohen Dosen der Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum, um zu gewährleisten, dass die Thrombozyten über 30 G/L lagen.

Fast alle Patienten in dieser Studie bekamen präoperativ Kortikosteroide als Langzeittherapie (n=45) oder als Stoßtherapie, um den Thrombozytenwert präoperativ zu steigern (n=11), zur Vorbeugung einer Blutungsdiathese. Zweitens wurden Immunglobuline präoperativ verabreicht, zum einen an Patienten, die nicht mehr auf die Kortisontherapie ansprachen, die sogenannten „nonresponder“ (n=18) oder zum anderen an Patienten, bei

denen das Kortison abgesetzt wurde aufgrund von Nebenwirkungen (n=1) oder wegen einer Komorbidität (n=1). Bei 75% der Patienten lag der Thrombozytenwert über 50 G/L und bei 97,8% über 30 G/L. 40 Patienten erhielten eine Pneumokokkenimpfung (Pneumovax 23; Behring) innerhalb von zwei Wochen vor der Operation zur Vorbeugung einer Pneumokokkeninfektion nach der Splenektomie. Standardmäßig bekamen alle Patienten präoperativ eine sonographische Untersuchung des Abdomens um mögliche Nebenmilzen ausfindig zu machen.

2.2.2 Offene Splenektomie

Zwischen 10.07.1991 und 20.08.2002 wurden 18 Patienten mit der Diagnose „Idiopatische Thrombozytopenische Purpura“ (ITP) mittels einer offenen Splenektomie (OS) behandelt. Von diesen 18 Patienten mussten 3 Patienten dennoch aus der Nachfolgeuntersuchung ausgeschlossen werden, da sie neben der Splenektomie (wegen ITP), weiteren Operationen im Abdominalbereich unterzogen wurden (2 partielle Leberresektionen und 1 Hemikolektomie). Die restliche Patientenpopulation (n=15) bestand aus 9 Frauen (67,7%) und 6 Männern (33,3%). Das mittlere Alter der Patienten war zum Zeitpunkt der Operation $41,9 \pm 17,4$ Jahre (Range 15,5-81 Jahre).

Die Indikationen zur Splenektomie waren identisch für die offen durchgeführte Splenektomie und die laparoskopische Splenektomie. In dieser Population wurde ebenfalls Kortison und teilweise Immunglobuline verabreicht, um den Thrombozytenwert präoperativ zu steigern. So bekamen 8 Patienten (50%) intravenös Immunglobuline vor der Operation. 8 Patienten (50%) erhielten perioperativ eine Pneumokokkenimpfung.

2.3 Operationstechnik

- *Laparoskopische Splenektomie, Patient 1-18*

Die Lagerung der Patienten erfolgte in Steinschnittlage. Nach sterilem Abwaschen und Abdecken wurde ein Pneumoperitoneum (12 mmHg) mittels einer Veresskanüle induziert, die periumbilical platziert wurde. An dieser Stelle wurde im Anschluss der 10-mm Optiktrokar platziert. Des Weiteren wurden drei zusätzliche Trokare in das linke Hypochondrium (10-mm oder 12-mm), unter dem Xyphoid (10-mm) und weiter lateral zwei Finger unter dem linken

Rippenbogenrand (10-mm oder 12-mm) oder in der Medianlinie zwischen Umbilicus und Xyphoid (5-mm oder 10-mm), abhängig vom Operateur, plaziert. Anschließend wurde der Patient durch ein Drehen des Operationstisches um etwa 30°-40° nach rechts in eine Anti-Trendelenburg Position gebracht.

In der Regel wurde zuerst das *Ligamentum splenocolicum* und das *Ligamentum splenorenale* disseziert. Arterien und Venen in den Ligamenten wurden mit resorbierbaren Clips (Laproclip; Braun Melsungen) ligiert und durchtrennt (Abb. 5).

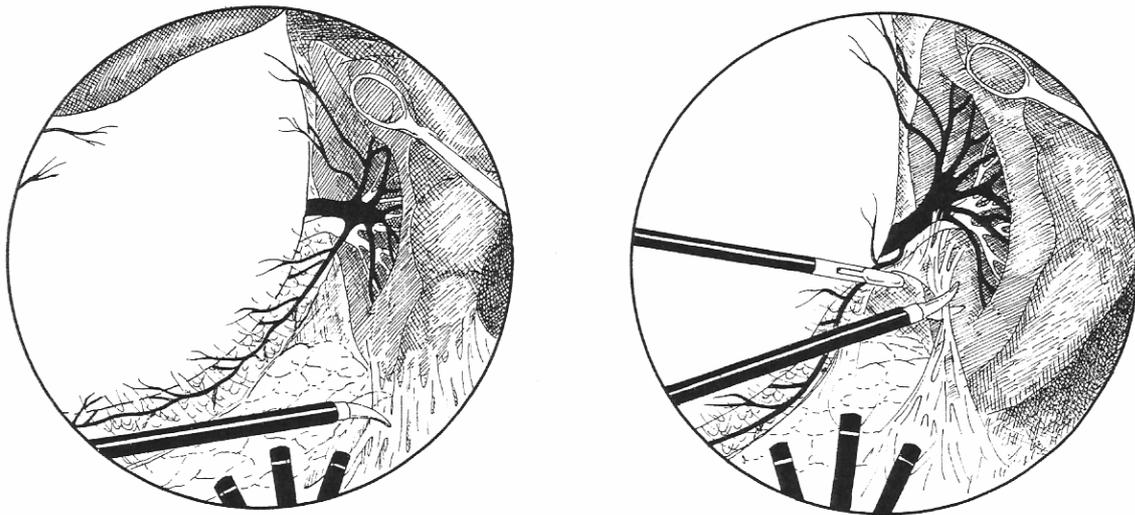


Abb. 5. a) Resektion des Lig. Splenocolicum mit scharfer Dissektion um termale Schäden am Colon zu vermeiden. b) Die Venen des distalen Pols die kommunizieren mit dem *Omentum gastrocolicum* werden durchtrennt mittels Koagulation. (Aus: Complications of Endoscopic and Laparoscopic Surgery, Prevention and Management. Ponsky J.L. (Editor). Seite 163, Abb. 17-5 und 17-6).

Es folgte eine Durchtrennung des *Ligamentum phrenicolenale* und danach ein Luxieren der Milz nach oben in Richtung des Diaphragmas (Abb. 5), sodass der Hilus der Milz gut einsehbar war und mittels des Endo-GIA-Gerät (Auto-Suture, Tyco Healthcare, Neustadt; Deutschland) abgesetzt werden konnte (Abb. 6).

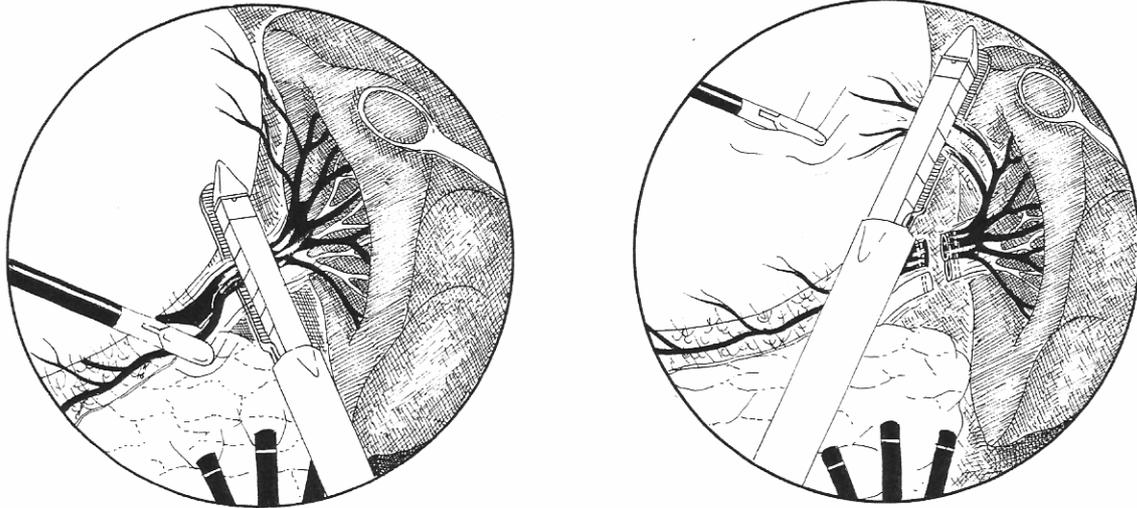


Abb. 6. Durchtrennen der Hilusgefäße mit einem Endo-GIA-Gerät. . (Aus: Complications of Endoscopic and Laparoscopic Surgery, Prevention and Management. Ponsky J.L. (Editor). Seite 164, Abb. 17-7 und 17-8).

War das *Ligamentum gastrosplenicum* noch nicht disseziert, wurde es als letzter Schritt durchgeführt, wobei die *Aa. gastricae breves* mit resorbierbaren Clips ligiert und durchtrennt wurden, wenn das Endo-GIA-Gerät nicht zur Dissektion benutzt wurde.

Jetzt wurde die isolierte Milz in einen Endo-Bag (Endo-Catch II, Auto-Suture, Tyco Healthcare, Neustadt; Deutschland) eingeführt, wobei sehr genau darauf geachtet wurde, dass die Milz aufgrund ihrer Vulnerabilität nicht einriss und sich Milzgewebe im Abdomen verteilte. Die Milz wurde im Endo-Bag zur abdominalen Wand gebracht und nach digitaler Zerkleinerung extrahiert (Abb.7).

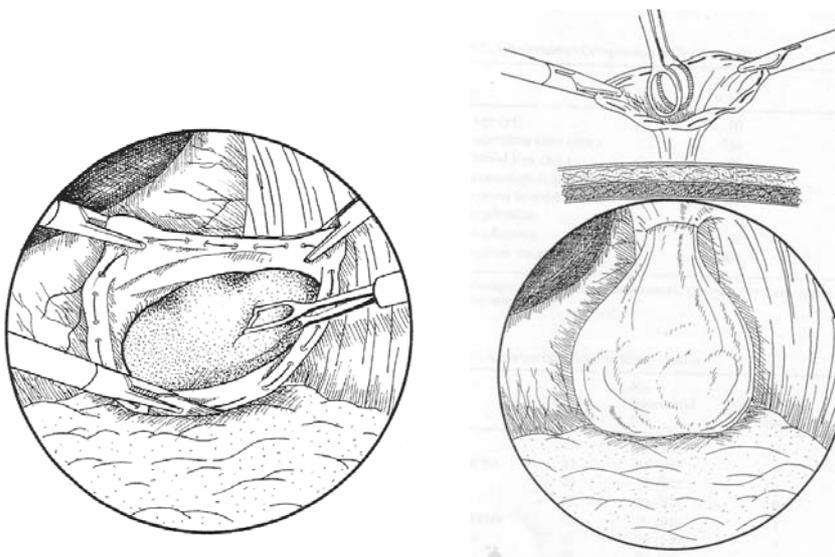


Abb. 7. Einbringen der Milz im Endo-Bag und Entfernung durch die abdominale Wand. . (Aus: Complications of Endoscopic and Laparoscopic Surgery, Prevention and Management. Ponsky J.L. (Editor). Seite 165, Abb. 17-9 und 17-10)

Anschließend erfolgte erneut die Induktion eines Pneumoperitoneums. Das Operationsgebiet wurde gespült und alle ligierten Gefäße sorgfältig kontrolliert. Eine Robinsondrainage (12-20 Ch) wurde eingeführt und unter dem Diaphragma platziert. Diese konnte bei komplikationslosem Verlauf unter 24 Stunden postoperativ entfernt werden.

Um Nebenmilzen nicht zu übersehen, wurden die folgenden Gebieten sorgfältig prä- und intraoperativ untersucht: Milzhilus, Gefäßstiel der Milz, Pankreasschwanz, *Omentum majus*, *Mesenterium*, linkes *Ligamentum uteri* (bei Frauen), *Douglas Pouch* und die Umgebung des linken Testis (bei Männern) (Abb. 8).

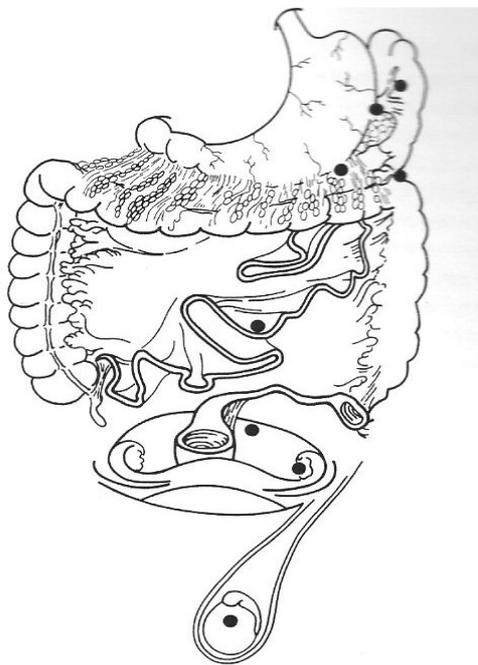


Abb. 8. Mögliche Lokalisationen der Nebenmilzen. (Aus: Rudowski W.J. (1985). "Accessory Spleens: Clinical Significance with Particular Reference to the Recurrence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." World Journal of Surgery 9: 423, Fig. 1)

Die ersten 17 Operationen wurden durch 3 verschiedene Operateure ausgeführt, die zum Zeitpunkt der Operation alle an der Chirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern, Klinik der Universität LMU, München, tätig waren. Die Operateure hatten alle Erfahrung in der Ausführung von laparoskopischen Eingriffen wie der Cholezystektomie, Hernien-Chirurgie, Kolorektale Chirurgie, Magen-Chirurgie, Zwerchfell-Chirurgie, Leber-Chirurgie und Nebennieren-Chirurgie.

- *Laparoskopische Splenektomie, Patient 19-51*

Das Patientengut wird in zwei Gruppen untersucht, weil diese Patienten (n=33) in einer strikten Rechtsseitenlagerung operiert wurden. Die Hilusgefäße sind in dieser Lage besser zu visualisieren, wodurch bei dieser Patientenpopulation ein Trokar weniger gebraucht wurde. Die Trokare wurden an den folgenden Stellen platziert: periumbilikal ein 10-mm Trokar (Wechsel nach Veresskanüle), in der Medianlinie subxyphoidal oder unter dem linken Rippenbogenrand im Oberbauch ein 10-mm oder 15-mm Trokar und ein 10-mm Trokar im Bereich der Flanke (linke Kolonflexur). Neben der konsequenten Benutzung von drei Trokaren kam das Endo-GIA-Gerät durch die guten Sichtverhältnisse des Milzhilus seltener zum Einsatz, die *A. und V. lienalis* konnten mit resorbierbaren Clips ligiert und durchtrennt werden.

Die meisten Operationen in dieser Patientengruppe (n=30) wurden von zwei Operateuren durchgeführt. Die übrigen drei Operationen wurden durch drei verschiedene Operateure durchgeführt.

- *Offene Splenektomie*

Der Patient lag in Rückenlage oder leichter Rechtsseitenlage mit Rückenpolsterung der Milzloge auf dem Operationstisch. Nach Abwaschen und sterilem Abdecken erfolgte die Eröffnung des Abdomens über einen linksseitigen Rippenbogenrandschnitt. Nach Einstellen des Situs, konnte das Abdomen sorgfältig nach Nebenmilzen exploriert werden. Schrittweise wurden die *Ligamenta lienocolicum*, *gastrolienale* und *phrenicolienale* durchtrennt. Danach konnte der Milzhilus durch ein Luxieren der Milz nach ventral gut dargestellt werden (mittels Bauchtücher im linken subdiaphragmalen Raum). Die Milzhilusgefäße wurden abgesetzt, mit Overholts und anschließenden Durchstechungsligaturen. Die *Aa. gastricae breves* wurden ebenfalls mit Overholts und Ligaturen abgesetzt. Anschließend erfolgte die Entnahme der Milz. Es wurde auf Blutrockenheit kontrolliert und nach Spülung des Situs eine Robinsondrainage (16 Ch) eingebracht. Zuletzt folgte der schichtweise Bauchwandverschluss.

2.4 Durchführung der Nachuntersuchung

Im Zeitraum zwischen Februar 2003 und Juni 2004 wurde die telefonische Befragung der 51 Patienten ausgeführt. Der dazu verwendete Fragebogen ist in der Anlage abgebildet. Die ersten zwei Seiten des Fragebogens enthalten Fragen, die an die Patienten telefonisch gestellt wurden. Das dritte Blatt wurde mit Daten aus den Akten vervollständigt (siehe 2.1.1).

Mit Erfolg konnten 37 Patienten (76,5%) der LS Gruppe telefonisch erreicht werden. 2 Patienten (5,1%) waren leider verstorben, durch eine nicht-operationsabhängige Ursache. Bei 12 Patienten (23,5%) fand keine Befragung statt, da diese nicht erreicht werden konnten, trotz Nachfrage bei Hausärzten, Angehörigen und Telefonbuchrecherchen.

Hausärzte und/oder Hämatologen wurden in 16 Fälle angerufen, wenn keine genauen Thrombozytenwerte durch die Patienten angegeben werden konnten. So konnten für 31 Patienten (83,7%) exakte Thrombozytenwerte angegeben werden. Die übrigen 6 Patienten (17,3%) waren asymptomatisch und schon längere Zeit nicht bei Ihrem Hausarzt oder Hämatologen zur Kontrolle gewesen.

In der OS Gruppe konnten von 15 Patienten 12 erreicht werden (80,0%). Eine Patientin (6,7%) war verstorben an einer nicht-operationsabhängigen Ursache. Bei 2 Patienten (13,3%) fand keine Befragung statt. Drei Hausärzte oder Hämatologen wurden für eine genauere Datenerfassung kontaktiert. Bei 8 Patienten (72,7%) konnten absolute Thrombozytenwerte ermittelt werden. Die übrigen 3 Patienten (27,3%) waren asymptomatisch und schon längere Zeit nicht bei einem Arzt zur Kontrolle gewesen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte durch Excel - Tabellen (Microsoft Office 2000 Premium, Microsoft Cooperation,), die zur statistischen Auswertung und Berechnungen in das Statistikprogramm SAS 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC) übertragen wurden.

Es wurde eine univariable und eine multivariable Analyse durchgeführt, die in folgenden Punkten detailliert besprochen werden.

2.5.1 *Korrelation und Stichprobenvergleich*

Für viele Angaben wurde eine Korrelation ausgerechnet. Bei einer durchlaufenden Variablen in einer normalen Verteilung wurde die Pearson Produkt-Moment Koeffizient der Korrelation (R) benutzt [1]. War die Verteilung nicht parametrisch (keine normale Verteilung), wurde der Spearman Rank Korrelation Koeffizient (Rs) verwendet [2]. Der nicht-parametrische Wilcoxon-Rangsummen Test wurde bei zwei Variablen, die gemeinsam einen Parameter observierten, benutzt [4].

Eine Korrelation zwischen Variablen, berechnet mit einer univariaten Analyse, deutet zwar auf einen bestehenden Zusammenhang hin, kann aber keine kausalen Zusammenhänge ermitteln.

Des Weiteren wurde der Student T-Test und der Chi-Quadrat Test für den Vergleich zweier Stichproben benutzt. Ein p-Wert unter den α Wert von 0.05 wurde als signifikant bezeichnet. Wenn mehr als ein Hypothesentest gleichzeitig durchgeführt wurde (Vergleich mehrerer Gruppen), wurde eine Holm-Bonferroni Korrektur benutzt [67].

2.5.2 *Multiple Regressionsanalyse*

Die „*Stepwise Backward Regression*“ ist eine multivariate Analyse. Es ist eine Vereinfachung der multiplen Regressionsanalyse.

Bei einer multiplen Regression beachtet man nicht nur jede einzelne unabhängige Variable, sondern auch den Einfluss, den jede unabhängige Variable auf die abhängigen Variablen ausübt. Ein Zusammenhang zwischen den unabhängigen und abhängigen Variablen kann mit dieser Technik mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Kausalität - für eine bestimmte Population - hinweisen. Normalerweise wird mit einer multiplen Regression eine Formel ausgerechnet, die einen prädiktiven Wert bzw. einen Einfluss auf ein bestimmtes Ereignis haben. Jedoch hat dies bei „kleineren“ Populationen (unter 100 Patienten) keine Aussagekraft für die gesamte Population. Die Studienpopulation der vorliegenden Studie ist nicht repräsentativ für die gesamte Population. Die multiple Regression basiert in der vorliegenden Studie auf folgender Rechenformel:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + \dots + b_nX_n$$

Bei der „*stepwise backward regression*“ werden gleichzeitig alle unabhängigen Variablen in die Formel eingegeben. Schritt für Schritt werden die unabhängigen Variablen mit der schwächsten partiellen Korrelation nacheinander aus der Gleichung gestrichen bis keine unabhängige Variable übrig bleibt. Ist eine unabhängige Variable signifikant korreliert mit der abhängigen Variable, wird eine multiple Regressionsberechnung durchgeführt [48].

Die Abbildungen 9-13 zeigen schematisch die abhängigen Variablen und ihre unabhängigen Variablen, die für diese Studie ausgewertet wurden.

