

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie Klinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

Technik und Ergebnisse der laparoskopischen Proktokolektomie im Vergleich zur  
offenen Operation.

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

vorgelegt von

Sebastian Dehos  
aus  
Frankfurt-Höchst

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Michael Kasperek

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Fabian Schnitzler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2017

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	1
1.1 Colitis ulcerosa .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Ätiologie .....	2
1.1.3 Pathogenese .....	2
1.1.4 Klinik .....	3
1.1.5 Diagnose .....	4
1.1.6 Medikamentöse Therapie .....	5
1.1.7 Chirurgische Therapie .....	6
1.1.7.1 Postoperative Risiken .....	7
1.1.8 Operationsverfahren .....	8
1.1.8.1 Laparoskopische, restorative Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose (IPAA) .....	8
1.1.8.2 Offene restorative Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose (IPAA) .....	9
1.1.8.3 Subtotale Kolektomie in Notfallindikationen .....	9
1.1.8.4 Restaurative Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma .....	10
1.2 Familiäre adenomatöse Polyposis coli .....	10
1.2.1 Epidemiologie .....	10
1.2.2 Ätiologie .....	11
1.2.3 Pathogenese .....	11
1.2.4 Klinik .....	12
1.2.4.1 Polypen im unteren Gastrointestinaltrakt .....	12
1.2.4.2 Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt .....	13
1.2.4.3 Kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels .....	14
1.2.5 Therapie .....	14
1.2.5.1 Medikamentöse Therapie .....	14
1.2.5.2 Operativ chirurgische Maßnahme .....	15
1.3 Fragestellung und Hypothese .....	15

2	Material und Methoden .....	16
2.1	Patientenkollektiv .....	16
2.2	Datenerhebung .....	18
2.3	Erfassung und Aufbereitung der Daten .....	18
2.4	Methoden .....	19
2.4.1	Statistischer Vergleich .....	19
3	Ergebnisse .....	20
3.1	Patientenkollektiv .....	20
3.1.1	Demographische Daten .....	20
3.1.2	Laboranalytik .....	21
3.1.3	Medikamenteneinnahme bei Aufnahme .....	21
3.1.4	Quantitative Medikamenteneinnahme bei Aufnahme .....	22
3.2	Intraoperativer Verlauf der Proktokolektomie mit J-Pouch- und Ileostomaanlage .....	23
3.3	Darmtätigkeit nach Proktokolektomie mit J-Pouch- und Ileostomaanlage .....	24
3.4	Outcome nach Proktokolektomie mit J-Pouch- und Ileostomaanlage .....	26
3.5	Operative Ergebnisse bei Stomarückverlagerung .....	27
3.6	Postoperativer Schmerzmittelbedarf nach Stomarückverlagerung .....	28
4	Diskussion .....	31
4.1	Diskussion der Ergebnisse .....	31
4.1.1	Die Patienten .....	31
4.1.2	Operationsdauer .....	32
4.1.3	Intraoperativer Blutverlust .....	33
4.1.4	Postoperativer Kostaufbau .....	34
4.1.5	Liegendauer .....	36
4.1.6	Anastomoseninsuffizienz .....	37
4.1.7	Wundinfektionen .....	37
4.1.8	Revision .....	38
4.1.9	Operative Ergebnisse der Stomarückverlagerung .....	38
4.2	Kritische Betrachtung der Ergebnisse .....	40

5	Zusammenfassung .....	41
6	Literaturverzeichnis.....	43
7	Danksagung.....	53

## 1 Einleitung

### 1.1 Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa ist weltweit die häufigste Form einer entzündlichen Darmerkrankung (1). Sie wurde erstmalig Mitte des 18. Jahrhunderts beschrieben (2). Im Gegensatz zu Morbus Crohn ist die Colitis ulcerosa eine Erkrankung, die sich auf die Mucosa begrenzt, weniger häufig zu Komplikationen führt, bei vielen Patienten mild verläuft und mittels Proktokolektomie geheilt werden kann (3).