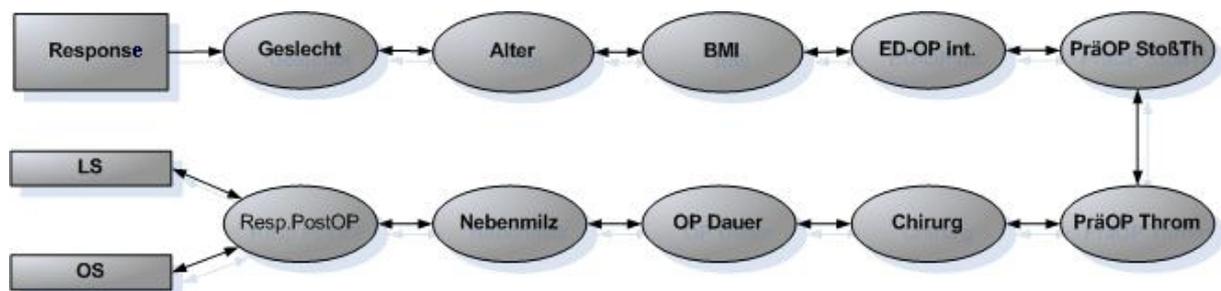


Abb. 9. Vergleich der Responserate (abhängige Variable) zwischen den Patientenpopulationen LS und OS. Das Verhältnis zwischen den abhängigen Variablen Response und seinen unabhängigen Variablen wurde für zwei Gruppen (LS und OS) ausgewertet. Die unabhängigen Variablen sind Geschlecht, Alter, BMI (Body Mass Index), ED-OP Int. (=Erstdiagnose bis Operation Intervall), PräOP StoßTh (=präoperative Verabreichung von Stoßtherapie (=Kortison (I.V.) oder Immunglobulinen (I.V.)), PräOP Throm (=präoperativen Wert der Thrombozyten), Chirurg, OP Dauer, Nebenmilz, Resp. PostOP (postoperativen Reaktion der Thrombozyten).

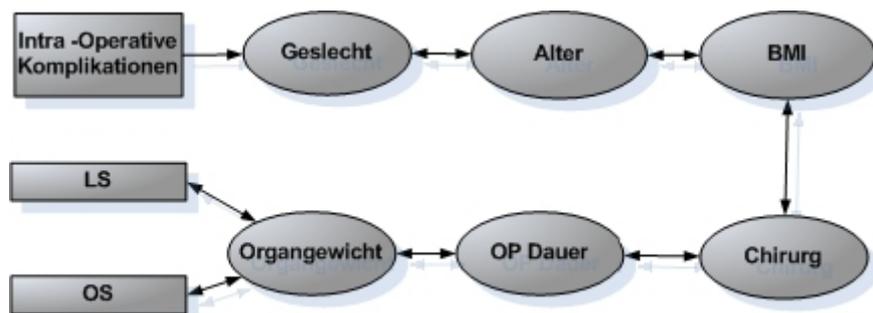


Abb. 10. Vergleich der intra-operativen Komplikationen (Blutverlust) zwischen LS und OS. Abhängige Variablen sind hier Geschlecht, Alter, BMI, Chirurg, Operationsdauer und Organgewicht.

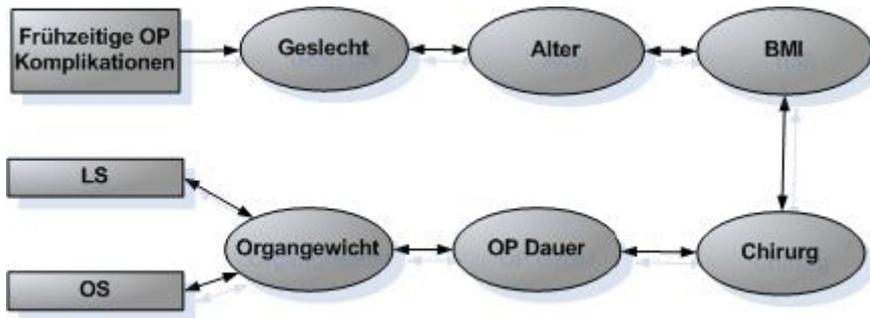


Abb. 11. Vergleich der frühzeitigen postoperativen Komplikationen (Nachblutung, Revision, Infektion, Pneumonie, Pleuraerguss, Sibileus, postoperative Transfusion) nach LS und OS. Unabhängige Variablen sind hier Geschlecht, Alter, BMI, Chirurg, Organgewicht, Operationsdauer.

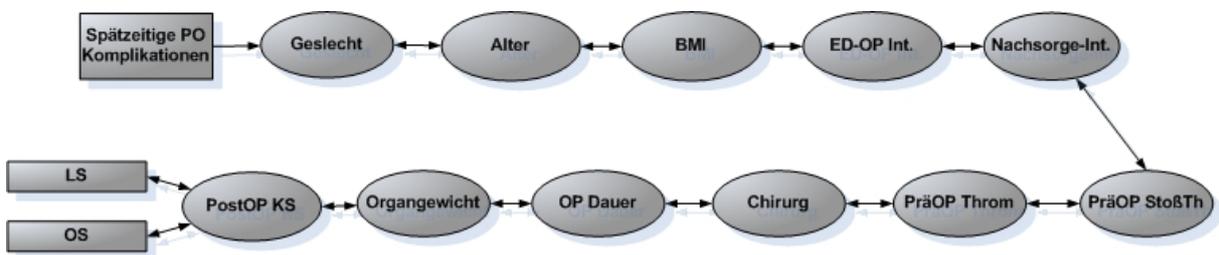


Abb. 12. Vergleich der späzeitigen Komplikationen (vermehrte Infekte, Hernien, Nebenmilzen) zwischen LS und OS. Abhängige Variablen sind hier Geschlecht, Alter, BMI, Erstdiagnose-Operations Intervall, Nachsorge-Intervall, PräOP StoßTh (=präoperative Verabreichung von Stoßtherapie (=Kortison (I.V.) oder Immunoglobulinen (I.V.)), PräOP Thom (=präoperativen Wert der Thrombozyten), Chirurg, Operationsdauer, Organgewicht und postoperativen Kortisonabhängigkeit.

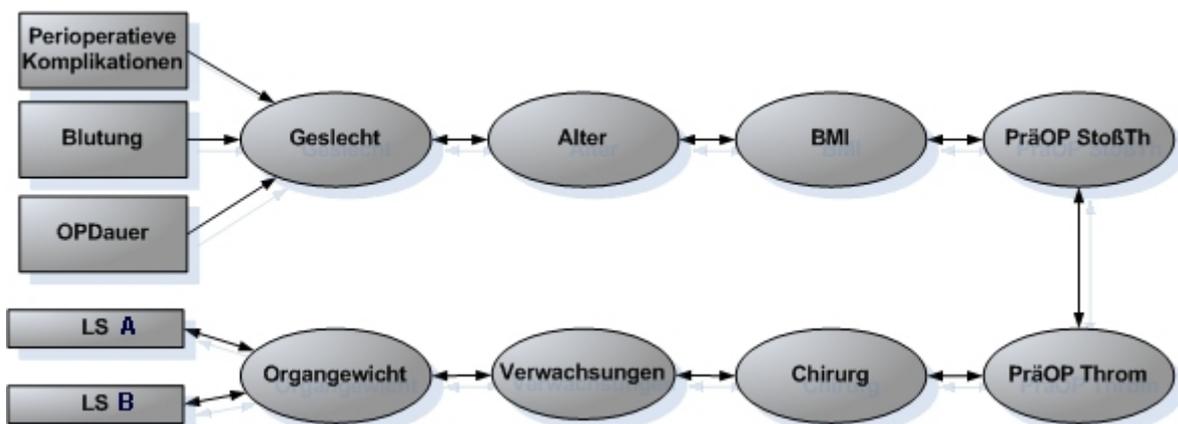


Abb. 13. Vergleich zwischen laparoskopischer Operation in Steinschnittlage (LS A) und Operation in Rechtsseitenlage (LS B). Die Variablen perioperative Komplikationen (Konversion, Revision, Nachblutung, Frühkomplikation), perioperative Blutung, Operationsdauer werden mit den unabhängigen Variablen Geschlecht, Alter, BMI, präoperative Stoßtherapie Gabe, präoperativer Thrombozytenwert, Chirurg, Verwachsungen und Organgewicht verglichen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Laparoskopische Splenektomie

In dieser Patientenpopulation von 51 Patienten betrug die mittlere Operationszeit $108,8 \pm 46,7$ min (Bereich, 50-235 min). Eine Lernkurve mit Bezug auf die Operationszeit kann deutlich illustriert werden für die ersten 10 Patienten (mittlere Operationszeit, $161,0 \pm 43,1$ min) in Vergleich zu den letzten 10 Patienten ($87,5 \pm 35,6$ min) (Abb.14.).

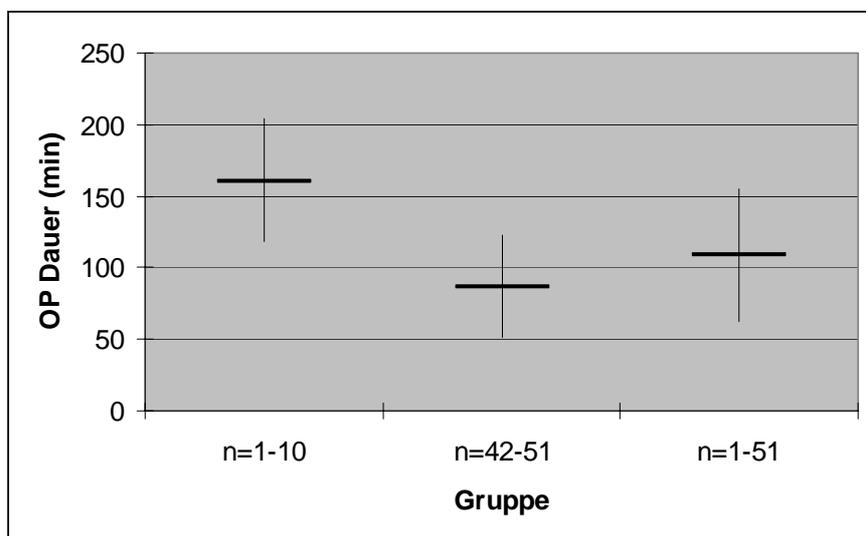


Abb. 14. Die mittlere Operationsdauer (min) mit Standardabweichung für Patienten der LS Gruppe. In der ersten Säule werden die ersten zehn Operationen abgebildet, in der zweiten Säule die letzten zehn und in der letzten Säule der Mittelwert aller Operationen.

Der mittlere intraoperative Blutverlust ($n=47$) war $657,3 \pm 900,0$ ml (Bereich, 0-4180 ml). Für die ersten 10 Patienten war der mittlere Blutverlust $663,8 \pm 664,8$ ml, für die letzten 10 Patienten $575,0 \pm 959,5$ ml (Abb. 15).

Zwischen der Operationsdauer und dem Blutverlust konnte ein signifikanter (Pearson, $p < 0,01$) Zusammenhang gefunden werden, mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,43$. Je größer der Blutverlust, desto länger dauerte die Operation (Abb. 16). Dagegen fand sich keinen Zusammenhang (Pearson) zwischen dem Blutverlust und den präoperativen Thrombozytenwerten.

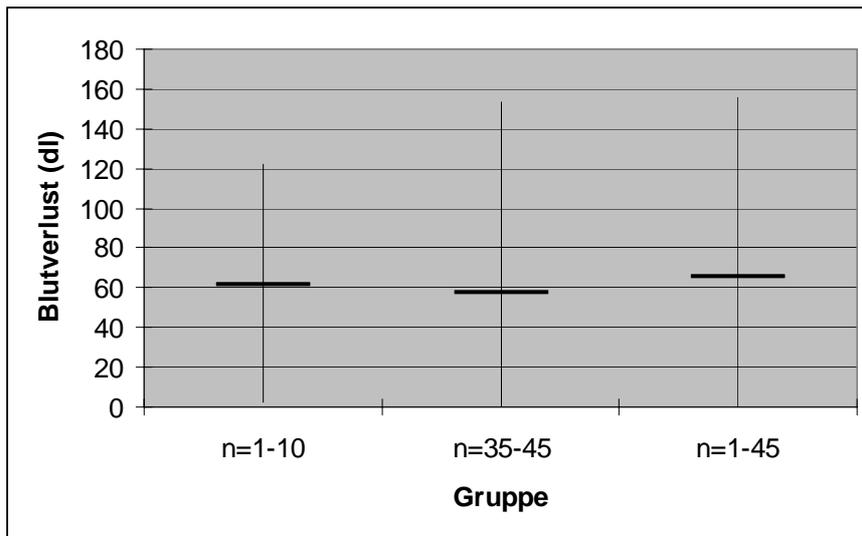


Abb. 15. Der mittlere Blutverlust (dl) mit Standardabweichung bei den Patienten der LS Gruppe. In der ersten Säule werden die erste zehn Operationen abgebildet, der zweiten Säule die letzten zehn und in der letzten Säule der Mittelwert aller Operationen.

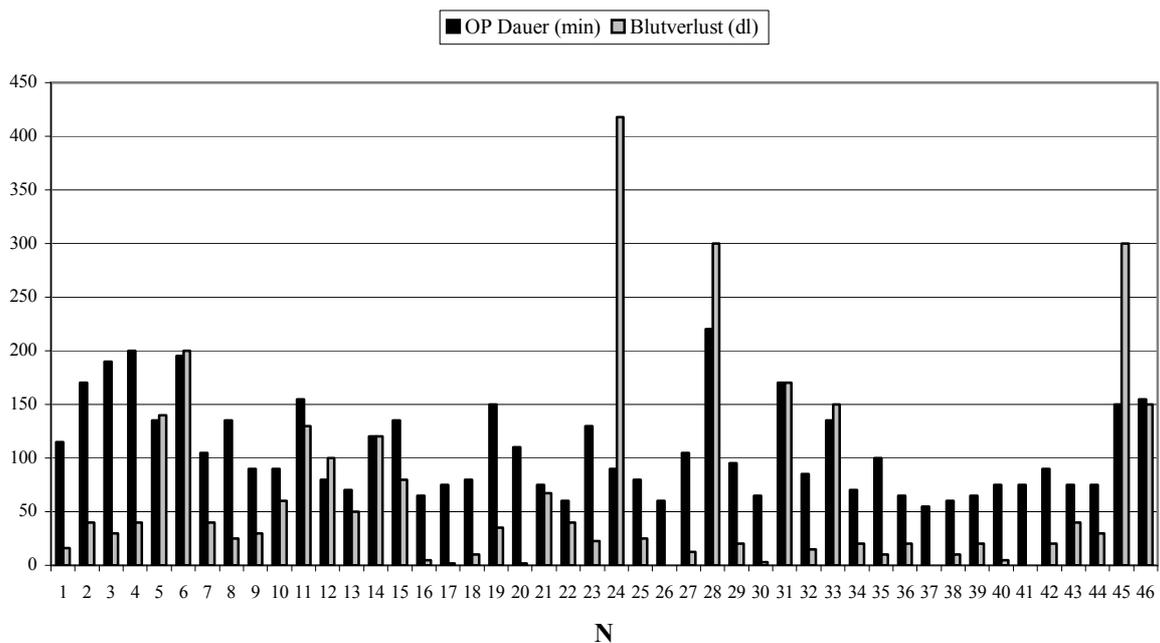


Abb. 16. Der Blutverlust (dl) in Vergleich zur Operationsdauer (min) in der LS Gruppe.

Das mittlere Milzgewicht betrug $184,4 \pm 177,7$ g (Bereich, 70-950 g), dies entspricht dem Normalbereich (150-200g). Zwischen Milzgewicht und Blutverlust während der Operation gab es keinen signifikanten Zusammenhang, die Korrelation betrug $r=0,08$. Ebenso gab es zwischen dem Milzgewicht und der Operationsdauer keinen signifikanten Zusammenhang (Pearson, $r=0,015$).

Insgesamt wurden zehn Nebenmilzen bei 9 Patienten gefunden (17,0%), wobei bei 5 Patienten die Nebenmilzen vor der Operation bereits sonographisch diagnostiziert wurden, bei

den übrigen 4 Patienten wurde die Nebemilz während der Operation erst entdeckt. Die Nebemilzen lokalisierten sich am unterem Pol der Milz (n=3), am Hilus der Milz (n=1), am Lig. gastrolienale (n=2), linkslateral des Lig. gastrocolicums (n=1), am Pankreasschwanz (n=1), am Präparat (n=1) und oberhalb des Colons transversums (n=1).

Bei zwei Patienten (3,9%) war eine Konversion zur offenen Splenektomie erforderlich. Beim ersten Patienten handelte es sich um zwei Blutungen aus Hilusgefäßen, in einer unübersichtlichen Situation, verursacht durch unter anderem ungenügende Relaxation des Patienten. Bei der zweiten Konversion handelte es sich um eine Kreislaufinstabilität während der Operation, wobei auch nach der Konversion keine Blutungsquelle aufzufinden war. Bei einem Patienten (2,0%) war eine laparoskopische Revision aufgrund einer Nachblutung erforderlich. Es handelte sich hier um eine spritzende Blutung aus der *A. lienalis* unter einem resorbierbaren Clip.

Bei 7 Patienten (13,7%) waren 8 stärkere Verwachsungen nachweisbar, davon im Hilusbereich (n=1), am Milzhilus mit dem Magen (n=3), am Milzhilus mit dem Pankreasschwanz (n=1), am Milzhilus mit dem linken Leberlappen (n=2) und am Milzhilus mit der „Umgebung“ (n=1). Es gab signifikante Korrelationen zwischen Verwachsungen und einem vermehrten Blutverlust (Spearman; $r=0,44$; $p<0,01$), zwischen Verwachsungen und perioperativen Komplikationen (Nachblutung, Konversion, Revision, Wundstörung, Pleuraerguss, Perikarderguss, Schmerzen) (Spearman; $r=0,59$; $p<0,001$) und zwischen Verwachsungen und einer verlängerten Operationsdauer (Spearman; $r=0,55$; $p<0,01$). Tabelle 2 zeigt den Vergleich der oben genannten Variablen mit der übrigen Patientenpopulation.

	Operationsdauer (min)	Blutverlust (ml)	Peroperative Komplikationen
Patienten A (n=7)	161,4 ± 56,4	1310,0 ± 1136,0	3 (42,9%)
Patienten B (n=44)	100,5 ± 39,6	585,9 ± 859,2	10 (22,7%)

Tab. 2. Vergleich der Daten zwischen Patienten mit (A) und ohne Verwachsungen (B) in der LS Gruppe.

3.1.1 Lernkurve bei der laparoskopischen Splenektomie

Zwei Chirurgen (A und B) führten den Großteil der LS – Operationen aus (38 von 51 Operationen). Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die Lernkurven der beiden Chirurgen in Abhängigkeit zu der Operationsdauer. Der Unterschied der Operationsdauer von beiden Chirurgen war nicht signifikant (Wilcoxon Rangsummen Test, ns).

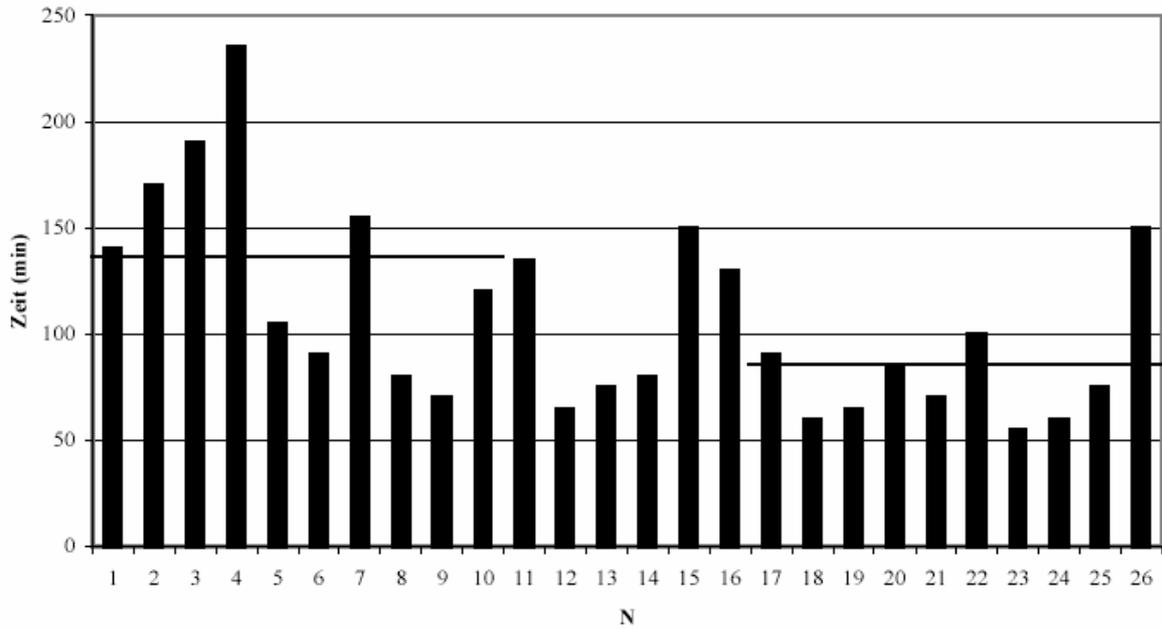


Abb. 17. Lernkurve von Chirurg A mit einer mittleren Operationsdauer von $107,7 \pm 46,4$ min. Die mittlere Operationsdauer (Linien) für die ersten 10 Patienten war $135,5 \pm 52,8$ min, für die letzten 10 Patienten $81 \pm 28,3$ min.