#### 1.1.1 Epidemiologie

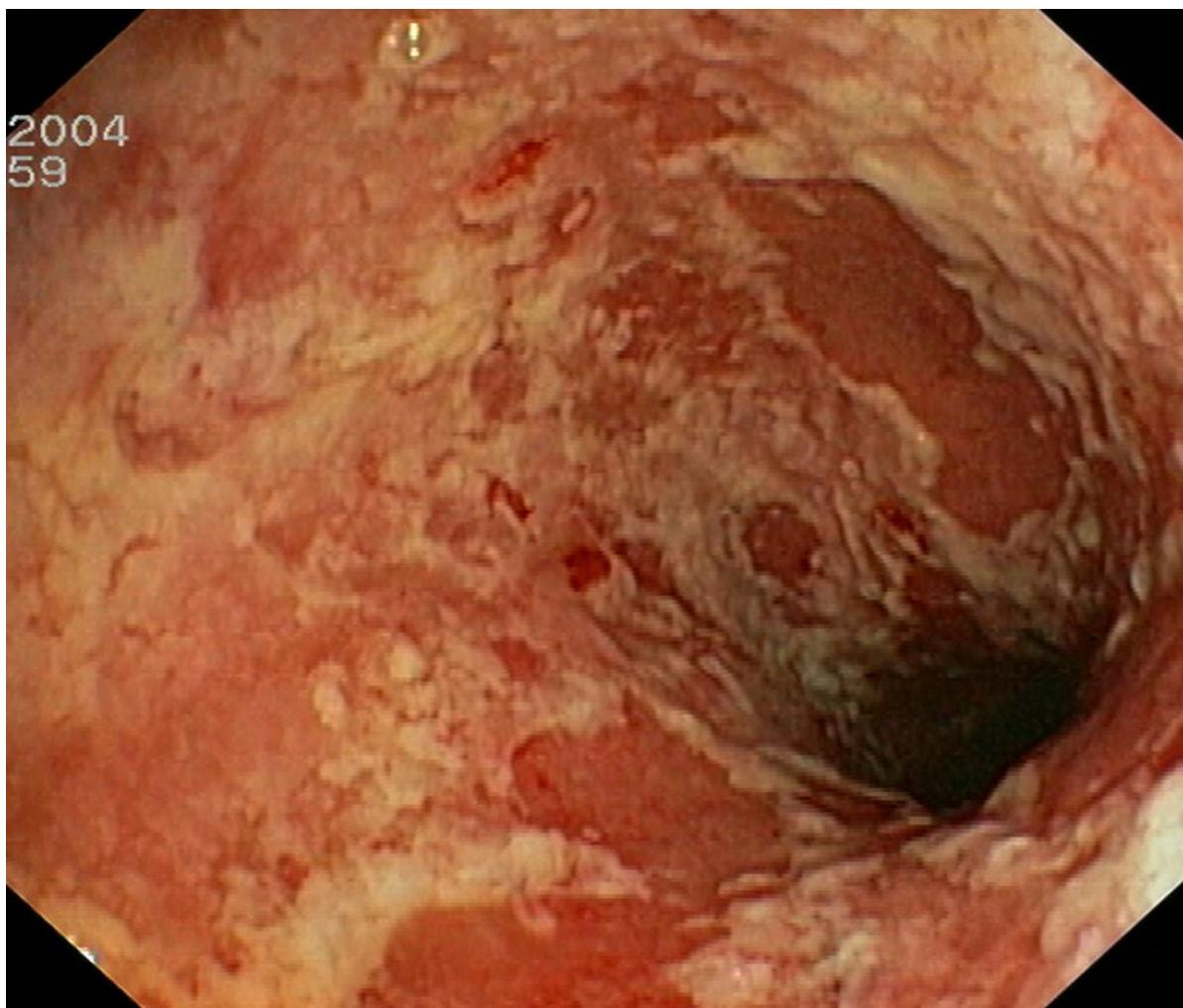
Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind Erkrankungen der modernen Gesellschaft, deren Häufigkeit in entwickelten Ländern seit der Mitte des 20. Jahrhunderts zugenommen hat (4). Unter den entzündlichen Darmerkrankungen hat die Colitis ulcerosa eine höhere Prävalenz als auch Inzidenz im Vergleich zum Morbus Crohn. Die Inzidenz der Colitis ulcerosa beläuft sich auf 0,6 bis 20,3 Krankheitsfälle pro 100.000 Personen/Jahr, die Prävalenz auf 6 bis 246 Krankheitsfälle pro 100.000 Personen/Jahr. Demgegenüber weist der Morbus Crohn eine Inzidenz von 0,03 bis 15,6 sowie eine Prävalenz von 4 bis 214 Krankheitsfällen pro 100.000 Personen/Jahr auf (1). Kinder erkranken häufiger an Morbus Crohn als an Colitis ulcerosa (5). Die höchste Inzidenz und Prävalenz an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen findet sich in der Bevölkerung Nordeuropas und Nordamerikas, in Zentralasien dagegen die niedrigste (6).