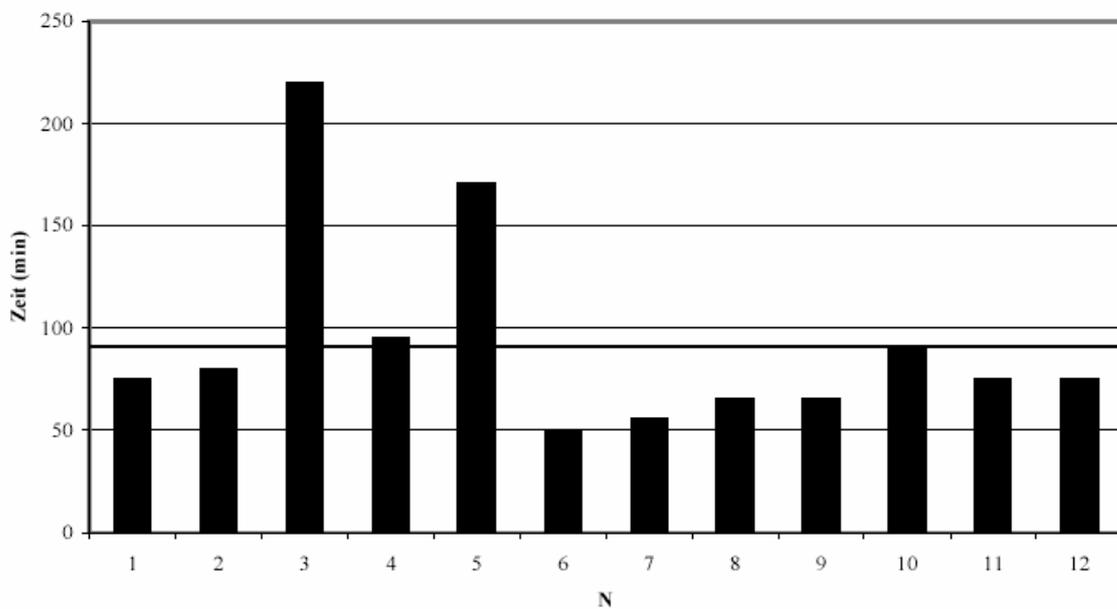


Abb. 18. Lernkurve von Chirurg B mit einer mittleren Operationsdauer von $92,9 \pm 50,5$ min.

Die Abbildungen 19 und 20 zeigen die Auswertungen der Lernkurven unter Berücksichtigung des Blutverlustes für Chirurg A und B. Bei Chirurg A war der mittlere Blutverlust $524,1 \pm 884,6$ ml, für Chirurg B war dies $718,8 \pm 981,2$ ml. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Chirurgen (Wilcoxon Rangsummen Test, ns).

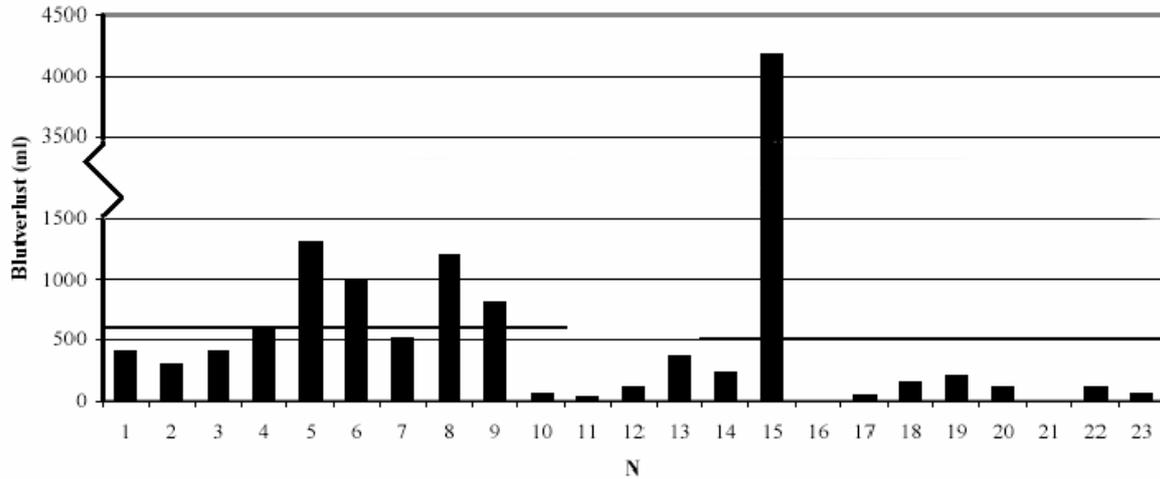


Abb. 19. Lernkurve von Chirurg A mit Berücksichtigung des intraoperativen Blutverlustes. Der mittlere Blutverlust war $524,1 \pm 884,6$ ml. Für die ersten 10 Patienten war der mittlere Blutverlust $655,0 \pm 408,5$ ml, für die letzten 10 Patienten $503,5 \pm 2194,2$ ml.

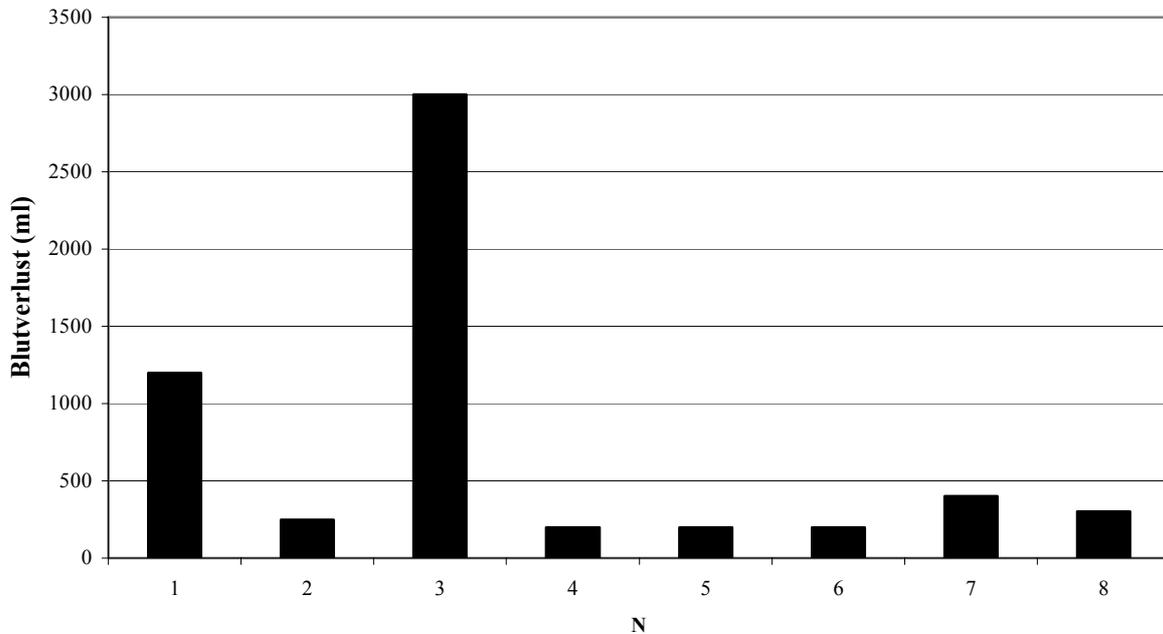


Abb. 20 Lernkurve von Chirurg B mit Berücksichtigung des intraoperativen Blutverlustes. Der mittlere Blutverlust war $718,8 \pm 981,2$ ml.

Um die Größe der Lernkurve des Chirurgen A zu bestimmen, wurden die Patienten – die durch Chirurg A operiert wurden- in 5 gleiche Gruppen verteilt. Jetzt wurde sowohl die Operationsdauer als auch der intraoperative Blutverlust der 5 Gruppen miteinander verglichen (Student T-Test) (Tab. 3. und 4., Abb. 21 und Abb. 22). Nach Durchführung der Holm-Bonferroni Korrektur konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Auch der Blutverlust war zwischen den genannten Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Gruppe	A: n=1-5	B: n=6-10	C: n=11-15	D: n=16-20	E: n=21-24
Dauer (min)	142,0 ± 42,8	94,0 ± 31,5	105,0 ± 33,2	76,0 ± 16,4	85,0 ± 44,2
BV (ml)	600 ± 406	710 ± 451	975 ± 1796	96 ± 82	112 ± 132

Tab 3. Mittlere Operationsdauer (min) und Blutverlust (BV) (ml) für 5 Patientengruppen, operiert durch Chirurg A (n=1-5, n=6-10, ...).

Gruppenvergleich	p-Wert für Dauer	Korrigierter α -Wert	p-Wert für BV	Korrigierter α -Wert
A-B	0.078	0.025	0.696	0.025
A-C	0.165	0.050	0.661	0.017
A-D	0.024	0.013	0.027	0.013
A-E	0.070	0.017	0.937	0.050

Tab 4. Die p-Werte und derer Korrektur des α -Wertes mit der Holm-Bonferroni Methode für Operationsdauer (Dauer) und Blutverlust (BV), wenn Gruppe B,C,D und E verglichen werden mit Gruppe A.

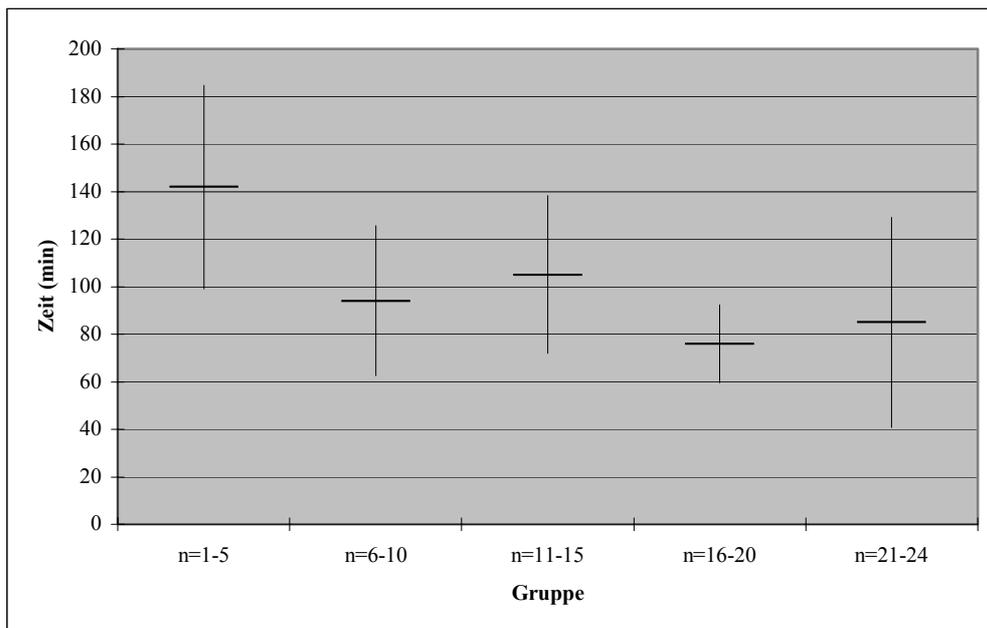


Abb. 21. Lernkurve von Chirurg A unter Berücksichtigung der Operationsdauer (min). Es zeigt sich ein Plateau nach 15-20 Patienten.

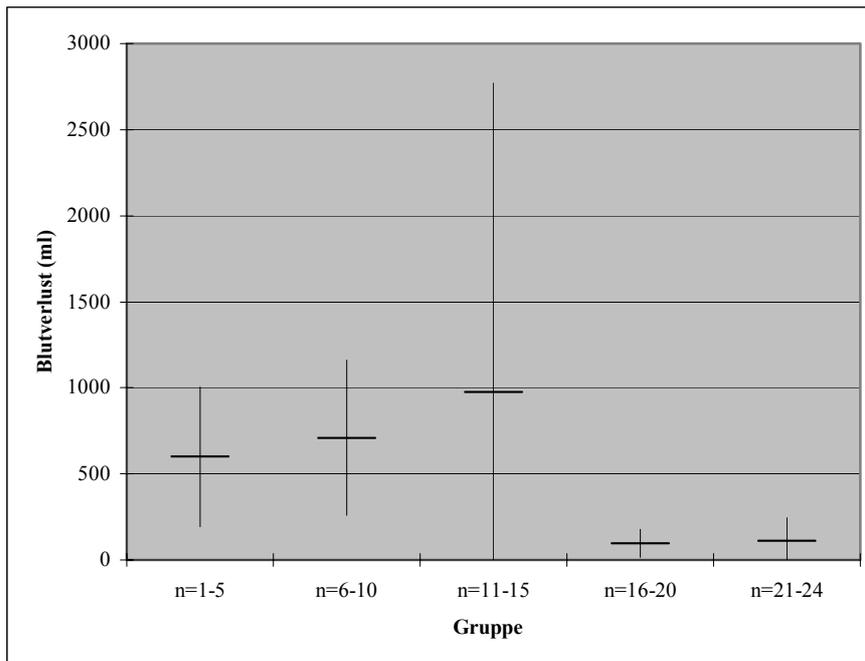


Abb. 22. Mittlerer Blutverlust (ml) für 5 Patientengruppen, operiert durch Chirurg A (n=1-5, n=6-10, ...).

Es wurde ebenfalls eine Lernkurve nach Einführung der LS in der Klinik bestimmt, wie auch Peters et al. dies durchgeführt haben [102]. Hierfür wurden die Patienten ebenfalls in 5 Gruppen verteilt (Tab. 3. und Abb. 2). Bei einem Vergleich zwischen Gruppe F und den restlichen 4 Gruppen (G-J) zeigte sich jeweils eine signifikante Verkürzung der Operationsdauer (Student T-Test; $p < 0,05$), aber kein geringerer Blutverlust (Siehe Tab. 5. und 6. und Abb. 23).

Gruppe	F: n=1-10	G: n=11-20	H: n=21-30	I: n=31-40	J: n=41-51
Dauer (min)	161,0 ± 43,1	101,5 ± 32,0	94,0 ± 29,6	104,5 ± 55,0	85,5 ± 34,5
BV	723 ± 695	602 ± 461	632 ± 1263	860 ± 1091	541 ± 917

Tab. 5. Mittlere Operationsdauer (min) und Blutverlust (BV) (ml) für 5 Gruppen (n=1-10, n=11-20, ...).

Gruppenvergleich	p-Wert für Dauer	Korrigierter α -Wert	p-Wert für BV	Korrigierter α -Wert
F-G	0.0025	0.025	0.67	0.0167
F-H	0.0008	0.0125	0.87	0.05
F-I	0.0198	0.05	0.78	0.025
F-J	0.0003	0.0167	0.66	0.0125

Tab. 6. Die p-Werte und derer Korrektur des α -Wertes mit der Holm-Bonferroni Methode für Operationsdauer (Dauer) und Blutverlust (BV), wenn Gruppe B,C,D und E verglichen werden mit Gruppe F.

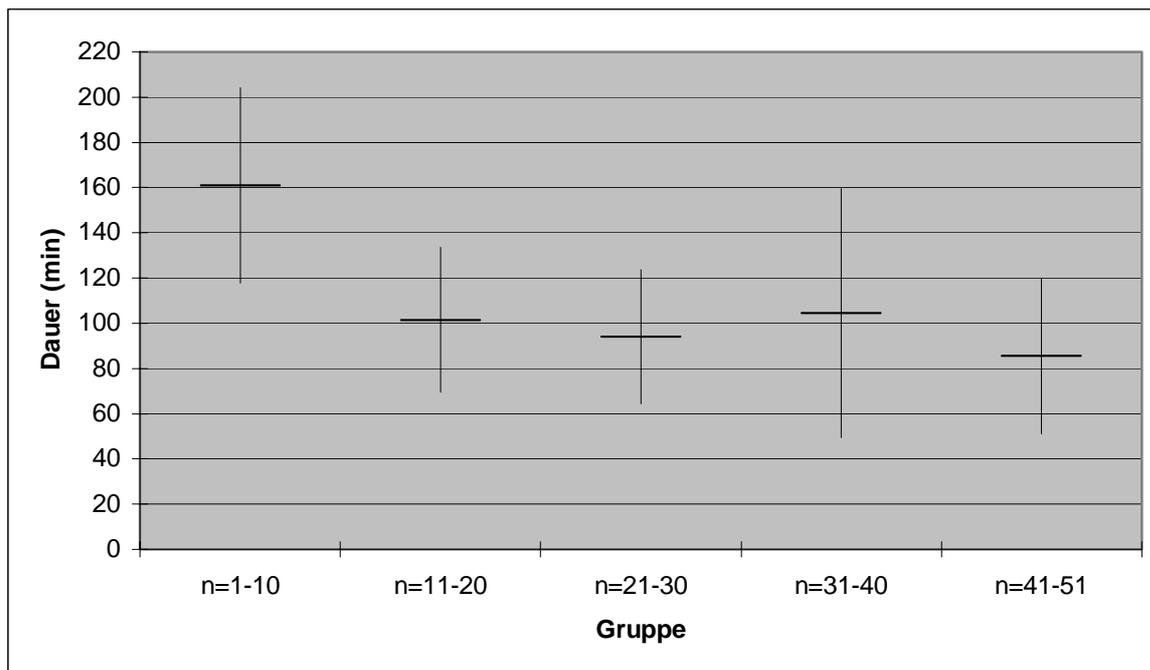


Abb. 23. Lernkurve für die Operationsdauer. Abgebildet ist hier die mittlere Operationsdauer (min) für 5 Patientengruppen.

3.1.2 Vergleich der Operationstechnik in verschiedenen Lagerungen

Wie unter Abschnitt 2.1.3. beschrieben, gab es ab den 19. Patient eine Änderung in der Operationstechnik. Die Operation erfolgte von diesem Zeitpunkt an in Rechtsseitenlage (n=33). Die Sicht auf die anatomischen Strukturen während der Operation wird damit verbessert. In den Tabellen 7 und 8 werden die verschiedenen Daten der beiden Gruppen verglichen.

	Geschl. (M/W)	Alter	BMI	PräOP Stoßth. (n)	PräOP Thr (*10 ³ /µl)	Chirurg	Organgew. (g)
LS A (n=18)	9/10	39,6 ± 17,6	25,0 ± 4,6	12	95,8 ± 74,1	3	223,2 ± 206,3
LS B (n=33)	13/19	48,9 ± 16,8	25,5 ± 3,5	17	100,6 ± 85,3	5	160,6 ± 156,5

Tab. 7. Vergleich der Daten zwischen LS in Steinschnittlage (LS A) und Rechtsseitenlage (LS B).

	PerOP Kompl. (%)	Blutverlust (ml)	OPDauer (min)	Trokare
LS A (n=18)	7 (38,8)	691,3 ± 544,4	134,2 ± 47,3	4 (100%)
LS B (n=33)	7 (21,2)	638,3 ± 1050,6	93,8 ± 39,9	3 (97%), 4 (2%)

Tab. 8. Vergleich der unabhängige Variablen zwischen LS in Steinschnittlage (LS A) und Rechtsseitenlage (LS B).

Mittels univariater Analyse (Chi-Quadrat [χ^2] Test) konnte bei den perioperativen Komplikationen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden werden, ebenso wenig bei der Operationsdauer und beim Blutverlust. Die multivariate Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei folgenden Parametern:

- 1) intraoperative Blutungen
- 2) perioperative Komplikationen (Nachblutung, Revision, Konversion, Wundstörungen, Schmerzen, Infektion, Pneumonie, Pleuraerguss, Subileus, postoperative Transfusion)
- 3) Operationsdauer

Zwei Konversionen (3,9%) waren notwendig. Hierbei handelte es sich um den ersten Patient der laparoskopisch operiert wurde (Laparoskopie in Steinschnittlage) und der vorletzte Patient der für diese Studie erfasst wurde (Laparoskopie in Rechtsseitenlage).

Während der 19 Operationen in Steinschnittlage wurde jeweils ein Endo-GIA benutzt. Bei den 33 Operationen in Rechtsseitenlage wurde das Endo-GIA nur 14-mal benutzt (42,4%), davon siebenmal wegen Blutung, zweimal wegen eines engen Milzhilus, zweimal wegen Verwachsungen (kombiniert mit einer Blutung bei einem Patient), zweimal wegen eines Milzkapseldefektes und zweimal wegen Präferenzen des Chirurgen. In Rückenlage war der Gebrauch des Endo-GIA bei jeder Operation notwendig. Die Trokareinstichstellen konnten in 97% der Operationen in Rechtsseitenlage von 4 auf 3 reduziert werden.

3.1.3 Langzeitergebnisse

Das mittlere Nachsorgeintervall (n=37) war $4,8 \pm 2,3$ Jahre, die kürzeste Nachsorge erfolgte nach 1,0 Jahren, die längste nach 8,8 Jahre. Bei 20 Patienten war das Nachsorgeintervall länger als 5 Jahre, das mittlere Nachsorge-Intervall bei diesen Patienten war $6,6 \pm 1,2$ Jahre. Von diesen 20 Patienten waren 18 (90,0%) „complete responder“, 1 Patient (5,0%) war „partial responder“ und 1 Patient (5,0%) war „non responder“.

3.2 Laparoskopische Splenektomie vs Offene Splenektomie

3.2.1 Responderate

Die Responderaten der erreichten Patienten werden wiedergegeben in Tabelle 9.

	CR (%)	PR (%)	NR (%)	Nachsorgeintervall (Jahre)
LS (n=37)	81,1 (n=30)	8,1 (n=3)	10,1 (n=4)	4,8 ± 2,3
OS (n=12)	83,3 (n=10)	8,3 (n=1)	8,3 (n=1)	10,0 ± 3,1

Tab. 9. Vergleich Responderate zwischen LS und OS. CR = „complete responder“, PR = „partial responder“, NR = „non responder“.

Die Responderaten wurden mit einer multivariaten Analyse statistisch ausgewertet (2.5.2). Es konnten keine Unterschiede zwischen der LS und OS Patientenpopulation und auch keine signifikant beitragende unabhängige Variable nachgewiesen werden.

Zwischen LS und OS gab es einen signifikanten Unterschied. Der unmittelbar postoperativer Anstieg der Thrombozyten (=Thrombozytenwert 1. Tag postoperativ - Thrombozytenwert 1. Tag präoperativ) betrug $33 \cdot 10^3 \pm 56 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (n=46) für die LS Gruppe und $70 \cdot 10^3 \pm 51 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (n=13) für die OS Gruppe ($p < 0,05$). Am dritten bis fünften Tag postoperativ war der Thrombozytenanstieg $196,5 \cdot 10^3 \pm 212 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (n=31) für die LS Gruppe und $331,5 \cdot 10^3 \pm 244 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ für die OS Gruppe (n=13) ($p < 0,05$).

Unmittelbar postoperativ gab es in der LS Gruppe 7 PR und 5 NR. Von den Patienten mit einem PR waren zwei nicht mehr auffindbar für die Befragung. Ein Patient mit PR ist PR geblieben und vier Patienten haben zurzeit einen normalen Thrombozytenwert (CR). Von den Patienten mit einem postoperativen NR ist ein Patient NR geblieben und drei Patienten haben zurzeit normale Thrombozytenwerte (CR). Ein Patient mit NR war nicht mehr auffindbar für die Befragung.

Tabelle 10 zeigt die Langzeitergebnisse der Responderate der LS Gruppe und der OS Gruppe, wobei alle Patienten mit einem Nachsorgeintervall länger als 5 Jahre addiert wurden.

	CR	PR	NR	Nachsorgeintervall (Jahre)
LS (n=20)	18 (90,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)	6,6 ± 1,2
OS (n=11)	9 (81,8%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	10,8 ± 2,0
Gesamt (n=31)	27 (87,1%)	2 (6,5%)	2 (6,5%)	8,1 ± 2,5

Tab. 10. Gesamt Responsraten OS und LS Patienten, Nachsorge-Untersuchung > 5 Jahre.

3.2.2 Rezidivrate

Fünf Patienten (16,2%) hatten ein Rezidiv der ITP, 2 Patienten sind zurzeit PR, 2 Patient sind NR. Ein Patient hatte eine Remission:

Operation im Mai 1994. Rezidiv Februar 1995 (Thrombozyten $54 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ mit Tiefwerten bis $17 \cdot 10^3/\mu\text{l}$). Bei konservativer Behandlung mit 1-2 mg Kortison, wieder erreichen von normalen Thrombozytenwerten. Jetzt in CR ohne Therapie ($206 \cdot 10^3/\mu\text{l}$).

In der OS Gruppe hatten 3 Patienten (27,3%) ein Rezidiv der ITP, 2 Patienten hatten eine Remission, der dritte Patient war zur Zeit der Nachsorgeuntersuchung „non responder“.

Der erste Patient wurde Juli 1991 operiert, während des Jahres 1992 hatte der Patient ein Rezidiv der Krankheit. Es wurde eine Nebenmilz entdeckt, die anschließend in 1993 entfernt wurde, jedoch in einer auswärtigen Klinik, mit Remission der ITP. Dieser Patient hatte eine Revision unmittelbar postoperativ aufgrund einer Nachblutung.

Der zweite Patient wurde im Juni 1992 operiert und hatte ein Rezidiv der ITP im Laufe des Jahres 1997 mit spontaner Remission. Dieser Patient hat in der Vorgeschichte eine Nierentransplantation und war daher Kortisonpflichtig, auch dieser Patient hatte eine Revision aufgrund einer unmittelbaren postoperativen Nachblutung.

Der dritte Patient war unmittelbar postoperativ ein „complete responder“, jedoch bekam er schnell nach der Entlassung ein Rezidiv. Die Ursache ist bisher unbekannt, eine Nebenmilz wurde nicht entdeckt. Seit der Operation schwankten die Thrombozytenwerte zwischen $5000-8000/\mu\text{l}$, z.Z. der Nachsorgeuntersuchung zwischen $30.000-50.000/\mu\text{l}$

In der OS Gruppe wurde bei einem zweiten Patienten eine Nebenmilz entdeckt, die jedoch inaktiv war und keine erneute Intervention erforderte. Der Patient war ein „complete responder“ zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung.

3.2.3 Komplikationen

3.2.3.1 Intraoperative Komplikationen

Nach Durchführung einer multivariaten Analyse gab es keinen signifikanten Unterschied beim intraoperativem Blutverlust zwischen der LS und OS Gruppe. Es konnten jedoch in der „stepwise Regressionsanalyse“ unabhängige Variablen eruiert werden, die signifikant häufiger zu Blutungen führten, oder die eine signifikante Abhängigkeit aufwiesen. Diese Variablen waren die Transfusion ($p < 0.0001$), der BMI ($p < 0.002$), der Chirurg ($p < 0.05$) und das Alter ($p < 0.05$). In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich anschließend, dass es bei einem höheren Alter und einem niedrigeren BMI einen höheren Blutverlust ergab, dabei wurden vermehrt Transfusionen eingesetzt.

Für die LS wurde bereits oben erwähnt (siehe 3.1), dass es eine Korrelation zwischen Blutverlust und Operationsdauer gibt (Pearson; $r = 0,43$; $p < 0,01$), je höher der Blutverlust desto länger die Operationsdauer. Die Resultate werden in Tabelle 11 wiedergegeben.

	Patienten	Alter (Jahre)	BMI	Chirurg	Organgewicht (g)	OPDauer (min)	Blutverlust (ml)
LS	46	44,3 ± 16,7	25,1 ± 3,8	5	165,1 ± 135,9	107,5 ± 43,6	657,3 ± 900,0
OS	14	42,1 ± 18,0	23,8 ± 4,1	13	266,8 ± 413,3	74,5 ± 27,6	487,1 ± 465,2

Tab. 11. Vergleich intraoperative Blutverlust zwischen LS und OS.

Mit univariater Analyse wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied gefunden zwischen beiden Gruppen mit Bezug auf dem Blutverlust (Wilcoxon Rangsummen Test, ns). Der Hämoglobinsturz (Hb 1. Tag postoperativ – Hb 1 Tag präoperativ) in der LS Gruppe war $2,5 \pm 1,9$ g/dl ($n = 46$) und in der OS Gruppe $2,2 \pm 2,0$ g/dl ($n = 12$), auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied (Wilcoxon Rangsummen Test, ns). Es zeigte sich jedoch nach der OS eine signifikant vermehrte Steigerung des Leukozytenwertes (Wilcoxon Rangsummen Test, $p < 0,01$) und auch des Thrombozytenwertes nach dem 1. postoperativen Tag (Wilcoxon Rangsummen Test; $p < 0,05$) und nach dem 3.-5. postoperativen Tag (Wilcoxon Rangsummen Test; $p < 0,05$).

Bei den 51 Patienten die laparoskopisch operiert wurden, mussten 2 Konversionen in eine offene Splenektomie (3,9%) und eine laparoskopische Revision (1,9%) vorgenommen werden. In der OS Gruppe wurden 2 Revisionen durchgeführt (16,7%). Bei allen Patienten war die Ursache eine größere Blutung, andere Ursachen konnten nicht eruiert werden.

3.2.3.2 Frühzeitige Komplikationen

Unter frühzeitigen Komplikationen werden Nachblutung, Revision, Infektion (der Wunde), Atelektase, Pneumonie, Pleuraerguss, (Sub-)Ileus, Thrombose, postoperative Transfusion verstanden, die noch während des Krankenhausaufenthalts der Patienten auftreten. In Tabellen 12, 13 und in Abb. 24 werden die Ergebnisse des Vergleiches der Frühkomplikationen in der LS und OS Gruppe wiedergegeben.

	Patienten	Alter (Jahre)	BMI	Chirurg	Organgewicht (g)	OPDauer (min)	Transfusion	Frühkomplikation
LS	51	45,5 ± 17,5	25,3 ± 3,9	5	184,6 ± 176,5	108,8 ± 46,7	6	13 (25,5%)
OS	15	41,9 ± 17,4	24,0 ± 4,0	13	262,9 ± 394,3	74,4 ± 28,8	4	11 (73,3%)

Tab. 12. Vergleich der Frühkomplikationen zwischen LS und OS.

	Nachblutung	Wunddehiszenz	Pneumonie	Bauchschmerzen	Erguss	Revision
LS	5 (9,8%)	4 (7,8%)	0 (0,0%)	2 (3,9%)	2 (3,9%)	1 (1,0%)
OS	2 (13,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)

Tab. 13. Art der Frühkomplikationen und deren absolute Anzahl und Anzahl in Prozent (in Klammern). Die Revisionen sowohl in der LS als in der OS Gruppe, wurden alle verursacht durch Nachblutung. In Tabelle 5 wurde dies als 1 Komplikation angerechnet. Der Erguss in der LS Gruppe wurde verursacht durch einen Pleuraerguss und einen Pericarderguss. In der OS Gruppe wurde der Erguss verursacht durch eine Pneumonie (wiederum 1 Komplikation).

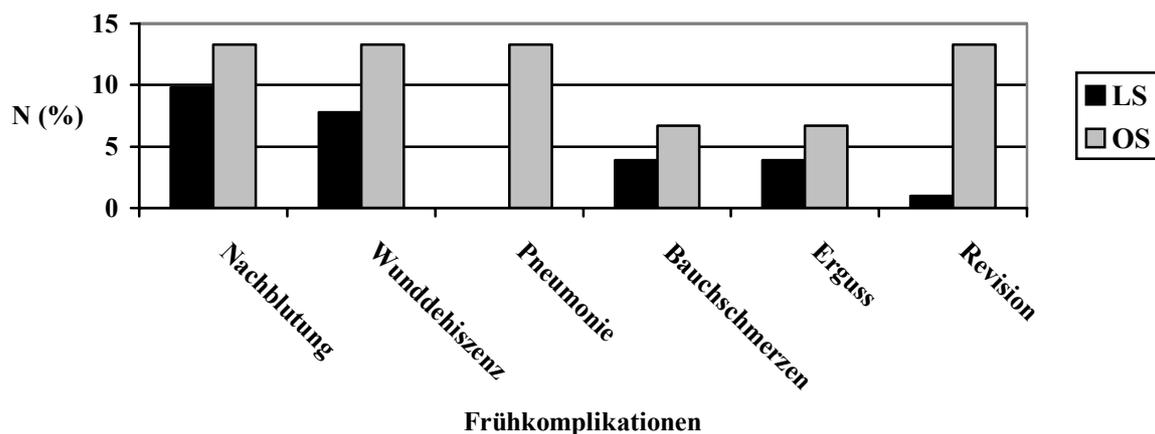


Abb. 24. Art der Frühkomplikationen und derer Anzahl, prozentual wiedergegeben (vgl. Tab. 4.)

Eine multivariate Analyse konnte bei den Frühkomplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ermitteln.

3.2.3.3 Spätzeitige Komplikationen

Als Spätkomplikationen wurden 3 Komplikationen erfasst, unter anderem vermehrte Infekte, operationspflichtige Hernien und operationspflichtige Nebenmilzen. Die Tabellen 14 und 15 zeigen die Ergebnisse des Vergleiches zwischen der OS und LS Gruppe. Das Vorkommen einer Nebenmilz und/oder das Vorkommen von *Howell-Jolly* Körperchen bei den NR oder PR Patienten durch den eigenen Hämatologen oder behandelnden Allgemeinarzt sonographisch oder labortechnisch abgeklärt.

	Patienten	Alter (Jahre)	BMI	ED-OP Int. (Monate)	Nachsorge-Int. (Jahre)	PräOP KS (%)	PostOP KS (%)	Milzgewicht (g)	Spätkompl
LS	37	46,9 ± 16,7	25,3 ± 3,4	45,1 ± 67,0	4,8 ± 2,3	34 (91,9%)	19 (51,4%)	177,8 ± 184,6	6 (16,2%)
OS	12	39,9 ± 17,5	24,3 ± 3,9	21,3 ± 40,8	10,0 ± 3,1	11 (91,7%)	5 (41,7%)	308,5 ± 421,6	4 (33,3%)

Tab. 14. Vergleich der Spätkomplikationen zwischen LS und OS.

	Mehr Infekte	Narbenhernien	Nebenmilz
LS	6 (16,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
OS	1 (8,3%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)

Tab. 15. Art der Spätkomplikationen und deren absolute Anzahl und Anzahl in Prozent (zwischen Klammern).

Die multivariate Analyse ergab, dass die LS Gruppe signifikant weniger Spätkomplikationen aufwies ($p < 0,02$), zudem ist die Komplikationsrate geringer bei Patienten mit einem höheren BMI ($p < 0,025$). Einen weiteren signifikanten Einflussfaktor stellt der Operateur dar ($p < 0,02$).

3.2.4 Andere Parameter

Der Krankenhausaufenthalt war signifikant ($p < 0,0001$) kürzer in der LS Gruppe ($n=50$) mit einem Mittelwert von $4,5 \pm 2,4$ Tage (Bereich, 1-15 Tage), in der OS Gruppe ($n=15$) war die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer $6,3 \pm 1,5$ Tage (Bereich, 4-10 Tage). Die Patienten in der LS Gruppe waren prozentual zufriedener mit der Behandlung (Tab. 16). Dies konnte jedoch nicht statistisch bestätigt werden (Spearman, ns).

Zufriedenheit	6	5	4	3	2	1
LS (37)	43,2% (16)	37,8% (14)	13,5% (5)	0	2,7% (1)	2,7% (1)
OS (12)	16,7% (2)	50,0% (6)	25% (3)	8,3% (1)	0	0

Tab. 16. Zufriedenheit der Patienten, prozentual und in absoluter Zahl.

Müssten die Patienten sich erneut für eine Operationstechnik entscheiden, sollten diese angeben, zu welcher Technik sie tendieren würden. Die Patienten der LS Gruppe würden sich zum größten Teil wieder laparoskopisch operieren lassen. In der OS Gruppe hingegen würde sich kein Patient erneut mit einer offenen Splenektomie operieren lassen (Tab. 17). Dieser Aussage ist jedoch nicht statistisch signifikant (Spearman, ns).

Operationstechnik	Laparoskopisch	Offen	Egal
LS	81,1% (30)	2,7% (1)	16,2 % (6)
OS	41,7% (5)	0	58,3% (7)

Tab. 17. Wahl der Operationstechnik bei (hypothetischer) neuen Operation, prozentual und in absoluter Zahl.

In der Nachsorgeuntersuchung wurden die Patienten nach einer persistierenden Kortisoneinnahme gefragt (für ITP). In beiden Gruppen nahm 1 Patient noch Kortison für diese Indikation, beide nahmen 5 mg/d. Der Patient in der LS Gruppe war ein „non responder“ mit einem aktuellen Thrombozytenwert von $40 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient in der OS Gruppe war ein „partial responder“, mit einem aktuellen Thrombozytenwert von $93 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. Die Reduktion des Kortisonbedarfs war signifikant größer in der LS Gruppe (Spearman; $r=0.7$; $p<0,05$).

4 DISKUSSION

4.1 Studiendesign

4.1.1 *Signifikanz, Bias und Stärke der Studie*

Diese Studie ist eine retrospektive „*case-control*“ Studie. In der Studie wurde versucht die Variablen zu selektieren, die einen Einfluss auf die Ergebnisse der Splenektomie bei einer ITP haben und maßgeblich zum Ergebnis der Operation beitragen, in Abhängigkeit vom operativen Verfahren. Solche Studien haben den Nachteil, dass sie erstens für Bias empfindlich sind und zweitens eine niedrige externe Validität haben. Dadurch können solche Studien nicht generalisiert werden und bilden einen Überblick über das aktuell vorliegende Patientengut. Im Grunde können nur RCT's (Randomized Clinical Trials) generalisiert werden und nur aus solchen Studien kann eine Aussage über eine Krankheit, deren Behandlung und deren Outcome gemacht werden [83]. Eine RCT ist per Definition prospektiv, (doppelt)blind und muss um eine Voraussage machen zu können eine ausreichend große Fallzahl haben. Für unsere Patientenpopulation (ITP) wäre dies nur in einer Multi-Center Studie zu realisieren. Zurzeit ist es nicht realisierbar, dass eine RCT mit der Zielsetzung der Einflussfaktoren nach Splenektomie bei ITP durchgeführt wird, wobei wie in der vorliegenden Studie in einem spezifischen Patientenkollektiv zwischen einer LS und OS Gruppe verglichen wird. Weiterführende Studien wären zum aktuellen Zeitpunkt unethisch oder zumindest schwer durchführbar, da die Laparoskopie als Standardverfahren bei der Splenektomie wegen ITP gilt und nur gelegentlich die offen-chirurgische Splenektomie bei einer ITP angewandt wird. Andererseits können verschiedene „*case-control*“ Studien, zusammen mit andere Evidenzfaktoren oder andere Studien, einen kausalen Zusammenhang zwischen bestimmten Risikofaktoren für eine bestimmte Krankheit oder Frage liefern [104]. In dieser Studie war das Ziel zu untersuchen, ob die LS genau so gute Operationsresultate hat im Hinblick auf die Responserate (primäre Fragestellung) und auf die Komplikationsrate (sekundäre Fragestellung). Mittels einer multivariaten Analyse wurde versucht Variablen (Risiken), die zum guten oder schlechten Operationsergebnis beitragen, ausfindig zu machen.

Der wichtigste Faktor, der eine Bias verursachen kann, ist die Zusammenstellung der beiden Gruppen. Wenn zwei Gruppen verglichen werden, sollten die Gruppen möglichst vergleichbar sein und möglichst keine Unterschiede bestehen, ob ein Patient die Behandlung A oder B bekommt, dies wird *Selection Bias* genannt. Um die Selection Bias zu optimieren und Fehler auszuschließen, müssen Patienten randomisiert werden, das heißt, dass sie „blind“ und zufällig in eine Gruppe aufgeteilt werden. In dieser Studie wurde die zu untersuchende Gruppe LS und die Kontrollgruppe OS selektiert auf Basis der Diagnose ITP. Die Entscheidung, ob eine laparoskopische oder offene Operation durchgeführt wird, wurde unabhängig von der Durchführung dieser Studie getroffen und auch unabhängig von Nebenerkrankungen oder andere Entscheidungsparameter. Die *Performance Bias* beinhaltet den Placebo-Effekt der Patienten (auch *Recall Bias* genannt) und die Voreingenommenheit der Untersucher (auch *Interviewer Bias* genannt). Um dies zu vermeiden, sollten Studien doppelblind durchgeführt werden, dies ist jedoch in der Chirurgie schwierig zu realisieren. In dieser Studie war die Hauptfrage, ob die Responserate nach der Operation und im Langzeitverlauf bei der LS gleich ist wie bei der OS. Die Responserate wird anhand eines objektiven Parameters, nämlich den Thrombozytenwerten, gemessen. Die Kriterien für eine „complete response“ wurden am Anfang der Studie festgelegt (Thrombozytenwert $>150 \cdot 10^3/\mu\text{l}$). *Attrition Bias* bedeutet, dass bestimmte Patienten der einen Gruppe auf systemische Weise aus der Nachsorgeuntersuchung ausgeschlossen werden, jedoch nicht in der anderen Gruppe. In dieser Studie wurden Patienten in der OS Gruppe 3 Patienten von 18 Patienten mit ITP statistisch nicht berücksichtigt. Hier handelte es sich um zwei Patienten mit metastasierenden Tumorleiden, wobei eine Hemihepatektomie und eine Hemikolektomie durchgeführt wurde. Bei einem dritten Patienten wurde neben der Splenektomie, zusätzlich eine Leberbiopsie und eine Narbenhernienkorrektur durchgeführt. Ansonsten wurden lediglich Patienten aus der Nachuntersuchung ausgeschlossen, die verstorben waren oder die nicht für eine Nachuntersuchung erreichbar waren (25% in dieser Studie, siehe auch 4.1.2). *Detection Bias* oder *Observation Bias* deutet auf einen Unterschied der *Outcome*-Messungen (z.B. andere Sammlung und Verarbeitung der Daten) in beiden Gruppen hin [8,104]. In dieser Studie sind für die Outcome-Messungen Fragebogen (Anlage 10.1) erstellt worden, die sowohl bei der telefonischen Datenerhebung, als auch bei der Krankenaktenrecherche systematisch benutzt wurden.

4.1.2 Nachuntersuchung

In der vorliegenden Studie hatten wir eine Ausfallrate von 12 Patienten (23,5%) in der LS Gruppe und 3 Patienten (20%) in der OS Gruppe. Bei einem Nachsorgeintervall länger als 5 Jahre (n=28) in der LS Gruppe lag die Ausfallrate bei 8 Patienten (28,6%), für die OS Gruppe (n=15) bei 3 Patienten (20%). Zusammengerechnet (n=43) gab es eine Ausfallrate von 25,5%. Ausfallraten werden selten oder nur vage in einigen Studien angegeben („*Many patients were lost for follow-up 2-5 years after splenectomy, probably because of a satisfactory clinical situation*“ [95]). In der Literatur konnten dennoch einige Studien gefunden werden, die präzisere Angaben zur Ausfallrate machten. Tabelle 18 zeigt diese Studien zum Vergleich.