### 1.1.2 Ätiologie

Westliche Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse sind mit dem vermehrten Auftreten von entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert. Dieser Lebensstil ist durch eine fett- und zuckerreiche Ernährung, den Gebrauch von Medikamenten, zahlreiche Stressfaktoren und einen hohen sozioökonomischen Status charakterisiert (7). Zusätzlich konnte für die Colitis ulcerosa eine genetische Disposition nachgewiesen werden (52). Im Gegensatz zum M. Crohn ist bei der Colitis ulcerosa das Rauchen mit einem milderen Krankheitsverlauf, weniger Krankenhausaufenthalten und einem geringeren Bedarf an Medikamenten verbunden (8). Die Entfernung einer entzündeten Appendix in jungen Jahren geht mit einer verringerten Colitis ulcerosa Inzidenz einher, während sich dies bei Morbus Crohn gegensätzlich verhält (9).

### 1.1.3 Pathogenese

Die Pathogenese der Colitis ulcerosa ist bis heute nicht vollständig geklärt. Vermutet wird eine inadäquate Reaktion des Immunsystems auf unbekannte Umweltfaktoren bei genetisch prädisponierten Patienten (4). Man geht heute davon aus, dass getriggert durch genetische Veränderungen ein Ungleichgewicht zwischen T<sub>Reg</sub>-Zellen (regulierende T-Zellen) und TH17-Zellen (Untergruppe der Effektor T-Helfer Zellen) entsteht (52). Zusätzlich kann es zu einer fehlerhaften Codierung von Basensequenzen der TH17-Zellen durch Interleukin (IL)-21, TNF-alpha und IL-1 kommen (53). Morphologisch findet dieser Vorgang somit seinen Ausdruck in einer Reduzierung der intestinalen Mucosa, beziehungsweise einer Störung ihres Aufbaus. Das endoskopische Bild in Abbildung 1 zeigt die typischen Läsionen wie sie bei der Colitis ulcerosa gefunden werden (33).



**Abbildung 1: Floride Colitis ulcerosa (83)**

#### 1.1.4 Klinik

Hauptsächlich treten intestinale Symptome, wie blutige Durchfälle mit oder ohne Schleimbeimengungen (4), vermehrter Stuhldrang, unvollständige Entleerungen, Tenesmen, Schmerzen, anale Irritationen und hierdurch verursacht gelegentlich auch eine Störung der analen Kontinenzfunktion auf (34).

Aber auch extraintestinale Manifestationen sind in unterschiedlichem Ausmaß für die Colitis ulcerosa charakteristisch. Exemplarisch seien hier das Erythema nodosum (15%), die periphere Arthritis (15% - 20%), die Konjunktivitis (1% - 10%)

und die primär sklerosierende Cholangitis (5%) genannt. Zudem kann es in 3% bis 30% der Fälle zu einer Reduktion der Knochenmasse kommen. Ein erhöhtes Risiko sowohl für venöse als auch für arterielle Thrombosen (4) ist zu nennen. Einunddreißig Prozent der Colitis ulcerosa Patienten weisen außerdem Autoimmun-Phänomene anderer Organe, wie beispielsweise eine Psoriasis oder eine entzündliche rheumatische Erkrankung, auf (35).