Autor	Jahr	Ausfallrate	Nachsorge Intervall (Monate)	Bereich
Gegenwärtige Studie	2004	23,5%	60	1,0-8,8 Jahre
Schwartz et al [116]	2003	21%	60	
Kumar et al [76]	2002	24,3%	12	
Stanton et al [122]	1999	17,9%	30	2-60 Monate
Mazzucconi et al [86]	1999	5,3%	83	
Julia et al [72]	1990	33,8%	36	
Meyer G. et al	1998	12%	13,5	4-31 Monate
Fenaux et al. [44]	1989	0	12	

Tab. 18. Verschiedene Studien mit Angabe der Ausfallrate.

Die Ausfallrate ist wichtiger Bestandteil in der Betrachtung von Patientenkollektiven und sollte bei jeder Studie angegeben sein, da sie bestimmend für die externe Validität einer Studie ist. Mögliche Erklärungen für die hohen Ausfallraten in diesen Studien sind unter anderem das junge Durchschnittsalter der Patienten (40 Jahre), die aus verschiedenen Gründen nicht für eine Nachuntersuchung zur Verfügung stehen (Umzug, Migration, usw.). Des Weiteren geht es vielen Patienten nach einer Remission klinisch gut, so dass sie daher nicht zur Nachsorgeuntersuchung zum Arzt gehen. Empfehlenswert wäre jedoch für ITP - Patienten ein regelmäßiger Nachsorgetermin bei einem Arzt, nicht nur wegen der Diagnose der ITP und eines möglichen Rezidivs, sondern auch zur Vorbeugung des OPSI Syndroms (siehe 1.8). Najean et al [95] postulieren in ihrer Studie ebenfalls, dass Patienten die nicht bei

einer Nachuntersuchung erfasst werden, angeblich gesund und zufrieden sind. Natürlich ist eine Bias hier nicht auszuschließen, denn Patienten könnten Komplikationen erlitten oder ein Rezidiv bekommen haben und daher den Arztbesuch meiden oder sich in anderen Kliniken vorstellen. Letzten Endes kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten nicht doch verstorben sind und aus diesem Grund eine weitere Kontrolle unmöglich ist.

In dieser Studie wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Patienten, die nicht erreicht werden konnten, waren entweder verzogen, hatten keinen Festnetzanschluss oder waren verstorben. Alle Patienten, die erreicht wurden (zufriedene und unzufriedene Patienten), waren bereit an der telefonischen Nachuntersuchung teilzunehmen.

4.2 Besprechung der Resultate und Literaturvergleich

Bei der Literatursuche wurden *The Cochrane Library* und *Medline* (Pubmed und Wispis) (von 1966 bis 2004) benutzt und mit den Suchwörtern „*splenectomy*“, „*ITP*“, „*idiopathic thrombocytopenic purpura*“, „*laparoscopic splenectomy*“, „*Werlhof*“ und Kombinationen mit „*laparoscopy*“ recherchiert. Publikationen in English, Deutsch und Französisch wurden eingeschlossen. Um die Suche zu vergrößern wurde zusätzlich über Querverbindungen (*Related articles*) gesucht, sowie Referenzen von Publikationen herangezogen.

4.2.1 Responserate und prädiktive Faktoren

Die LS Gruppe hat keine Nachteile im Vergleich mit der OS Gruppe hinsichtlich der Responserate. Sowohl die LS als auch die OS waren und sind eine der effektivsten Therapien bei Vorliegen einer ITP. Eine Publikation propagierte eine ablehnende Haltung gegenüber der Splenektomie [12]. Der Autor, Bell, führte verschiedene Publikationen an, die beweisen sollten, dass bei längerem Nachsorgeintervall nach Splenektomie die Rezidivrate größer sei, als nach Kortison- und Immuntherapie. Diese Degradierung und Verurteilung der Splenektomie ist jedoch nicht gerechtfertigt. Obwohl bisher noch keine „*randomized controlled trial*“ (höchste Evidenzstufe einer Studie) durchgeführt worden ist, hat sich die offene und laparoskopische Splenektomie in vielen retrospektiven und in einigen prospektiven Studien (ca. 436 Studien von 1966 bis 2004) bewährt [75].

Mit den heute verfügbaren Behandlungsmethoden gilt die Splenektomie zwar nicht mehr als primäre Therapie, da sie zum einen nicht kausal wirkt und zum anderen irreversibel ist. Anti-D und Anti-Immunglobulintherapie sind im Vergleich jedoch genauso wenig etabliert wie die Splenektomie, diese sind jedoch reversibel. Obwohl diverse Studien [78,113] neue Behandlungsverfahren als „Milz-erhaltend“ präsentieren, handelt es sich eher um „Splenektomie-herauszögernde“ Therapien. Die Responderaten werden zwar „*long-term*“ genannt, jedoch fehlt hier noch der Beweis [113]. Teilweise wird als Kriterium für die Response schon eine Thrombozytenzahl $>20 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ [13,43,113,122] ausgewählt, anstatt die in der Literatur üblichen $>50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. Ein weiterer Nachteil der Anti-D Therapie ist, dass diese nur bei Rh-positiven Patienten benutzt werden kann. Außerdem sollte die begleitende Morbidität der Immuntherapie in Betracht gezogen werden (2,8% [113], Kopfschmerzen, Übelkeit, Hämaturie, intravaskuläre Hämolyse und selten ein akutes Nierenversagen [52,113]).

Im Jahre 2003 erschien eine randomisierte, kontrollierte Studie [53], eine der wenigen auf dem Gebiet der ITP. In dieser Studie wurde die Splenektomierate einer Routinegruppe (ausschließlich Kortisonbehandlung) mit einer Testgruppe (Kortison- mit zusätzlicher Anti-D-Behandlung) verglichen. Leider führte eine fehlende Compliance der Patienten und ihrer Ärzte dazu, dass das Protokoll nicht exakt befolgt wurde. Patienten in der Anti-D Gruppe wurden unter anderem „zu früh“ (nach Richtlinien des Protokolls) splenektomiert. Fazit der Studie war, dass die Anti-D Behandlung erstens die Kortisontherapie reduziert, zweitens die Splenektomie hinauszögert, aber nicht ersetzt [53]. In der Literatur gibt es bislang keine Hinweise darauf, dass die Anti-D-Therapie der Splenektomie deutlich überlegen ist. Gute Langzeitverlaufsergebnisse von Anti-D in Vergleich zur Splenektomie gibt es ebenfalls nicht.

Die Kostenanalysen [5,13], die im Jahr 2000 und 2002 publiziert wurden, zeigen, dass die Immuntherapie billiger als die Splenektomie ist. Dies ist jedoch so nicht haltbar, wenn man berücksichtigt, dass die Autoren in dieser Kostenanalysen davon ausgehen, dass durch die Anti-D-Therapie im Langzeitverlauf letztendlich 47% der Patienten splenektomiert werden. Diese Behauptung basiert auf der Datenanalyse von –in der Publikation- nicht näher genannten retrospektiven Studien ohne Kontrollgruppe. Jedoch war in der o.g. RCT-Studie [53] aufgefallen, dass sowohl in der Standardtherapiegruppe als auch in der Anti-D Gruppe im Vergleich zu früheren retrospektiven Studien weniger Patienten splenektomiert wurden. Dies bedeutet, dass nicht ohne weiteres die Schlussfolgerung gezogen werden kann, dass mit der Anti-D-Therapie weniger Patienten splenektomiert werden und diese Therapie letztendlich preiswerter als die Splenektomie ist.

Weiterhin wurden in einer Metaanalyse [75] 47 „*case series*“ selektiert und deren Patientendaten zusammengerechnet. Daraus konnte eine CR-Rate nach LS und OS bei Erwachsenen von 66 % berechnet werden. Das mittlere Nachsorgeintervall betrug 29 Monate (Bereich, 1-153 Monate). Wenn die PR- und CR-Rate zusammengerechnet wurden, hatten 88% der Patienten eine Response nach operativer Behandlung. Mit einem Nachsorgeintervall länger als 5 Jahre (Mittelwert 7,25 Jahre, Bereich 60 -153 Monate) betrug die CR-Rate 64% [75]. Damit scheint die oben genannte These Bells (siehe 4.2.1) widerlegt zu sein [12].

Im oben genannten Review von Kojouri et al [75] werden verschiedene Patientenkollektive mit einander verglichen (Abb. 24). Die Autoren gehen zudem davon aus, dass die LS und die OS ohne weiteres die gleichen Responderaten und Rezidivraten haben, obwohl es – theoretische – Überlegungen und Bedenken gibt, dass die LS tatsächlich genauso gut ist wie die OS (siehe Einleitung).

In unsere Studie wurde eine CR von 81,1% für die LS Gruppe und 81,8% für die OS Gruppe verzeichnet. CR und PR zusammen ergaben eine Erfolgsrate von 89,2 % für die LS Gruppe und 90,9% für die OS Gruppe. Was die Responderate betrifft, ergaben sich bei der statistischen Berechnung der multiplen Regression in unserem Kollektiv von Patienten keinen signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Das heißt, dass die LS mindestens genauso effektiv gewesen ist, wie die OS. Zwar können diese Resultate, aufgrund der geringen externen Validität der vorliegenden Studie, nicht auf die gesamte Population der ITP Patienten extrapoliert werden doch können die Gruppen unserer Studie zusammen berechnet werden. Dann ergibt sich mit einem Nachsorge-Intervall länger als 5 Jahre (Mittelwert $8,2 \pm 2,5$ Jahre, Bereich 5,0-12,7 Jahre) eine Gesamt-CR-Rate von 81,3%. Dies ist deutlich höher als der Mittelwert der meisten vorangegangenen Studien (Abb. 25).

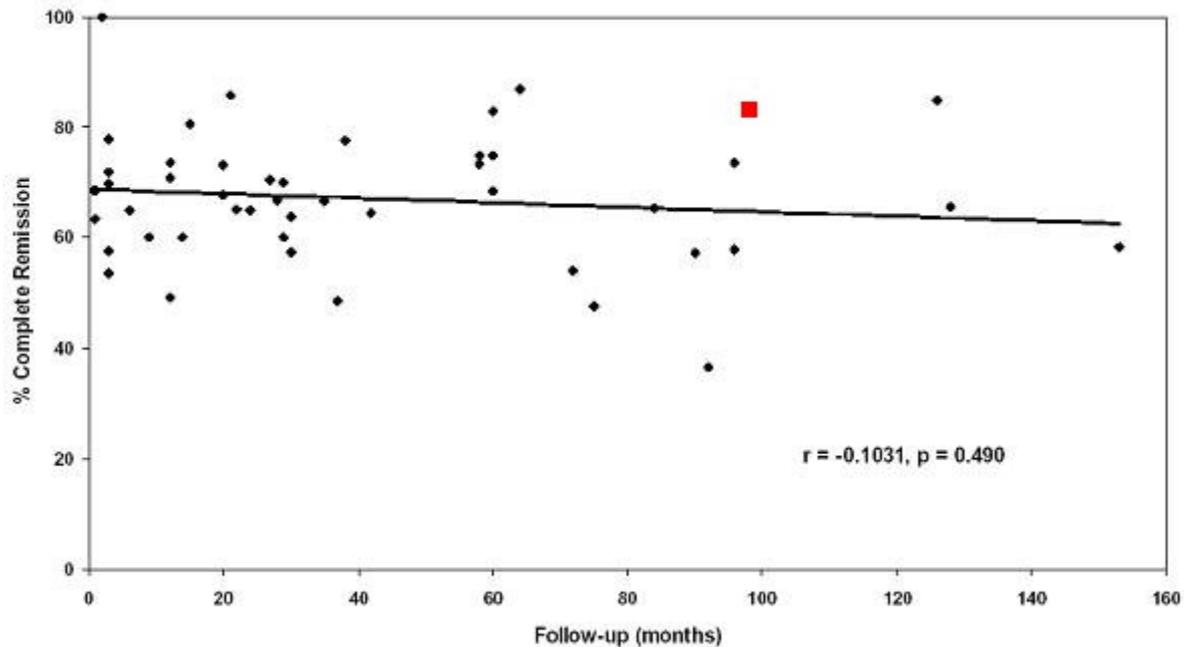


Abb. 25. 47 Case studies werden hier dargestellt. Die mittlere Remissionsrate (jetzt berechnet aus allen einzelnen Studien, anstatt alle Patienten zusammen) ergibt 67% (Bereich 37-100%). Es scheint so zu sein, dass die Responderate, mit einer längeren Nachsorge-Intervall langsam sinkt [75]. Rot und viereckig markiert wird die mittlere Remissionsrate dieser Studie angegeben.

In unserer Studie lag die Rezidivrate (nach postoperativer CR) bei 16,2% in der LS Gruppe und bei 27,3% in der OS Gruppe, vergleichbar mit Resultaten in der internationalen Literatur [57,142]. In der Studie von Meyer et al [92] wird darauf hingewiesen, dass die größte Rezidivrate zwischen 6-48 Monate postoperativ beobachtet wird. Die ersten 16 Patienten unserer Studie sind nahezu identisch mit dem Patientenkollektiv in der oben genannten Studie, wo das Nachsorgeintervall über einem Jahr lag. In der o.g. Studie [92] hatten 8/14 eine CR. Von diesen Patienten konnten 11 (11/14) telefonisch erreicht werden. Eine Patientin war verstorben, unabhängig von der ITP, 7/11 waren CR, 2/11 PR, 1/11 NR. Es sind daher keine weiteren Rezidivfälle beobachtet worden. In dieser Studie können wir daher nicht die – nicht signifikante – geringe Tendenz von höheren Rezidivraten bei längerem Nachsorgeintervall, festgestellt durch Kojouri et al [75] belegen.

Die hämatologische Bedeutung von Nebenmilzen und die Resultaten nach der operativen Entfernung sind unklar. Rudowski berichtet über eine Inzidenz von Nebenmilzen von 84% bei Patienten mit refraktöser ITP [110]. Die Erfolgsrate nach Nebenmilzentfernung liegt zwischen 27% [130] und 75% [7]. Die Inzidenz von Nebenmilzen in der normalen Population liegt zwischen 15% und 20% [134]. Obwohl Gigot et al die

laparoskopische Splenektomie stark kritisieren mit einer residuellen Nebenmilzrate von 50% nach LS [58], wird in der Literatur eine Nebenmilzrate während der LS von 6-39% berichtet [57,126]. In unserer Studie beträgt die Nebenmilzrate in der LS Gruppe 17% und liegt damit im normalen Bereich. Bei den Patienten in der LS Gruppe mit einem Rezidiv wurde keine Nebenmilz gefunden. In der OS Gruppe hatte ein Patient mit einem Rezidiv eine Nebenmilz, die operativ entfernt wurde (siehe 3.2.2 und 3.2.3.3).

Was die prädiktiven Faktoren bzw. die Einflussfaktoren auf das Outcome der Patienten betrifft, sind verschiedene Studien in der Literatur erschienen, die das jüngere Alter, die positive Reaktion auf Kortisontherapie (präoperativ), das kürzere Intervall zwischen Diagnose und Splenektomie, die splenische Sequestration der Thrombozyten, die Reaktion auf Immunglobulintherapie und präoperative Thrombozytenwerte als prädiktive Faktoren angeben. Julia et al werteten 61 präoperative Faktoren statistisch aus, um prädiktive Faktoren zu finden [72]. Das Alter wird am häufigsten als prädiktiver Faktor genannt. Das Alter war in sieben Studien nach multivariaten Analysen eine signifikante unabhängige Variable [41,43,44,72,73,76,114]. In unserer Studie war das Alter keine signifikante unabhängige Variable, auch nach univariater Analyse konnte keine Korrelation zwischen Alter und Response nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich postoperativ ein höherer Anstieg der Thrombozyten bei jüngeren Patienten. Studien, die die Sequestrationstelle der Thrombozyten in Bezug auf Responsedaten nach Splenektomie beurteilt und verwertet haben, weisen darauf hin, dass ältere Patienten sehr oft keine alleinige Milzsequestration aufweisen, jedoch eher eine gemischte oder nur hepatische Sequestration von Thrombozyten haben. Dies ist eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen dem jüngeren Alter und der CR - Raten. Jedoch kamen Akwari et al zu dem Ergebnis, dass zwar das Alter ein prädiktiver Faktor ist, aber die splenische Sequestration von Thrombozyten dies nicht ist [7]. Außerdem scheint der Großteil der älteren Patienten auch einen genügenden Anstieg der Thrombozyten zu haben, des Weiteren wurden wiederum in den verschiedenen Studien unterschiedliche Definitionen von Response benutzt. Aus den oben genannten Gründen können in Bezug auf Alter und Response keine Schlussfolgerungen getroffen werden.

Die meisten Studien, die prädiktive Faktoren für einen CR ausgewertet haben, werden in Tabelle 20 gezeigt. Tabelle 19 zeigt eine Art Zusammenfassung der Tabelle 20, worin die Anzahl der Studien angegeben werden, die bestimmte prädiktive oder nicht prädiktive Faktoren angeben. Aus diesen Tabellen ist es praktisch unmöglich Schlussfolgerungen in Bezug auf prädiktive Faktoren und Response zu ziehen. Schon 1990 beantwortete Julia et al die Frage, warum es so schwierig ist prädiktive Faktoren für die Response der ITP auf die

Therapie zu bestimmen. In der Einleitung der vorliegenden Studie wurde bereits erwähnt, dass die ITP eine heterogene Krankheitsentität aufweist. Die Pathogenese ist noch teils unaufgeklärt und könnte auf verschiedene Entitäten der ITP und auf verschiedene Mechanismen zurück zu führen sein. Es gibt ITP-Formen mit IgG Antithrombozyten Antikörpern, aber auch mit IgM Antithrombozyten Autoantikörpern [29]. Außerdem gibt es verschiedene Subklassen der IgG-Typ Autoantikörper, die unterschiedliche kinetische Auswirkungen auf den Abbau der Thrombozyten haben [30]. Aus noch ungeklärten Gründen gibt es drei mögliche Wege der Entfernung der Thrombozyten aus dem Körper: hepatisch, splenisch und hepato-splenisch. Überdies zeigen verschiedene thrombozytenkinetische Studien eine große Variabilität in Thrombozytenüberlebenszeit [10,56,119].

Des Weiteren wurde in der Einführung (siehe 1.4) erwähnt, dass erstens andere Immunmechanismen überwiegen können (Lyse mittels Komplementsystem [77,127]), zweitens andere Organe als Produzent der Antikörper wichtiger sind (Knochenmark) oder drittens andere Organe als Abbaustelle der sensibilisierten Thrombozyten bedeutender sind (Leber, Knochenmark, Lunge?). Auch kann die potentielle Verminderung der Thrombozytenproduktion durch Inhibition oder Abbau der Megakaryozyten bei einigen ITP Patienten eine Erklärung für eine refraktäre ITP [10,23,64,123] sein. Diese Phänomene könnten auch eine Erklärung für Rezidive nach primär erfolgreichen Behandlung der ITP durch Splenektomie sein, wenn andere Organe (zusammen) teilweise die Funktionen der Milz übernehmen oder gar eine ebenso wichtige oder wichtigere Rolle als die Milz bei bestimmte Formen der ITP spielen [30,64].

	Alter	Thrombozyte	BMI	Geschlecht	Dauer ITP	KS Respons	IG Respons	Milzabbruch	Blutung
Prädiktiv	3/7	4/3	0/0	1/0	2/0	4/0	2/0	2/0	0/1
Nicht prädiktiv	9/1	2/3	0/1	5/1	10/2	6/3	3/1	3/1	0/0

Tab. 19 Anzahl der Studien (univariate/multivariate) die bestimmte prädiktive bzw. nicht prädiktive Faktoren angeben (Alter der Patienten, wobei geringeres Alter eine bessere Response hat; präoperativer Thrombozytenwert; ITP Dauer (Diagnose-OP Intervall); präoperative KS Respons; IG (Immunglobulin) Response; Milzabbau der Thrombozyten; Blutung (präoperative Blutungsneigung der ITP Patienten).