### 1.1.5 Diagnose

Der Weg zur gesicherten Diagnose ist in der Regel mehrstufig. Initial präsentieren sich die Patienten meist mit der typischen Klinik einer Colitis.

Differenzialdiagnostisch muss hierbei zunächst ein infektiöses Geschehen mittels Stuhluntersuchung ausgeschlossen werden. Die Colitis ulcerosa selbst wird durch eine Ileokoloskopie bestätigt. Bei einem positiven Befund wird eine Entzündung des Kolorektums nachgewiesen. Die entsprechenden Biopsien zeigen hierbei chronische Veränderungen. Pathognomonisch sind Veränderungen im Aufbau der Krypten in Kombination mit akut entzündlichen Veränderungen wie Kryptitis, Kryptenabszessen und zytoplasmatischen Zellinfiltrationen der Lamina propria (56). Im Gegensatz zum Morbus Crohn handelt es sich hierbei nicht um eine transmurale Entzündung. Auch findet sich bei der Colitis ulcerosa immer eine Mitbeteiligung des Rektums. In 40% bis 50% der Patienten ist die Erkrankung auf das Rektum und Sigmoid beschränkt (58). Das Befallsmuster verläuft von distal nach proximal und kontinuierlich. Selten ist das Ileum im Sinne einer sogenannten „backwash ileitis“ betroffen.

Die sichere diagnostische Festlegung auf eine Colitis ulcerosa gelingt bei der Erstvorstellung eines Patienten meist nicht. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem hohen Prozentsatz ( $\geq 40\%$ ) die initial gestellte Diagnose einer unspezifischen Colitis im Nachhinein nicht zu bestätigen war und im Sinne einer Colitis ulcerosa korrigiert werden musste (57).

Eine zweifelsfreie Sicherung der Diagnose ist aber grundsätzlich anzustreben, da

hier von die Therapiefestlegung, die Abschätzung des Krankheitsverlaufes und das rechtzeitige Erkennen von möglichen Komplikationen abhängt.

### 1.1.6 Medikamentöse Therapie

Die initiale Therapie beginnt meist mit 5-Aminosalicylsäure oder ihrem Prodrug Sulfasalazin, wobei die Anwendung oral, rektal oder auch kombiniert erfolgen kann. In der Regel entscheidet dabei das Befallsmuster über die geeignete Darreichungsform des Pharmakons. Mit dieser Monotherapie kann in bis zu 50% der Fälle eine Remission erreicht werden (36). Falls damit keine Remission erreicht wird, ist die zusätzlich Gabe von Kortikosteroiden indiziert. Hierunter kommt es bei 51% der Patienten zu einer kompletten und bei 31% zu einer inkompletten Remission (37). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten unter Kortikosteroid-Therapie und additiver Gabe von Azathioprin die Remissionsrate (53%) signifikant höher war als bei zusätzlicher Behandlung mit 5-Aminosalicylsäure (21%) (40). Infliximab stellt eine weitere Möglichkeit der Therapieescalation bei Therapieversagen dar. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen den Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (38). Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Infliximab und Azathioprin effektiver als eine Monotherapie mit diesen Substanzen ist (39). Zwischenzeitlich sind mit Adalimumab und Golimumab zwei weitere Vertreter dieser sogenannten „Biologicals“ zugelassen. Einen therapeutischen Stellenwert haben auch die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin A. Zusätzlich steht als weitere Option Methotrexat zur Verfügung. Die Behandlung mit Calcineurininhibitoren sollte solange fortgeführt werden, bis ein anderer Immunmodulator (zum Beispiel Azathioprin) in das Behandlungskonzept aufgenommen und wirksam werden kann (in der Regel 3 bis 6 Monate). Methotrexat und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa eher nicht eingesetzt werden (Updated German Guideline on Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis, 2011).