Publikation	Jahr	OP methode	Pat.	Nachsorge (Monate)	Prädiktiv	Nicht prädiktiv
Multivariate						
Gegenwärtige Arbeit	2004	LS und OS	48	98,5	-	Geschlecht, Alter, BMI, ED bis OP Intervall, präOP KS Therapie oder I.V. IgG, präOP Wert der Thr., Chirurg, OP Dauer, Nebenmilz, postoperativer Response.
Duperier [41]	2002	LS	67	22	Alter, Thr. $<70 \times 10^3/\mu\text{l}$	k.A.
Kumar [76]	2002	LS und OS	140	37,5 (median)	Alter, Thr.	k.A.
Fabris [43]	2001	k.A.	61	91	Alter <40 J.	ITP Dauer, KS Response, I.V. IG Response, Thrombozytenwert
Kathouda [73]	2001	LS	67	38 (median)	Alter <40 J.	Thr., KS Response,
Julia [72]	1990	OS	138	36 (median)	Alter, Blutungsgrad präoperativ	Haematokrit (präoperativ)
Schiavotto [114]	1989	OS	133	70	Alter <40 J.	ITP Dauer, KS Response
Fenaux [44]	1989	OS	181	12	Alter, Thr. <i>postoperativ (10T.)</i>	Milzsekwestration
Univariate						
Chen [24]	2001	OS	52	k.A.	Jüngeres Alter, Thr.	ITP Dauer, Geschlecht
Choi [26]	2001	LS und OS	79	23	I.V. IG Respons, Thr. (postoperativ)	Geschlecht, Alter, ITP Dauer, KS Response, Antithrombozyten Antikörper
Radaelli [105]	2000	k.A.	65	129	KS Respons	Alter, ITP Dauer, I.V. IG Response, Milzsekwestration
Vecchio [129]	2000	OS	26	k.A.	Thr. $<30 \times 10^3/\mu\text{l}$, Geschlecht	Alter, ITP Dauer, KS Response
Mazzucconi [86]	1999	k.A.	94	83 (median)	Antithrombozyten IgG Antikörper Titer	Alter, ITP Dauer, KS Response
Harold [62]	1999	LS	27	20	KS Respons	k.A.
Ruivard [111]	1999	k.A.	75	42 (median)	-	Alter, ITP Dauer, KS Response, I.V. IG Response
Najejan [95]	1997	OS	268	k.A.	Milzsekwestration	-
Shiino [117]	1996	k.A.	26	k.A.	Alter < 50 J., Thr. $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$, I.V. IgG Response	KS Response
Winde [139]	1996	LS und OS	72	k.A.	Milzsekwestration	k.A.
Naouri [96]	1993	OS	72	65 (median)	KS Respons	Geschlecht, Alter, ITP Dauer, Milzsekwestration, Thrombozyten postop, Antithrombozyten IgG
Chirletti [25]	1992	OS	70	21	I.V. IgG Respons	Alter, ITP Dauer, KS Response
Akwari [7]	1987	OS	100	k.A.	Alter	Geschlecht, Thrombozytenüberlebenszeit, Antithrombozyten Antikörper
Gugliotta [60]	1981	OS	-	k.A.	k.A.	Alter, ITP Dauer
Difino [38]	1980	OS	37	37 (median)	-	Alter, Geschlecht, KS Response, Thr. (postOP), ITP Dauer
Brennan [18]	1975	OS	29	14	KS Respons	k.A.

Tab.20. Verschiedene Studien, die eine Analyse der möglichen prädiktiven Faktoren durchgeführt haben.

Pat.=Patientenanzahl, Nachsorge: Mittelwert in Monaten.

OP= Operation, ED= Erstdiagnose, k.A.= keine Angaben, KS= Kortison, Thr.=Thrombozyten

4.2.2 *Komplikationen und prädiktive Faktoren*

Die Splenektomie ist vorläufig noch immer die Therapie der Wahl mit der besten Ansprechrate bei einer ITP. Jedoch muss die Komplikationsrate niedrig sein, da unbehandelte ITP Patienten eine relativ niedrige Morbidität und Mortalität haben (0,4-1,6%) [75]. Auch bei einer medikamentösen Therapie (Kortison, Anti-D) sollte die begleitende Morbidität der Immuntherapie in Betracht gezogen werden (2,8% [113], Kopfschmerzen, Übelkeit, Hämaturie, intravaskuläre Hämolyse und selten ein akutes Nierenversagen [52,113]).

Randomized Controlled Trials gibt es für die meisten dieser Therapien noch nicht, genauso wenig wie Langzeitverlaufresultate [75,103]. Es ist von evidenter Bedeutung herauszufinden, wie häufig Komplikationen nach Splenektomie sind und wo diese Komplikationen auftreten. Des Weiteren ist die Frage nach der Operationstechnik entscheidend und im Speziellen, ob es einen Unterschied gibt zwischen der LS und der OS gibt.

4.2.2.1 *Intraoperative Komplikationen*

In unserem laparoskopischen Patientenkollektiv wurden zwei Konversionen (3,9%) und eine (laparoskopische) Revision (2,0%) durchgeführt. Bei allen Patienten war die Ursache eine größere Blutung, andere Ursachen konnten nicht eruiert werden. Der erste Patient mit einer Konversion war auch der erste Patient in der LS Gruppe und hatte ein überdurchschnittliche große Milz (680 g), dies war jedoch nicht der Fall für die andere beiden Patienten. Brodie et al [19] haben die möglichen ursächlichen Faktoren für Konversionen bei der LS untersucht. Als mögliche (nicht signifikante) Ursachen werden cardiopulmonale Instabilität, Verwachsungen und technische Fehler genannt. Zwischen ihrer LS Gruppe (n=22) und ihrer Konversiongruppe (n=5) waren sowohl die Operationszeiten länger, als auch die prä- und postoperativen Thrombozytenanzahl höher. Bei unserer Konversionspatienten konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen ausfindig gemacht werden, vor allem die Thrombozytenzahl betreffend. Die Operationsdauer (140 und 150 min) lag bei beiden Konversionpatienten über dem Mittelwert (108 min ± 48 min).

In unserer Studie wurde der Blutverlust in beiden Gruppen als intraoperative Komplikation in einer multivariaten Analyse untersucht. Der Blutverlust war nicht signifikant größer in der LS Gruppe im Vergleich zur OS Gruppe. Der Blutverlust in beiden Gruppen war

deutlich beeinflusst durch den Chirurgen ($p < 0,05$). Weiterhin konnte herausgefunden werden, dass der Blutverlust mit steigendem Alter zunahm ($p < 0,05$) und bei höherem Alter kam es signifikant häufiger zu einer Transfusionsgabe ($p < 0,0001$). Einen niedrigeren Blutverlust gab es bei einem höheren BMI ($p < 0,002$). Nur in der LS Gruppe konnte eine Korrelation zwischen Operationsdauer und Blutverlust gefunden werden (Pearson; $r = 0,43$; $p < 0,01$). Aus den vorliegenden Daten kann somit geschlossen werden, dass die LS während der Operation keine Nachteile gegenüber der OS hat.

Auch andere Studien zeigen, dass der Blutverlust geringer ist, wenn die LS im direkten Vergleich mit der OS bei Patienten mit einer ITP steht (Tab. 21.). Auch Winslow konnte dies in seiner „Meta-Analyse“ nachweisen, jedoch hat er alle Indikationen für eine Splenektomie zusammengerechnet und traf keine Unterscheidungen, ob es sich um eine Splenektomie bei ITP oder z.B. eine posttraumatische Splenektomie handelte [140].

Publikation	Jahr	Patienten LS	Patienten OS	Blutverlust LS (ml)	Blutverlust OS (ml)	Transfusion LS	Transfusion OS	Unterschied
Gegenwärtige Arbeit	2002	46	14	657,3 ± 900	487,1 ± 465,2	12% Blut 10% Plasma	33% Blut 25% Plasma	NS
Brunt [20]	1996	26	20	222 ± 280	376 ± 500	15% Blut	10% Blut	NS
Friedman [49]	1996	29	18	205 ± 155	285 ± 196	-	-	NS
Watson [135]	1997	13	47			0% Blut 8% Plasma	13% Blut 19% Plasma	NS
Lozano-Salazar [79]	1998	22	27	-	-	9% Blut 9% Blut	11 % Blut 4% Plasma	-
Shimomatsuya [118]	1999	14	20	321 ± 264	524 ± 648	7% Blut	5% Blut	NS
Marassi [84]	1999	14	15	146,4	223,1	-	-	NS
Tanoue [124]	1999	35	41	154,4 ± 157	511 ± 375,1	-	-	$p < 0,01$
Donini [40]	1999	24	8	222 ± 241	375 ± 266	0%	25% Blut	Transfusion : $p < 0,01$

Tab. 21. Vergleich des Blutverlustes bei LS und OS in der internationalen Literatur bei ITP Patienten.

4.2.2.2 Frühzeitige Komplikationen und prädiktive Faktoren

Unter frühzeitigen Komplikationen werden Komplikationen, die noch während des Krankenhausaufenthalts der Patienten auftreten, zusammengefasst. Erfasst wurden Nachblutung, Revision, Infektion (der Wunde), Atelektase, Pneumonie, Pleuraerguss, (Sub)Ileus, Thrombose und postoperative Transfusion. In unserem Patientenkollektiv betrug die Frühkomplikation 25,5% in der LS Gruppe und 73,3% in der OS Gruppe. Ein

signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Ursache hierfür war die geringe Anzahl der Patienten in der OS Gruppe. In einen Review von Winslow [140] konnte mit einer univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen Komplikationen in der LS und OS Gruppe festgestellt werden (26,6% in der OS Gruppe, 15,5% in der LS Gruppe). Auch per Organgruppe waren die Komplikationen signifikant höher in der OS Gruppe in Vergleich zur LS Gruppe, wobei nur Studien in Betracht gezogen wurden, die direkt die OS mit der LS verglichen hatten. Pulmonale Komplikationen kamen bei 9% in der OS Gruppe und bei 3,8% in der LS Gruppe vor ($p < 0,0001$), Wundkomplikationen kamen 4,3% in der OS Gruppe vor und bei 1,6% in der LS Gruppe ($p < 0,001$), infektiöse Komplikationen kamen 3,8% bei der OS Gruppe vor und 1,0% bei der LS Gruppe ($p < 0,0001$), gastrointestinale Komplikationen wurden bei 2,5% in der OS Gruppe gesehen und 1,3% in der LS Gruppe ($p < 0,03$). Andere Komplikationen (Blutung, kardiale, thrombotische, neurologische oder urogenitale Komplikationen) waren nicht signifikant unterschiedlich [140]. Auch im Review von Kojouri et al [75] werden die postoperativen Komplikationen zwischen OS und LS verglichen. Die LS hatte mit 9,6% postoperativen Komplikationen eine signifikant geringere Komplikationsrate ($p < 0,008$) im Vergleich zur OS (12,9%). Leider wird in diesem Review nicht die Art der Komplikationen erläutert, wodurch der direkter Vergleich mit der Studie von Winslow und dieser Studie nicht möglich ist.

Die geringere Komplikationsrate die in unserem LS Kollektiv schon angedeutet wurde, stimmt also mit der internationalen Literatur überein [75,140]. Die Komplikationsrate war im Allgemeinen niedriger in der LS Gruppe im direkten Vergleich mit der OS Gruppe. Die LS ist daher sicher und weniger komplikationsträchtig als die OS.

4.2.2.3 Spätzeitige Komplikationen und prädiktive Faktoren

Als Spätkomplikationen wurden 3 Komplikationen erfasst, nämlich vermehrte Infekte, Hernien (operationspflichtig) und Nebenmilzen (operationspflichtig). In unserem Patientenkollektiv waren die Spätkomplikationen in der LS Gruppe (16,2%) signifikant geringer als in der OS Gruppe (33,3%) ($p < 0,02$). Interessant ist dabei, dass in der LS Gruppe keine Nebenmilzen gefunden wurden, was bei der Einführung der laparoskopischen Splenektomie vermutet wurde.

Die schlimmste Spät-Komplikation ist das OPSI Syndrom, wie bereits zuvor erwähnt. Ein Patient in der LS Gruppe musste wegen einer gefährlichen Pneumonie stationär aufgenommen werden. Die übrigen Patienten in beide Gruppen hatten vermehrt leichtere

Infekte (Bronchitis, ...). Der Impfstatus der Patienten konnte in der vorliegenden Studie nicht explizit erfasst werden, hierfür konnten keine Daten erhoben werden. Bei der telefonischen Befragung bestand jedoch der Eindruck, dass mehrere Patienten unregelmäßig zur Kontrolle bei ihrem Arzt zur Impfung erschienen, außerdem scheinen die Risiken nach einer Splenektomie bei vielen Patienten nicht bekannt zu sein.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Frage, ob eine Splenektomie Einfluss auf die Viskosität des Blutes hat und damit z.B. auf ischämische Herzkrankheiten [109]. Auch behaupten Nomikos et al. in ihrer Publikation, dass Neoplasmen nach Splenektomie vermehrt vorkommen könnten, weil die Immunität des Patienten geschwächt sei (Lymphozyten aus der Tumorregion präsentieren Tumor-Antigenen in der Milz, wonach dort Antikörper produziert werden können) [97]. In unsere Kollektiv ist einer der Patienten aufgrund cardialer Ursachen verstorben. Jedoch wurden die kardiale Erkrankungen der Patienten für diese Studie nicht erfasst, weitere Aussagen sind diesbezüglich nicht möglich. In der internationalen Literatur wurden zudem keine anderen Publikationen über solche Komplikationen gefunden.

4.2.3 Laparoskopische Splenektomie, Evolution der Technik und Erfahrung

In dieser Studie wurde bei dem 19. Patienten der mittels LS wegen ITP operiert wurde, von einer Steinschnittlage in eine Rechtsseitenlage gewechselt. Betont werden muss, dass der Situs deutlich besser sichtbar und zugänglich war, weil weniger Trokarstellen benötigt wurden. Dies wurde bereits in der Literatur durch Delaitre beschrieben [35]. Die bessere Lagerung hat Vorteile für den Patienten (ästhetisch), für die Klinik (Kosteneinsparung), sowie für den Operateur. Beim Vergleich zwischen beiden LS Gruppen zeigten sich in der multivariaten und univariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede für die folgenden Parameter: intraoperative Blutungen, perioperative Komplikationen und Operationsdauer (siehe 3.1.1.). Die intraoperativen Blutungen, perioperativen Komplikationen und Operationsdauer waren für die gesamte LS Gruppe alle signifikant mit Verwachsungen korreliert (siehe 3.1.). Es zeigte sich, dass in 97% der Fälle die Trokareinstichstellen von 4 auf 3 reduziert werden konnten. Auch der Endo-GIA wurde in nur 42,4% der Fälle gebraucht. Es entsteht somit durch diese Lagerung eine erhebliche Kosteneinsparung für die Klinik (Pro Endo-GIA Gerät ca. 120,- Euro, pro Klammermagazin ca. 130,- Euro, pro Trokar ca. 70 Euro).

4.2.4 *Übrige Datenbesprechung*

- Die Lernkurve:

Die LS hat gewisse Vorteile gegenüber der konventionellen Chirurgie, nämlich kleinere Inzisionen mit weniger postoperativen Schmerzen, weniger Morbidität aufgrund der besseren Wundheilung, kürzerer Krankenhausaufenthalt, weniger Patienten mit postoperativen Ileus und weniger respiratorische Probleme [32,49,135]. Gleichzeitig ist die LS mit einer signifikanten Lernkurve assoziiert [102]. Auch andere laparoskopische Operationen werden durch eine Lernkurve ausgezeichnet, wie in der Literatur bereits beschrieben wurde: z.B. laparoskopische Splenektomie bei Kindern [33], inguinale Hernioraphie [133], hand-assistierte Nephrektomie [51]. Meyer et al. [92] behaupteten, dass eine mittlere Operationsdauer von 90 min. nach der Lernkurve erreicht werden kann. Dies hat sich bestätigt, wie Abb. 21 und 23 zeigen.

Es zeigt sich, dass die Lernkurve von Chirurg B kürzer ist als die Lernkurve von Chirurg A. Bei eine genaueren Analyse der Daten stellte sich heraus, dass Chirurg B mehrere Operationen (n=7) bei Chirurg A assistiert hatte und bei den ersten Operationen die Assistenz durch Chirurg A (n=5) hatte. Hierdurch war die Lernkurve bei Chirurg B wahrscheinlich weniger ausgeprägt.

Im Anschluss an die Studie von Peters et al. wurde in dieser Studie ebenfalls eine Lernkurve für die LS bei ITP definiert. Um die Lernkurve zu bestimmen wurde die Patientenpopulation in 5 Gruppen verteilt. Es konnte eine signifikante Verkürzung der Operationsdauer zwischen der ersten Gruppe von 10 Patienten und den jeweils folgenden 4 Gruppen festgestellt werden. Neben der Operationsdauer wurde in selber Weise auch der Blutverlust in Zusammenhang mit einer Lernkurve untersucht. Hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dies ist auch in Übereinstimmung mit einer Studie von Peters et al. [102]. Bei Bestimmung der Lernkurve für einen Chirurgen konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden, nachdem mit der Holm-Bonferroni Methode korrigiert wurde.

Wie groß der Einfluss der Technikänderung auf dem Blutverlust genau gewesen ist, kann in der vorliegenden Studie nicht abschließend ausgewertet werden, durch die Interferenz mit den Lernkurven der Chirurgen. Aus dieser Studie geht hervor, dass die Lernkurve bei der LS in unserer Population zwischen 10 und 20 Operationen dauert und das die LS eine

akzeptable Operationsdauer hat. Des Weiteren kann die Lernkurve durch Training verkürzt werden, wie dies auch in der Literatur beschrieben wird [6,108].

- Patientenkollektiv

In unserem Patientenkollektiv der LS Gruppe waren 56,9% Frauen und 43,1% Männer. Die OS Gruppe bestand aus 67,7% Frauen und 33,3% Männern. In epidemiologische Studien wurde eine ähnliche Ratio von 1,7 (F/M) (63% Frauen und 37% Männer) beobachtet [47].

Das Alter in beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich. In einige Studien wird das Alter als prognostisch wichtiger Faktor genannt, was die Reaktion auf die therapeutische Splenektomie als Behandlung angeht (Tabelle 17 und 18). Darum wurde bei der multiplen Regressionsanalyse das Alter als unabhängige Variable mit in Betracht gezogen. In unserer Studie hat sich herausgestellt, dass ein höheres Alter kein Einfluss auf die Prognose hat.

5 SCHLUSSFOLGERUNG

Theoretische Bedenken gegen die laparoskopische Splenektomie im Vergleich zur offen-chirurgischen Operationstechnik scheinen sich nicht bestätigt zu haben. Die LS ist in dieser Studie und im internationalen Literaturvergleich mindestens genau so gut wie die OS. In unserer Studie konnten keine signifikante Unterschiede zwischen den Patienten der LS Gruppe und den Patienten der OS Gruppe hinsichtlich der Responserate der ITP erfasst werden. In der vorliegenden Studie konnte bei 91% der Patienten unabhängig vom Operationsverfahren eine Remission erzielt werden. Die Befürchtung, dass Nebenmilzen bei der LS Technik übersehen und nicht entdeckt werden, hat sich nicht bewahrheitet.

Nach Überwindung der Lernkurve und durch ständige Innovationen in der laparoskopischen Chirurgie nähern sich die Operationszeiten und Blutverlustmenge der LS und OS, sodass diese in unserer Studie nicht signifikant unterschiedlich waren. Die LS hat im Vergleich zur OS eine Tendenz zur weniger Frühkomplikationen und in unserer Studie signifikant geringere Spätkomplikationen und bietet daher nicht nur ästhetische Vorteile gegenüber der offenen Alternative. In Bezug auf die relativ geringe Komplikationsrate bei unbehandelter ITP und Alternativtherapien ist dies eine wichtige Beobachtung.

Eine genaue Analyse der LS Gruppe hat gezeigt, dass es eine signifikante Lernkurve in der LS Gruppe gibt (10-20 Patienten). Ob eine Verbesserung der Technik bedeutsam zu einer Verkürzung der Operationsdauer beigetragen hat, ist retrospektiv nicht sicher fest zu legen. Sicher ist, dass eine Veränderung der Lagerung die Operation vereinfacht hat, wodurch weniger Trokare benutzt wurden und das Endo-GIA Gerät weniger zum Einsatz gekommen ist. Dies hat ästhetische Vorteile für den Patienten und bringt eine Kosteneinsparung für die Klinik mit sich.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Splenektomie weiterhin einen Platz in der Behandlung der ITP hat. Trotz verbesserter medikamentöser Therapieformen ist die Splenektomie die ultima Ratio und kann vielen Patienten eine adäquate Lebensqualität zurückgeben, auch wenn nicht immer eine komplette Remission erreicht wird. Wünschenswert wäre eine RCT Studie, die z.B. einen Vergleich zwischen der neuen anti-D Therapie und der LS herausarbeiten könnte. Ein direkter Vergleich zwischen LS und OS ist aufgrund der aktuellen Standardtherapie mit der LS wohl nicht mehr durchführbar.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die laparoskopische Chirurgie hat gewisse Vorteile gegenüber der konventionellen Chirurgie, so auch die laparoskopische Splenektomie (LS) bei Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura (ITP). In dieser Studie wurden die Langzeitergebnisse nach LS mit offenen Splenektomie (OS) für die Responderaten, für die intraoperativen Komplikationen, sowie Früh- und Spätkomplikationen verglichen. Des Weiteren wurden prädikative Faktoren gesucht. In dieser Studie wurden weiterhin die Daten der LS speziell mit Bezug auf Lagerung des Patienten (Steinschnittlage vs. Rechtsseitenlage) und Lernkurve untersucht.

Material und Methoden: Die LS Gruppe bestand aus 51 Patienten, die aufgrund einer ITP an der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhaderns, Klinikum der LMU, München zwischen Mai 1994 und April 2002 behandelt wurden. Sie wurden retrospektiv untersucht durch Recherche der Krankenakten, durch Recherche der pathologischen Befunde aus dem Institut für Pathologie, Klinikum der LMU, München und durch eine telefonische Befragung der Patienten und wenn notwendig derer Ärzte zwischen Februar 2003 und Juni 2004. Die LS Gruppe bestand aus 43,1% Männer und 56,9% Frauen mit einem mittleren Alter von $45,5 \pm 17,5$ Jahre. Das Nachsorge-Intervall war für 37 Patienten $4,8 \pm 2,3$ Jahre.

Für die OS Gruppe wurden 15 Patienten ausgewertet, die aufgrund einer ITP an der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhaderns, Klinikum der LMU, München zwischen Juli 1991 und August 2002 behandelt wurden. Die Recherche wurde nach gleicher Methoden wie in der LS Gruppe durchgeführt. Die OS Gruppe bestand aus 33,3% Männer und 67,7% Frauen mit einem mittleren Alter von $41,9 \pm 17,4$ Jahre. Das Nachsorge-Intervall dieser Gruppe war $10,0 \pm 3,1$ Jahre.