### 1.1.7 Chirurgische Therapie

Im Gegensatz zum Morbus Crohn kann die Colitis ulcerosa mittels einer Entfernung des gesamten Dickdarms sowie des Rektums, auch „Proktokolektomie“ genannt, geheilt werden (31,32). Angaben zur Proktokolektomie-Rate bei Patienten mit Colitis ulcerosa reichen von unter 5% (11) bis zu mehr als 30% (10). Auch der Einsatz von Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern hat die Zahl der notwendigen Kolektomien bei Colitis ulcerosa Patienten offensichtlich bislang nicht reduzieren können (12). Es gibt mehrere Indikationen für die Durchführung dieser Operation:

Eine elektive Operationsindikation besteht bei medikamentöser Therapieresistenz oder einem kortisonabhängigen Verlauf, schweren rezidivierenden Schüben, lokalen oder systemischen Komplikationen, einer langandauernden (> 10 Jahre) fortschreitenden und aktiven Erkrankung, Vorstufen einer malignen Entartung (Dysplasie), dem Auftreten eines Adenokarzinoms und bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Langzeittherapie. Beispielsweise verbieten Wachstumsstörungen bei Kindern eine längerfristige Kortikosteroidbehandlung (13,50,56). In Abhängigkeit von der Gesamtsituation des Patienten kann es sinnvoll sein, die Operation in einem mehrzeitigen Vorgehen (zum Beispiel zunächst nur Kolektomie, später Proktektomie mit Pouch-Anlage sowie Anlage eines protektiven Ileostomas und in einem dritten Schritt die Rückverlegung des Stomas) durchzuführen.

Notfallmäßige Operationsindikationen sind die fulminante Kolitis mit Sepsis, das toxische Megacolon, die Perforation, schwere Blutungen oder eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustands des Patienten. In der Notfallopération erfolgt in der Regel die Kolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostomas. Gegebenenfalls erfolgt später in einer zweiten Sitzung die Ileumpouchanal Anastomose unter Schutz eines temporären, doppelläufigen Ileostomas (50,56).

#### 1.1.7.1 Postoperative Risiken

Jedes Residuum der Colon- oder Rektumschleimhaut kann entarten. In einer Langzeitstudie, die einen Zeitraum von 16 bis 18 Jahren nach ileopouchanaler Anastomose (IPAA) überblickte, konnte in 4,4% der Fälle eine Dysplasie nachgewiesen werden (51). Somit besteht immer die Indikation zur langfristigen endoskopischen Überwachung.

Die Pouchitis ist die häufigste und klinisch wichtigste Komplikation nach IPAA und führt zu einer Verschlechterung der Pouchfunktion und Lebensqualität der Patienten. Sie stellt eine unspezifische Entzündung dar, die wahrscheinlich durch eine Immunantwort auf die neu etablierte Mikroflora des Ileum-Pouches (Dysbiose) verursacht wird (17). Die Inzidenz für eine Pouchitis beträgt bis zu 46% (28). In 31% der Fälle kann ein chronischer Verlauf festgestellt werden (29). Die zu beachtenden Symptome sind hierbei eine erhöhte Stuhlfrequenz, vermehrter Stuhldrang, Tenesmen, abdominelle sowie perianale Beschwerden und gelegentlich auch extraintestinale Manifestationsformen (30). Die Behandlung besteht primär in der Gabe von Antibiotika (Metronidazol, Ciprofloxacin oder Rifaximin). Probiotika können einem Rezidiv effektiv vorbeugen (18). Ein Pouchversagen, das heißt ein Zustand, der die Pouch-Entfernung gegebenenfalls mit Anlage eines endständigen Ileostomas erfordert, tritt bei 8% bis 10% aller Patienten auf (17).