Die statistische Auswertung erfolgte mit univariater Analyse (Korrelation und Stichprobenvergleich) und multivariater Analyse (Backward Stepwise Regression und Multiple Regression).

Resultate: Die CR (*complete response*) Rate war 81,1% in der LS Gruppe bei einem Nachsorgeintervall von $4,8 \pm 2,3$ Jahre. In der OS Gruppe war die CR Rate 83,3% bei einem Nachsorgeintervall von $10,0 \pm 3,1$ Jahre. Die Rezidivrate lag in der LS Gruppe bei 16,2% und 27,3% in der OS Gruppe; bei einem Patienten der OS Gruppe mit einem Rezidiv wurde eine Nebenzug, als Ursache für das Rezidiv entfernt. In der multivariaten Analyse konnten keine signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen und außer den BMI keine signifikanten

Einflussfaktoren gefunden werden. Die mittlere Operationsdauer in der LS Gruppe war $108,8 \pm 46,7$ min bei einem mittleren Blutverlust von $657,3 \pm 900,0$ ml. In der OS Gruppe war die mittlere Operationsdauer $74,4 \pm 28,8$ min. bei einem Blutverlust von $487,1 \pm 465,2$ ml. Statistisch konnte zwischen der LS und OS Gruppe kein Unterschied für die Operationsdauer und den intraoperativen Blutverlust gefunden werden (Wilcoxon-Rangsummen Test, ns). Es wurden in der LS Gruppe 25,5 % Frühkomplikationen (Nachblutung, Revision, Infektion, Atelektase, Pneumonie, Pleuraerguss, (Sub-)Ileus, Thrombose, postoperative Transfusion) und 16,2% Spätkomplikationen (Infekte, Narbenhernie, Nebenmilz) ausgewertet. Bei 17,0% der Patienten ist intraoperativ eine Nebenmilz gefunden worden. Bei zwei Patienten (3,9%) war eine Konversion zur OS notwendig, bei einem Patienten (2,0%) musste eine laparoskopische Revision stattfinden. Im Vergleich hierzu wurden in der OS Gruppe 73,3% Frühkomplikationen und 33,3% Spätkomplikationen gefunden. Bei einem Patienten (6,7%) wurde eine Nebenmilz gefunden. Bei zwei Patienten (16,7%) war eine Revision notwendig. In der statistischen Auswertung konnte nur bei den Spätkomplikationen ein signifikante Unterschied ($p < 0,02$) beobachtet werden. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten in der LS Gruppe war mit $4,5 \pm 2,4$ Tage im Vergleich zur OS Gruppe mit $6,3 \pm 1,5$ Tage signifikant kürzer (Wilcoxon Rangsummen Test, $p < 0,0001$).

Beim Vergleich in der LS Gruppe zwischen zwei Operationstechniken (Operation in Steinschnittlage Gruppe A und Operation in Rechtsseitenlage Gruppe B) zeigte sich eine mittlere Operationsdauer von $134,2 \pm 47,3$ min für Gruppe A und $93,8 \pm 39,9$ min für Gruppe B. Der mittlere Blutverlust war $691,3 \pm 544,4$ ml in Gruppe A und $638,3 \pm 1050,6$ ml in Gruppe B. Die perioperative Komplikationen waren 38,8% in Gruppe A und 21,2% in Gruppe B. Der Materialaufwand war geringer in Gruppe B durch weniger Benutzung des Endo-GIA in nur 57,6% der Operationen im Vergleich zur 100% Benutzung in Gruppe A und durch eine Inzisionsstelle weniger, nämlich 3 anstatt 4. Dennoch konnte in der multivariaten Analyse in Bezug auf die Operationsdauer, den Blutverlust und die perioperativen Komplikationen kein signifikanter Unterschied gefunden werden. In der univariaten Analyse hat sich bezüglich der Operationsdauer eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$) beim Vergleich der ersten zehn Patienten mit den letzten 10 Patienten gezeigt. Dies ist am ehesten durch den „Lernkurveneffekt“ zu erklären.

In der LS Gruppe wurde in 13,7% der Fälle im Operationsbericht über starke Verwachsungen von der Milz mit umgebenen Strukturen berichtet. Es hat sich in der univariaten statistischen Auswertung gezeigt, dass die Verwachsungen signifikant mit einem vermehrten Blutverlust (Spearman; $r = 0,44$; $p < 0,01$), mit mehr perioperative Komplikationen

(Nachblutung, Konversion, Revision, Wundstörung, Pleuraerguss, Perikarderguss, Schmerzen) (Spearman; $r=0.59$; $p<0,001$) und mit einer verlängerten Operationsdauer (Spearman; $r=0,55$; $p<0,01$) einhergehen.

Diskussion: Die LS hat im Vergleich zur OS in unserer Patientenpopulation eine gleich gute Remissionsrate. Die Remissionsrate von 87,1% in dieser Studie von Patienten mit einem Nachsorge-Intervall länger als 5 Jahre (Mittelwert $8,1 \pm 2,5$) liegt über den Durchschnitt von 67% der internationalen Literatur. Es konnten in der multivariaten Analyse keine abhängigen Variablen für die Responserate gefunden werden. Die Erklärung sollte in der Diversität der Grunderkrankung ITP gesucht werden. Verschiedene Studien haben gezeigt dass mehrere Organe (Milz, Leber, Knochenmark) Thrombozyten abbauen können. Neben IgG und IgM gesteuerten Abbau von Thrombozyten soll auch die Komplementsystem-induzierte Lyse der Thrombozyten eine Rolle spielen. Auch kann die potentielle Verminderung der Thrombozytenproduktion durch Inhibition oder Abbau der Megakaryozyten bei einigen ITP Patienten eine Erklärung für eine refraktäre ITP sein. Diese Phänomene könnten eine Erklärung für Rezidive nach primär erfolgreichen Behandlung der ITP durch Splenektomie sein.

In Bezug zur Komplikationsrate konnte in dieser Studie kein Nachteil für die LS Patienten nachgewiesen werden. Die Frühkomplikationen zeigten eine Tendenz weniger zu sein in der LS Gruppe als in der OS Gruppe, die Spätkomplikationen waren signifikant niedriger in der LS Gruppe. Die Komplikationsrate ist geringer bei Patienten mit einem höheren BMI ($p<0,025$). Einen weiteren signifikanten Einflussfaktor stellt der Operateur bzw. der Chirurg dar ($p<0,02$). Der signifikant kürzere Krankenhausaufenthalt von Patienten, die mit einem laparoskopischen Verfahren operiert wurden, zeigt, dass die Patienten sich nach der LS schneller erholen.

Die Lernkurve der LS an der Klinik und speziell für einen erfahrenen Operateur in der laparoskopischen Chirurgie –der auch die meisten LS durchgeführt hat- liegt in dieser Studie zwischen 10-20 Patienten und ist somit konform mit der internationalen Literatur. Wie viel die Einführung der Lagerung der Patienten in Rechtsseitenlage oder „*hanging spleen technique*“ zur Operationszeitverkürzung beigetragen hat, kann hier nicht ausgewertet werden. Es scheint jedoch nach Analyse der Daten und Grafiken am ehesten die Lernkurve zu sein, die zum größten Teil der Operationszeitverkürzung beiträgt. Der Operationssitus bei der „*hanging spleen technique*“ ist jedoch übersichtlicher und die Operation ist günstiger als in Rückenlage (geringerer Gebrauch vom Endo-GIA in nur 42,4% der Fälle (Pro Gerät ca. 120,-

Euro, pro Klammermagazin ca. 130,- Euro), Entbehrlichkeit einer 4. Trokareinstichstelle in ca. 97% der Fälle (ca. 70 Euro)).

Schlussfolgerung: Theoretische Bedenken gegen die laparoskopische Splenektomie im Vergleich zur offen-chirurgischen Operationstechnik scheinen sich nicht bestätigt zu haben. Die LS ist in dieser Studie und im internationalen Literaturvergleich mindestens genau so gut wie die OS. Nach Überwindung der Lernkurve und durch ständige Innovationen in der laparoskopischen Chirurgie nähern sich die Operationszeiten und Blutverlustmenge der LS und OS. Die LS hat eine Tendenz zu weniger Komplikationen und bietet daher nicht nur ästhetische Vorteile gegenüber der offenen Alternative. In Bezug auf die relativ geringe Komplikationsrate bei unbehandelter ITP und Alternativtherapien ist dies eine wichtige Beobachtung. Wünschenswert wäre eine RCT die z.B. einen Vergleich zwischen der neuen anti-D Therapie und der LS herausarbeiten könnte. Außerdem ist eine Fortsetzung der Grundlagenforschung bezüglich die Pathophysiologie der ITP unentbehrlich, nicht nur um neue Therapieansätze zu entwickeln, sondern auch um die Indikationen zur Splenektomie und derer Prognose besser einschätzen zu können.

7 QUELLENVERZEICHNIS

- 1) (1985). "Corr Procedure (Pearson Correlation). SAS procedure guide." SAS Institute Inc, NC: 105-115.
- 2) (1988). Freq Procedure (Spearman Rank Correlation). SAS/STAT User's Guide. Cary, NC, SAS Institute Inc: 519-548.
- 3) (1996). "Guidelines for the Prevention of Treatment of Infections in Patients with an Absent or Dysfunctional Spleen." Britisch Medical Journal **312**: 430-434.
- 4) (1988). "Npar1way Procedure (Wilcoxon). SAS/STAT User's Guide." SAS Institute Inc, NC: 712-726.
- 5) Adams J. R., Nathan D. P. and Bennett C. L. (2002). "Pharmacoeconomics of therapy for ITP: steroids, IVIg, anti-D, and splenectomy." Blood Reviews **16**(1): 65-67.
- 6) Aggarwal R., Grantcharov T.P., Eriksen J.R., Blirup D., et al. (2006). "An Evidence-Based Virtual Reality Training Program for Novice Laparoscopic Surgeons." Annals of Surgery **244**(2): 310-314.
- 7) Akwari O.E. and C. R. E. Itani K.M.F., Rosse W.F., (1987). "Splenectomy for Primary and Recurrent Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)." Annals of Surgery **206**(4): 529-541.
- 8) Alderson P., Green S. and Higgins J.P.T., Eds. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm> (accessed 29.07.2004).
- 9) Askonas B.A. and Humphrey J.H. (1958). "Formation of Specific Antibodies and G-Globulin in Vitro: A Study of the Synthetic Ability of Various Tissues from Rabbits Immunized by Different Methods." Biochem J **68**: 252-261.
- 10) Ballem P.J., Segal G.M., Stratton J.R., Gernsheimer T., et al. (1987). "Mechanisms of Thrombocytopenia in Chronic Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. Evidence of both Impaired Platelet Production and Increased Platelet Clearance." Journal of Clinical Investigation **80**: 33-40.
- 11) Balmer P., Falconer M., McDonald P., Andrews N., et al. (2004). "Immune Response to Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine in Asplenic Individuals." Infection and Immunity **72**(1): 332-337.
- 12) Bell Jr. W. R. (2002). "Role of splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura." Blood Reviews **16**(1): 39-41.

- 13) Bennett C.L., Weinberg P.D., Golub R.M. and Bussel J.B. (2000). "The Potential for Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura With Anti-D to Prevent Splenectomy: A Predictive Cost Analysis." Seminars in Hematology **37**(1, Suppl 1): 26-30.
- 14) Berchtold P. and McMillan R. (1989). "Therapy of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults." Blood **74**(7): 2309-2317.
- 15) Blanchette V.S. and Freedman J. (1998). "The History of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)." Transfusion Science **19**(3): 231-236.
- 16) Bock-Hensley O. (2000). "Fallbericht: Tödliche Pneumokokkensepsis bei Asplenie." Epidemiologisches Bulletin(12).
- 17) Bonner H., Bagg A. and Cossman J. (1998). The Blood and the Lymphoid Organs. Pathology. F. J. Rubin E. Philadelphia - New York, Lippincott - Raven: 1064-1065.
- 18) Brennan M.F., Rapoport J.M. and Moloney W.C. (1975). "Correlations between Response to Corticosteroids and Splenectomy for Adult Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." American Journal of Surgery **129**: 490-492.
- 19) Brody F.J., Chekan E.G., Pappas T.N. and Eubanks W.S. (1999). "Conversion Factors for Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." Surgical Endoscopy **13**: 789-791.
- 20) Brunt L.M., Langer J.C., Quasebarth M.A. and Whitman E.D. (1996). "Comparative Analysis of Laparoscopic Versus Open Splenectomy." The American Journal of Surgery **172**: 596-601.
- 21) Bryant T. (1867). "Case of Exzision of the Spleen for an Enlargement of the Organ, Attended with Leucocythaemia; With Remarks." Guys Hosp Rep **13**: 412.
- 22) Carroll B.J., Phillips E.H., Semel C.J., Fallas M.J., et al. (1992). "Laparoscopic Splenectomy." Surgical Endoscopy **6**: 183-185.
- 23) Chang M., Nakagawa P.A., Williams S.A., Schwartz M.R., et al. (2003). "Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Plasma and Purified ITP Monoclonal Autoantibodies Inhibit Megakaryocytopoiesis in Vitro." Blood **102**(3): 887-895.
- 24) Chen C.C., Ho C.H. and Wu T.S. (2001). "Predictive Prognostic Factors after Splenectomy in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." Haematologica **86**: 663-664.
- 25) Chirletti P., Cardi M. and Barillari P. (1992). "Surgical Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura." World Journal of Surgery **16**: 1001-1005.
- 26) Choi C.W., Byung S.K., Seo J.H., Shin S.W., et al. (2001). "Response to High-Dose Intravenous Immune Globulin as a Valuable Factor Predicting the Effect of Splenectomy in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Patients." American Journal of Hematology **66**: 197-202.

- 27) Cines D.B. and Blanchette V.S. (2002). "Immune Thrombocytopenic Purpura." New England Journal of Medicine **346**(13): 995-1008.
- 28) Cines D.B., Wilson S.B., Tomaski A. and Schreiber A.D. (1985). "Platelet Antibodies of the IgM Class in Immune Thrombocytopenic Purpura." J Clin Invest **75**(6): 1183-1190.
- 29) Cines D.B., Wilson S.B., Tomaski A. and Schreiber A.D. (1985). "Platelet Antibodies of the IgM Class in Immune Thrombocytopenic Purpura." Journal of Clinical Investigation **75**: 1183-1190.
- 30) Coetzee L.-M., Pieters H., van Wyk V., Cooper S., et al. (2000). "The Effect of Monoclonal Anti-human-platelet Antibodies on Platelet Kinetics in a Baboon Model: IgG Subclass Dependency." Thrombosis and Haemostasis **83**: 148-156.
- 31) Coon W.W. (1991). "The Spleen and Splenectomy." Surgery, Gynecology and Obstetrics **173**: 407.
- 32) Cordera F., Hall Long K., McMurty E.K., Schleck C., et al. (2003). "Open versus Laparoscopic Splenectomy for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Clinical and Economic Analysis." Surgery **134**(1).
- 33) Cusick R.A. and Waldhausen J.H. (2001). "The Learning Curve Associated with Pediatric Laparoscopic Splenectomy." Am J Surg **181**: 393-397.
- 34) Davidson R.N. and Wall R.A. (2001). "Prevention and Management of Infections in Patients without a Spleen." Clinical Microbiology and Infection **7**(12): 657-660.
- 35) Delaitre B., Bonnichon P., Barthes T. and Dousset B. (1995). "Splénectomie Coelioscopique. Technique de Suspension Splénique." Annales de Chirurgie **49**(6): 471-476.
- 36) Delaitre B., Champault G., Barrat C., Gossot D., et al. (2000). "Splénectomie laparoscopique pour maladies hématologique. Études de 275 cas." Annales de Chirurgie **125**(6): 522-9.
- 37) Delaitre B. and Magnien B. (1991). "Splenectomy par Voie Coelioscopique: 1 Observation [Letter]." Presse Med **20**: 2263.
- 38) Difino S.M., Lachant N.A., Kirshner J.J. and Gottlieb A.J. (1980). "Adult Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Clinical Findings and Response to Therapy." The American Journal of Medicine **69**: 430-442.
- 39) Dixon R., Rosse W. and Ebbert L. (1975). "Quantitative Determination of Antibody in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." N Eng J Med **292**: 230-236.
- 40) Donini A., Baccarani U., Terrosu G., Corno V., et al. (1999). "Laparoscopic vs Open Splenectomy in the Management of Hematologic Diseases." Surgical Endoscopy **13**: 1220-1225.
- 41) Duperier T., Brody F., Felsher J., Walsh R.M., et al. (2004). "Predictive Factors for Successful Laparoscopic Splenectomy in Patients With Immune Thrombocytopenic Purpura." Archives of Surgery **139**: 61-66.

- 42) Evans R.S., Kazayuki T., Duane R.T., Payne R., et al. (1951). "Primary Thrombocytopenic Purpura and Acquired Hemolytic Anemia; Evidence for a Common Etiology." Arch Int Med **87**: 48-65.
- 43) Fabris F., Tassan T., Ramon R., Carraro G., et al. (2001). "Age as the Major Predictive Factor of Long-Term Response to Splenectomy in Immune Thrombocytopenic Purpura." British Journal of Haematology **112**: 637-640.
- 44) Fenaux P., Caulier M.T., Hirschauer M.C., Beuscart R., et al. (1989). "Reevaluation of the Prognostic Factors for Splenectomy in Chronic Idiopathic Purpura (ITP): A Report on 181 Cases." European Journal of Haematology **42**: 259-264.
- 45) Fioravanti L. (1921). The Treasure of Human Life. The Spleen and Some of its Diseases. L.A. Sheppard, translator. Moynihan B. Bristol, Wright.
- 46) Frank E. (1915). "Die Essentielle Thrombopenie." B. kl. W.
- 47) Frederiksen H. and Schmidt K. (1999). "The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases with Age." Blood **94**(3): 909-913.
- 48) Freund R.J. and Littell R.C. (1986). "Proc Stepwise. SAS System for Regression." SAS Institute Inc, NC: 82-93.
- 49) Friedman R.L., Fallas M.J., Carroll B.J., Hiatt J.R., et al. (1996). "Laparoscopic Splenectomy for ITP, The Gold Standard." Surgical Endoscopy **10**: 991-995.
- 50) Fujita T., Kashimura M. and Adachi K. (1982). "Scanning Electron Microscopy (SEM) Studies of the Spleen -Normal and Pathological." Scanning Electron Microscopy Pt 1: 435-444.
- 51) Gaston K.E., Moore D.T. and Pruthi R.S. (2004). "Hand-Assisted Laparoscopic Nephrectomy: Prospective Evaluation of the Learning Curve." J Urol **171**: 63-67.
- 52) George J.N. (2004). "Treatment and Prognosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." UpToDate Version 12.2(Updated May 11, 2004): <http://www.uptodate.com>.
- 53) George J.N., Raskop G.E., Vesely S.K., Moore Jr D., et al. (2003). "Initial Management of Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults: A Randomized Controlled Trial Comparing Intermittent Anti-D With Routine Care." American Journal of Hematology **74**(3): 161-169.
- 54) George J.N., Woolf S.H., Raskop G.E., Wasser J.S., et al. (1996). "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for the American Society of Hematology." Blood **88**(1): 3-40.
- 55) Germing U. (1999). "Infektionsprophylaxe bei Asplenischen Patienten." Immunologie und Impfen **2**: 77-82.

- 56) Gietz M., Mempel W., Clemm Ch., Hiller E., et al. (1988). "Aussagekraft der Präoperativen Thrombozytenmarkierung bei Patienten mit Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura." Klinische Wochenschrift **66**: 633-638.
- 57) Gigot J.-F., de Ville de Goyet J., Van Beers B.E., Reding R., et al. (1996). "Laparoscopic Splenectomy in Adults and Children: Experience with 31 Patients." Surgery **119**(4): 384-389.
- 58) Gigot J.-F., Jamar F., Ferrant A., van Beers B.E., et al. (1998). "Inadequate Detection of Accessory Spleens and Splenosis with Laparoscopic Splenectomy, a Shortcoming of the Laparoscopic Approach in Hematologic Diseases." Surgical Endoscopy **12**: 101-106.
- 59) Greenhalgh, T. (1997). "How to read a paper : getting your bearings (deciding what the paper is about)." BMJ **315**(7102): 243-246.
- 60) Gugliotta L., Isacchi G. and Gaurin A. (1981). "Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): Site of Platelet Sequestration and Results of Splenectomy: a Study of 197 Patients." Scandinavian Journal of Haematology **26**: 407-412.
- 61) Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, et al. (1995). "Users' Guides to the Medical Literature. IX. A Method for Grading Health Care Recommendations." JAMA **274**: 1800-1804.
- 62) Harold K.L., Schlinkert R.T. and Mann D.K. (1999). "Long-Term Results of Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." Mayo Clinic Proceedings **74**: 37-39.
- 63) Harrington W.J., Minnich V., Hollingsworth J.W. and Moore C.V. (1951). "Demonstration of a Thrombocytopenic Factor in the Blood of Patients with Thrombocytopenic Purpura." J Lab Chn Med **38**: 1-10.
- 64) Heyns A. du P., Badenhorst P.N., Lötter M.G., Pieters H., et al. (1986). "Platelet Turnover and Kinetics in Immune Thrombocytopenic Purpura: Results With Autologous ¹¹¹In-Labeled Platelets and Homologous ⁵¹Cr-Labeled Platelets Differ." Blood **67**(1): 86-92.
- 65) Heyns A. du P., Lötter M.G., Badenhorst P.N., van Reenen O., et al. (1980). "Kinetics and Fate of ¹¹¹Indium-Oxine Labelled Blood Platelets in Asplenic Subjects." 100-104.
- 66) HIMAL H.S. (2002). "Minimal Invasive (Laparoscopic) Surgery: The Future of General Surgery." Surgical Endoscopy **16**: 1647-1652.
- 67) Holm S. (1979). "A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure." Scan J Stat **6**: 65-70.
- 68) Hornung A.L.F. (1734). De purpura sive febre miliari. Jenae.
- 69) Imbach P., Kühne T. and Signer E. (2002). "Historical Aspects and Present Knowledge of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." British Journal of Haematology **119**(4): 894-900.
- 70) Johnston G.B. (1908). "Splenectomy." Ann Surg **48**: 50.

- 71) Jones H.W. and Tocantins L.M. (1933). "The History of Purpura Hemorrhagica." Ann Med Hist **5**: 349-359.
- 72) Julia A., Araguas c., Rosello J., Domenech P., et al. (1990). "Lack of Useful Clinical Predictors of Response to Splenectomy in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." British Journal of Haematology **76**: 250-255.
- 73) Katkhouda N., Grant S.W., Mavor E., Friedlander M.H., et al. (2001). "Predictors of Response after Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." Surgical Endoscopy **15**(5): 484-488.
- 74) Kaznelson P. (1916). "Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie" (Frank) nach Milzexstirpation. Splenogene thrombolytische purpura." Wiener klinische Wochenschrift **XXIX Jahrg.**(46): 1451-1454.
- 75) Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R. and George J.N. (2004). "Splenectomy for Adult Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review to Assess Long-Term Platelet Count Responses, Prediction of Response, and Surgical Complications." Blood **0**(June 24, 2004 [Epub ahead of print]).
- 76) Kumar S., Diehn F.E., Gertz M.A. and Tefferi A. (2002). "Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura: Long-Term Results and Treatment for Postsplenectomy Relapses." Annals of Hematology **81**: 312-319.
- 77) Kurata Y., Curd J.G., Tamerius J.D. and McMillan R. (1985). "Platelet-Associated Complement in Chronic ITP." British Journal of Haematology **60**: 723-733.
- 78) Lazarus A.H., Freedman J. and Semple J.W. (1998). "Intravenous immunoglobulin and Anti-D in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): Mechanisms of Action." Transfusion Science **19**(3): 289-294.
- 79) Lozano-Salazar R.R., Herrera M.F., Vargas-Vorácková F. and López-Karpovitch X. (1998). "Laparoscopic versus Open Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." The American Journal of Surgery **176**: 366-369.
- 80) Lusitanus A. (1580). *Curationum medicinalium centuriae duae tertia et quarta*. Lyons Rouillium, 254. Classic Descriptions of Disease. Major R.H. Springfield, IL, CC Thomas, 1965.
- 81) Lynch A.M. and Kapila R. (1996). "Overwhelming Postsplenectomy Infection." Infectious Disease Clinics of North America **10**(4): 693-707.
- 82) Lyons A.S. and Keiner M. (1987). *The Seventeenth Century*. Medicine. Lyons A.S. and Petrucelli R.J. New York, Henry N. Abrams Inc.: 439.
- 83) Mann C.J. (2003). "Observational Research Methods. Research Design II: Cohort, Cross Sectional, and Case-Control Studies." Emergency Medical Journal **20**: 54-60.
- 84) Marassi A., Vignali A., Zuliani W., Biguzzi E., et al. (1999). "Splenectomy for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." Surgical Endoscopy **13**: 17-20.

- 85) Mayo W.J. (1928). "A Review of 500 Splenectomies With Special Reference to Mortality and End Results." Ann Surg **88**: 409.
- 86) Mazzucconi M.G., Arista M.C., Peraino M., Chistolini A., et al. (1999). "Long-Term Follow-Up of Autoimmune Thrombocytopenic Purpura (ATP) Patients Submitted to Splenectomy." European Journal of Haematology **62**: 219-222.
- 87) McClusky D.A. 3rd, Skandalakis L.J., Colborn G.L. and Skandalakis J.E. (1999). "Tribute to a Triad: History of Splenic Anatomy, Physiology, and Surgery-part 1." World Journal of Surgery **23**(3): 311-325.
- 88) McClusky D.A. 3rd, Skandalakis L.J., Colborn G.L. and Skandalakis J.E. (1999). "Tribute to A Triad: History of Splenic Anatomy, Physiology, and Surgery-part 2." World Journal of Surgery **23**(5): 514-526.
- 89) McMillan R. (2000). "The Pathogenesis of Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura." Seminars in Hematology **37**(suppl 1): 5-9.
- 90) McMillan R., Longmire R.L. and Yelenosky R. (1974). "Quantitation of Platelet-Binding IgG Produced in Vitro by Splens from Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." N Eng J Med **291**: 812-817.
- 91) McMillan R., Yelenosky R. and Longmire R.L. (1976). Antiplatelet Antibody Production by the Spleen and Bone Marrow in Immune Thrombocytopenic Purpura. Amsterdam, Netherlands, North Holland Biomedical.
- 92) Meyer G., Wichmann M.W., Rau H.-G., Hiller E., et al. (1998). "Laparoscopic Splenectomy for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, A 1-year Follow-Up." Surgical Endoscopy **12**: 1348-1352.
- 93) Miles W.F.A., Greig J.D., Wilson R.G. and Nixon S.J. (1996). "Technique of Laparoscopic Splenectomy with a Powered Vascular Linear Stapler." British Journal of Surgery **83**: 1212-1214.
- 94) Morgenstern L. (1997). A History of Splenectomy. Surgical Diseases of the Spleen. Hiatt J.R., Philips E.H. and Morgenstern L. New York, Springer: 4.
- 95) Najean Y., Rain J.-D. and Billotey C. (1997). "The Site of Destruction of Autologous ¹¹¹In-Labelled Platelets and the Efficiency of Splenectomy in Children and Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: a Study of 578 Patients with 268 Splenectomies." British Journal of Haematology **97**: 547-550.
- 96) Naouri A., Feghali B., Chabal J., Boulez J., et al. (1993). "Results of Splenectomy for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Review of 72 Cases." Acta Haematologica **89**: 200-203.
- 97) Nomikos I. (1984). "Is Sepsis the Only Possible Harmful Consequence of Splenectomy?" New England Journal of Medicine: 198.
- 98) O'Brien E. (1816). "Case of Removal of the Human Spleen." Med Chir J Rev **1**(8).

- 99) O'Donnell F.J. (1929). "The Value of Splenectomy in Banti's Disease." BMJ **1**: 854.
- 100) Parsonnet J. and V. J. (1999). "Case 17-1999- A 42-Year-Old Asplenic Man with Gram-Negative Sepsis." New England Journal of Medicine **340**(23): 1819-1826.
- 101) Peters A.M., Saverymuttu S.H., Wonke B., Lewis S.M., et al. (1984). "The Interpretation of Platelet Kinetic Studies for the Identification of Sites of Abnormal Platelet Destruction." British Journal of Haematology **57**: 637-649.
- 102) Peters M.B., Camacho D., Ojeda H., Reichenbach D., et al. (2004). "Defining the Learning Curve for Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." Am J Surg **188**: 522-525.
- 103) Portielje J.E.A., Westendorp R.G.J., Kluin-Nelemans H.C. and Brand A. (2001). "Morbidity and Mortality in Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." Blood **97**(9): 2549-2554.
- 104) Portney L.G. and Watkins M.P. (1993). Part III. Designing Clinical Research. Chapter 15. Epidemiology. Foundations of Clinical Research; Applications to Practice. Portney L.G. and Watkins M.P. Stamford, Connecticut, Appleton & Lange: 278-281.
- 105) Radaelli F., Faccini P. and Goldaniga M. (2000). "Factors Predicting Response to Splenectomy in Adult Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." Haematologica **85**: 1040-1044.
- 106) Reuter P. (2004). Springer Lexikon Medizin. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
- 107) Riverius L. (1668). On pestilential feavers. Praxis medica or the Compleat Practice of Physick. C. N. (transl.). London, Streater: 618.
- 108) Roberts K.E., Bell R.L. and Duffy A.J. (2006). "Evolution of surgical skills training." World Journal Gastroenterol **12**(20): 3219-3224.
- 109) Robertson D.A., Simpson F.G. and Losowsky M.S. (1981). "Blood Viscosity after Splenectomy." British Medical Journal (Clin Res Ed) **283**(6291): 573-575.
- 110) Rudowski W.J. (1985). "Accessory Spleens: Clinical Significance with Particular Reference to the Recurrence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." World Journal of Surgery **9**: 422-430.
- 111) Ruivard M., Caulier M.T., Vantelon J.M., Tournilhac O., et al. (1999). "The Response to High-Dose Intravenous Immunoglobulin or Steroids is not Predictive of Outcome after Splenectomy in Adults with Autoimmune Thrombocytopenic Purpura." British Journal of Haematology **105**: 1130-1132.
- 112) Sandler S.G. (2000). "The Spleen and Splenectomy in Immune (idiopathic) Thrombocytopenic Purpura." Seminars in Hematology **37**(Suppl 1): 10-12.

- 113) Scaradavou A. (2000). "Splenectomy-Sparing, Long-Term Maintenance With Anti-D for Chronic Immune (idiopathic) Thrombocytopenic Purpura: The New York Hospital Experience." Seminars in Hematology **37**(1, Suppl 1): 42-44.
- 114) Schiaviotto C. and Rodeghiero F. (1993). "Twenty Year of Experience with Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in a Single Department: Results in 490 Cases." Haematologica **78**: 22-28.
- 115) Schmidt E.E., MacDonald I.C. and Groom A.C. (1991). "Changes in Splenic Microcirculatory Pathways in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." Blood **78**(6): 1485-1489.
- 116) Schwartz J., Leber M.D., Gillis S., Giunta A., et al. (2003). "Long Term Follow-Up after Splenectomy Performed for Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)." American Journal of Hematology **72**(2): 94-98.
- 117) Shiino Y., Takahashi N. and Okamoto T. (1996). "Surgical Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura and Prognostic Factors for Splenectomy." Int Surg **81**: 140-143.
- 118) Shimomatsuya T. and Horiuchi T. (1999). "Laparoscopic Splenectomy for Treatment of Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Comparison with Open Splenectomy." Surgical Endoscopy **13**: 563-566.
- 119) Siegel R.S., Rae J.L., Barth S., Coleman R.E., et al. (1989). "Platelet Survival and Turnover: Important Factors in Predictive Response to Splenectomy in Immune Thrombocytopenic Purpura." American Journal of Hematology **30**: 206-212.
- 120) Singer D.B. (1973). "Post-Splenectomy Sepsis." Perspect. Pediatr. Pathol. **1**: 185.
- 121) Soper N.J., Brunt L.M. and Kerbi K. (1994). "Laparoscopic General Surgery." New England Journal of Medicine **330**(6): 409-419.
- 122) Stanton C.J. (1999). "Laparoscopic Splenectomy for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)." Surgical Endoscopy **13**: 1083-1086.
- 123) Stoll D., Cines D.B., Aster R.H. and Murphy S. (1985). "Platelet Kinetics in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Moderate Thrombocytopenia." Blood **65**: 584-588.
- 124) Tanoue K., Hashizume M., Morita M., Migoh S., et al. (1999). "Results of Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." The American Journal of Surgery **177**: 222-226.
- 125) Targarona E.M., Espert J.J., Balagué C., Sugranes G., et al. (1998). "Residual Splenic Function After Laparoscopic Splenectomy: A Clinical Concern." Archives of Surgery **133**: 56-60.
- 126) Tsiotos G. and Schlinkert R.T. (1997). "Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." Arch Surg **132**: 642-646.

- 127) Tsubakio T., Tani P., Curd J.G. and McMillan R. (1986). "Complement Activation in Vitro by Antiplatelet Antibodies in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura." British Journal of Haematology **63**: 293-300.
- 128) Van Leeuwen E.F., van der Ven J.T.H., von Engelfriet C.P. and von dem Borne A.E.G. (1982). "Specificity of Autoantibodies in Autoimmune Thrombocytopenia." Blood **56**: 23-26.
- 129) Vecchio R., Cacciola E. and Cacciola R.R. (2000). "Predictive Factors of Response to Splenectomy in Adult Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." Int Surg: 252-256.
- 130) Verheyden C.N., Beart R.W., Clifton M.D. and Phyliky R.L. (1978). "Accessory Splenectomy in the Management of Recurrent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." Mayo Clin Proc **53**: 442-446.
- 131) Vesely S.K., Perdue J.J., Rizvi M.A., Terrell D.R., et al. (2004). "Management of Adult Patients with Persistent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Following Splenectomy: a Systematic Review." Annals of Internal Medicine **140**(2): 112-120.
- 132) Virchow (1860). "Die Zellulärpathologie in Ihrer Begründung auf Physiologische und Pathologische Gewebelehre."
- 133) Voitk A.J. (1998). "The Learning Curve in Laparoscopic Inguinal Hernia Repair of the Community General Surgeon." Can J Surg **41**(6): 446-450.
- 134) Wadham B.M., Adams P.B. and Johnson M.A. (1981). "Incidence and Lokalisation of Accessory Spleens [letter]." N Eng J Med **304**: 1111.
- 135) Watson D.I., Coventry B.J., Chin T., Grantley G., et al. (1997). "Laparoscopic versus Open Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." Surgery **121**(1): 18-22.
- 136) Wells T.S. (1866). "On Excision of Enlarged Spleen, with a Case in which the Operation Was Performed." Med Times Gaz **1**(2).
- 137) Werlhof P.G. (1775). Opera Omnia. Hannover, Helwing, 748. Classic Descriptions of Disease. Major R.H. Springfield, IL, CC Thomas, 1965.
- 138) Willan R. (1808). On Cutaneous Diseases. London, JG Barnard.
- 139) Winde G., Schmid K.W. and Luger N. (1996). "Results and Prognostic Factors of Splenectomy in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura." Journal of American College of Surgery **183**: 565-574.
- 140) Winslow E.R. and Brunt L.M. (2003). "Perioperative Outcomes of Laparoscopic versus Open Splenectomy: A Meta-Analysis with an Emphasis on Complications." Surgery **134**(4): 647-53.
- 141) Wintrobe M.M., Cartwright G.E., Palmer J.G., Kuhns W.J., et al. (1951). "Effect of Corticotrophin and Cortisone on the Blood in Various Disorders in Man." Arch Int Med **88**: 310-336.

142) Zamir O., Szold A., Matzner Y., Ben-Yehuda D., et al. (1996). "Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura." Journal of Laparoendoscopic Surgery 6(5): 301-304.

8 DANKSAGUNG

Ich möchte allen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Matthias Wichmann für die fortwährende Betreuung, sein großes Vertrauen und der Bereitschaft mir eine Doktorarbeit anzubieten.

Herrn Dr. Hornung danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Weiterhin danke ich Herrn J. Nijs, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universitätsklinik Pellenberg, KU Leuven, Belgien für seine enorme Unterstützung bei der Auswertung der statistischen Daten und die zahlreichen Erklärungen und Erläuterungen.

Mein Dank gilt auch meinen Freunden, speziell zu erwähnen ist Dominik Bürklein für seine wahrhaft vorzügliche Korrektur!

Einer großen Persönlichkeit bin ich besonders Dank schuldig, nämlich Herrn Prof. Dr. Pierre Vermeersch, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich in vielen wissenschaftlichen und auch in Lebensfragen beraten hat.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meiner Freundin Katrin, meinen Eltern und meiner Familie bedanken.

Ihre stets verständnisvolle und fürsorgliche Betreuung bestätigte mich täglich, nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit, sondern auch bei meiner jetzigen Karriere.

9 LEBENSLAUF

ANGABEN ZUR PERSON

Name	DELHEY, Patrick
Adresse	Georgenstrasse 23, 80799 München
E-Mail	<u>Patrick_Delhey@yahoo.de</u>
Staatsangehörigkeit	Niederländisch
Geburtsdatum	01.12.1978
Familienstand	Ledig, keine Kinder.

SCHUL- UND BERUFSBILDUNG

- Datum (von-bis) April 2007 –
• Name und Art der Chirurgische Klinik und Poliklinik, Standort Innenstadt,
Bildungs- oder Klinikum der LMU, München
Ausbildungseinrichtung Wissenschaftlicher Assistent

- Datum (von-bis) November 2004 –März 2007
• Name und Art der Orthopädische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern,
Bildungs- oder Klinikum der LMU, München
Ausbildungseinrichtung Wissenschaftlicher Assistent

- Datum (von-bis) 1997-2004
• Name und Art der Universität, Medizinstudium an der KU Leuven in Belgien.
Ausbildungseinrichtung
• Ausbildung im praktischen Jahr:
 - o 2 Monate Pädiatrie im
Regionalkrankenhaus St. Maarten,
Duffel (Belgien)

- o 2 Monate Gynäkologie im Regionalkrankenhaus St. Maria, Halle (Belgien)
 - o 4 Monate Chirurgie im Klinikum Großhadern-München, Klinikum der Universität, LMU. Stipendium im Rahmen des Erasmus-Austausch-Programmes.
 - o 4 Monate Innere Medizin im Regionalkrankenhaus St. Nicolas, Eupen (Belgien)
 - o
- 1 Jahr praktische Ausbildung, Fachrichtung Chirurgie, Abteilung Orthopädie im Universitätsklinikum Gasthuisberg und Universitätsklinikum Pellenberg in Löwen
- Datum (von-bis) 1991-1997
 - Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung Gymnasium, Katholiek Gymnasium Rolduc, Kerkrade (NL)
 - Freiwillige Famulaturen
 - Famulatur Unfallchirurgie Klinikum der RWTH Aachen (Prof. Dr. med. O. Paar), 2002
 - Famulatur Allgemeinmedizin, Koninklijke Nederlandse Marine, Centrale Ziekenboeg Nieuwe Haven in Den Helder (Kommandant Dr. Blom), 2002
 - Wissenschaftliche Arbeit, Vorträge
 - Osteomyelitis als Komplikation nach Osteosynthese eine trimalleolärer Sprunggelenksfraktur bei einer Patientin mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus. (Betreuer: Dr. med. T. Strauss, Chirurgische Klinik Großhadern, LMU, München)
 - Histological Aspects of Normal Human Ankle Cartilage. (Betreuer: Dr. G. Matricali, orthopädisches Universitätsklinikum Pellenberg, KULeuven, Belgien).
 - Fabry K., Lammens J., Delhey P. and Stuyck J. (2006). "Ilizarov Method: a Solution for Bone Loss." Eur J Trauma 16(2).

Heimkes B., Von Liebe A.V., Delhey P., (2006). "Die neurogene Hüftdysplasie und Hüftluxation - Pathogenese und therapeutische Konsequenzen." Z f Physiotherapeuten 58(4): 340-345.

Vortrag ASAMI Deutschland Kongress 2006, Asschau.

• Stipendien,
Mitgliedschaften

ERASMUS-Auslandsstipendium für 4 Monate Praktisches Jahr
Chirurgie an der LMU, München.
ASAMI-Kurgan-Mini-Fellowship 2005

Mitglied ASAMI Deutschland seit 2005
Mitglied DGOOC seit 2007

10 ANLAGEN

10.1 Fragebogen

Patientenfragen, laparoskopische Milzoperationen:

Patientennummer:

Patientenname:

Aufnahmenummer:

Aufnahmedatum:

Operationsdatum:

Geburtsdatum:

Größe (m), Gewicht (kg):

Adresse:

Telefonnummer.:

Adresse Hausarzt:

Telefonnummer.:

1) Status: *Lebt/Tot:*

- *Woran verstorben (OPSI?):*
- *Wann:*

2) Rezidiv der Erkrankung:

- *Aktueller Thrombozytenwert:*
- *Bekannt seit:*
- *Behandelt:*

3) Szintigraphie wegen Nebenmilzen: *ja/nein, wann*

4) Medikamente:

- *Welche:*

-
-
-

- ***Kortison:***

- *Dosis:*
- *Höher oder niedriger als präoperativ:*

5) Spätkomplikationen und Behandlung der Komplikation(en):

- Hernien:

- *Behandlung:*

- Infekte:

- *Welche, wieviel:*

- *Behandlung:*

- Rezidiv:

- *Behandlung:*

- *Impfung erfolgt postoperativ:*

6) 5) Zufriedenheit (1-6, wobei 1 sehr schlecht ist und 6 sehr gut):

7) 6) Wieder Operation:

- Laparoskopisch:

- Offen:

Operation und perioperativer Verlauf:

Patientennummer:

Patientname:

Aufnahmenummer:

Operationsdauer(min):

Operateur:

Labor:

	8) Präoperativ	1.T.postoperativ	3. T. postoperativ	5.T. postoperativ
Hb (G/l)				
Leuko. (G/l)				
Thromboz. (G/l)				

Medikamente bei Entlassung (insbes. Cortison):

-
-
-
-
-

Preparatgröße (cm), -gewicht (g):

Konversion (ja/nein):

Frühkomplikation:

- *Nachblutung, (ml):*
- *Revision:*
- *Infektion:*
- *Atelektase/Pneumonie:*
- *Pleuraerguss/Pericarderguss:*
- *Subileus:*
- *Ileus:*
 - *Mechanisch:*
 - *Paralytisch:*
- *Andere:*
- *Maßnahmen:*

Evt. spätere Komplikation:

Blutverlust, Bluttransfusion (ml, Einheiten):

Krankenhausaufenthalt postoperativ (Tage):