### 1.1.8 Operationsverfahren

#### 1.1.8.1 Laparoskopische, restorative Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose (IPAA)

In aller Regel realisieren vier Trokare den Zugangsweg für die laparoskopische Operation (siehe Abb. 2) (23). Diese wird heutzutage mancherorts auch über einen Single-Port-Zugang, also über nur einen einzigen Schnitt, durchgeführt. Hierbei wird das gesamte Colon und Rektum mobilisiert und von seiner Durchblutung getrennt, was, beim Vorliegen von Dysplasien oder einem Adenokarzinom, nach onkologischen Gesichtspunkten durch eine zentrale Gefäßunterbindung erfolgt. Das Rektum wird am Übergang zum Analkanal mit einem Klammernahtgerät abgesetzt. Nachdem das Präparat über eine Minilaparotomie (häufig im Bereich der zukünftigen Ileostomastelle) geborgen wurde, wird der Pouch in der Regel mit Klammernahtgeräten hergestellt. Sodann erfolgt die Anastomosierung des Pouches mit dem Analkanal entweder mit Hilfe eines zirkulären Klammernahtgeräts in sogenannter „Double-Stapling-Technik“ oder als Handnaht von anal her. Diese Technik ist jedoch meist deutlich anspruchsvoller und zeitaufwändiger. Abschließend wird aus einer weiter oral gelegenen Ileumschlinge im rechten unteren Bauchquadranten ein protektives Ileostoma angelegt. Letzteres kann nach Einheilung des Pouches in einem sich anschließenden zweiten, deutlich kleineren, operativen Eingriff zurückverlagert werden.

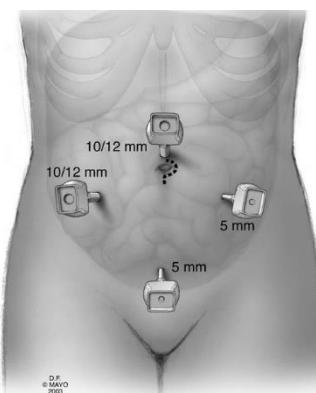


Abbildung 2: Zugangswege des laparoskopischen Eingriffs (23)

#### 1.1.8.2 Offene restorative Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose

(IPAA)

Die kontinenzzerhaltende Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose ist heutzutage das Verfahren der Wahl zur elektiven und kurativen Behandlung der Colitis ulcerosa, solange keine anderweitigen Faktoren, wie zum Beispiel eine vorbestehende Sphinkterschädigung oder anale Inkontinenz, gegen dieses Vorgehen sprechen. Hierbei wird über eine mediane Ober- und Unterbauchlaparotomie ein offener Zugangsweg geschaffen. Der Eingriff im Bauchraum selbst ist quasi identisch mit der oben beschriebenen laparoskopischen restorativen Proktokolektomie mit IPAA. Das initial angelegte protektive Ileostoma wird nach der Einheilung des Pouches rückverlagert (50). Dieser operative Ansatz korreliert mit einer akzeptablen Morbidität (19% - 27%), sehr niedriger Mortalität (0,2% - 0,4%) und einer guten postoperativen Lebensqualität (16). Eine weitestgehend normale Darmfunktion mit fäkaler Kontinenz ist bei den allermeisten Patienten gegeben (19-22).

#### 1.1.8.3 Subtotale Kolektomie in Notfallindikationen

Eine alleinige Entfernung des Dickdarms unter Belassung des Rektums, von welchem die Colitis ulcerosa sich in aller Regel oralwärts ausbreitet, wird lediglich in Notfallsituationen als temporäre Lösung durchgeführt. Die Beibehaltung des Rektums als Hartmann-Stumpf und die Ausleitung des terminalen Ileums als endständiges Stoma ermöglichen, in Notfällen bei kritisch kranken Patienten (zum Beispiel toxisches Megacolon, Perforation mit Peritonitis oder Blutung), eine kalkulierbare Operationsdauer und minimiert dabei postoperative Komplikationen. Nach entsprechender Rehabilitation des Patienten kann die weitere Versorgung, zum Beispiel durch Wiederherstellung der Kontinuität mit einer IPAA nach Entfernung des Rektumstumpfes, geplant werden (siehe oben) (50).

#### 1.1.8.4 Restaurative Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma

Mit der kontinenteren Ileostomie („Kock-Reservoir“) existiert ein alternatives, operatives Vorgehen für Patienten mit Colitis ulcerosa. Besonders Patienten, die für eine totale Proktokolektomie mit ileopouchaler Anastomose ungeeignet sind, diese Methode ablehnen beziehungsweise bei denen eine vorrausgegangene Proktokolektomie im Ergebnis frustriert war, wird dieses Verfahren eingesetzt (13,50). Bei dieser Vorgehensweise wird ein Pouch mit einem Nippelventil aus dem Ileum angefertigt und durch die Bauchdecke ausgeleitet. Hierdurch eröffnet sich die Möglichkeit, Stühle zurückzuhalten und bei Bedarf mit einem Katheter zu entleeren. Alternativ kann anstelle des Kock-Pouches ein „nicht-kontinentes“ Ileostoma angelegt werden, welches den meisten Patienten eine akzeptable Lebensqualität gewährleistet.

### 1.2 Familiäre adenomatöse Polyposis coli

Die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) ist eine meist vererbte Krankheit des Colons. Ein drei- bis vierstelliges Vorkommen adenomatöser Polypen ist charakteristisch. In fast 100% der unbehandelten Fälle entartet diese Erkrankung und führt schließlich, im Alter von 35 bis 40 Jahren, zum Colonkarzinom (59).

#### 1.2.1 Epidemiologie

Die FAP tritt mit einer Häufigkeit von 1:10.000 auf. Zwar entwickelt sich weniger als ein Prozent der kolorektalen Karzinome ursächlich aus einer vorbestehenden FAP, trotzdem ist die rechtzeitige Erkennung dieser Präkanzerose wichtig, um die obligate Entstehung eines Karzinoms sicher zu verhindern oder frühestmöglich zu entdecken (60,59). Diese Voraussetzungen sind in der Regel bis zum 34. Lebensjahr gegeben. Ist demnach die Diagnosestellung einer FAP bis zu diesem Zeitpunkt erfolgt, liegt in der Regel noch keine karzinomatöse Entartung vor. Bei

jedoch verzögert durchgeführter Untersuchung, bestätigt sich zum Diagnosezeitpunkt bereits häufig die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms auf dem Boden einer FAP. Dies ist der Fall, wenn im Mittel die koloskopische Abklärung erst mit 42 Jahren erfolgt.

Da es sich bei der FAP um eine Erkrankung mit familiärer Disposition handelt, kommt der Erfassung risikobelasteter, asymptomatischer Familienmitglieder eine große Bedeutung zu. Unter diesen besonderen Bedingungen gelingt durch frühzeitige Einleitung geeigneter Screening-Maßnahmen (Vorsorgekoloskopien) bereits eine Diagnosefindung im Durchschnittsalter von 22 Jahren (22,61,76).

### 1.2.2 Ätiologie

Die familiäre adenomatöse Polyposis coli ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit fast 100%iger Penetranz. In 25% der Fälle liegen Neumutationen vor (56). Verursacht wird sie durch die Mutation des Tumorsuppressorgens Adenomatous-Polyposis-Coli (APC), welches auf dem Chromosom 5q21 lokalisiert ist. Seine Hauptaufgabe ist die eines Gerüstproteins, welches die Zelladhäsion und Migration beeinflusst. Es regelt zudem den Abbau von Beta-Catenin (62). Wenn es zur APC-Mutation kommen sollte, akkumuliert das Beta-Catenin und ändert so die Proliferation, Differenzierung, Migration und Apoptose von Zellen. APC nimmt außerdem direkten Einfluss auf den Zellzyklus (63).

### 1.2.3 Pathogenese

Der FAP liegt eine Keimbahnmutation im APC-Gen zugrunde. Somatiche Mutationen im APC-Gen sind ein frühes Ereignis in der kolorektalen Tumorgenese und können in der Mehrzahl bei kolorektalen Karzinomen beobachtet werden. APC kodiert ein Protein, das in bestimmte epitheliale und mesenchymale Zellen in mehreren fetalnen und erwachsenen Geweben exprimiert wird. Die am besten erforschte Funktion des APC-Proteins ist der Wnt-1-Signalweg. Das Wnt-System

besteht aus einer Gruppe von Glycoproteinen, die sich an Rezeptoren der Zelloberfläche binden und das Zellwachstum anstoßen. Die Bindung von Wnt an seinen Rezeptor führt zur Inaktivierung der Glykogensynthasekinase-drei-beta, eines zytoplasmatischen Komplexes aus APC, Catenin, Axin und Komponenten des Ubiquitin-Ligationsprozesses. Dies führt zu einer Abnahme der Catenin-Phosphorylierung und hemmt dadurch deren proteasomalen Abbau. Als Konsequenz steht mehr Catenin zur Verfügung und bindet vermehrt Transkriptionsfaktoren, die zur Aktivierung von proliferativen Genen führen. Darüber hinaus zeigt sich APC als multifunktionales Protein, das eine Vielzahl von grundlegenden zellulären Vorgängen beeinflussen kann. Insbesondere zytoskelettale Regulierungen und die Chromosomenstabilität sind davon abhängig (72).

Liegt, wie bei der FAP, eine Störung in dem oben genannten Biosynthesemechanismus vor, entstehen mehrere 100 adenomatöse Polypen, deren Zahl nach distal zunimmt. Da diese Adenome eine hohe Entartungstendenz zeigen, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Karzinomentstehung nahezu 100% (82).

## 1.2.4 Klinik

### 1.2.4.1 Polypen im unteren Gastrointestinaltrakt

Die FAP ist durch die Entwicklung vieler (zwischen 100 bis 1000) größtenteils adenomatöser Polypen im Colon und Rektum gekennzeichnet. In der Regel finden diese Veränderungen in der Adoleszenz statt. Hieraus resultiert eine Progression zum kolorektalen Karzinom im Alter von 35 bis 40 Jahren. 70% bis 80% der Tumore treten im Colon descendens beziehungsweise im Rektum auf (22,61).



Abbildung 3: Unzählige und unterschiedlich große Colonpolypen eines FAP Patienten (84)

#### 1.2.4.2 Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt

Duodenaladenome sind bei fast 90% der über 70-jährigen FAP-Patienten vorhanden. Zirka 10% der Duodenalpolypen, die anlässlich der ersten Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes diagnostiziert wurden, waren Mikroadenome, aus zufälligen Biopsien ohne sichtbare Läsionen (27,64).

FAP-Patienten weisen mit einer geschätzten Häufigkeit von 26% bis 61% (64-68), verglichen mit einer 0,8%-1,9%igen Inzidenz der Allgemeinbevölkerung (69,70), ein erhöhtes Risiko für Fundusdrüsenpolypen des Magens auf.

#### 1.2.4.3 Kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels

Eine angeborene Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels findet sich bei 70% bis 80% der FAP-Patienten. Dies ist auf das charakteristische Vorhandensein pigmentierter Läsionen am Fundus oculi zurückzuführen (48-50). Diese ophthalmologischen Manifestationen sind in der Regel von Geburt an vorhanden, weshalb sie der Entwicklung einer intestinalen Polyposis vorgeschaltet sind. Sie sind asymptomatisch ohne malignes Potential und spezifisch für die FAP. Besonders aus dem Vorhandensein von mehreren bilateralen Läsionen ergibt sich ein sehr spezifischer Hinweis auf eine FAP (95% - 100% Spezifität) (71).

### 1.2.5 Therapie

#### 1.2.5.1 Medikamentöse Therapie

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) zeigen bei manchen Patienten eine Hemmung der Neubildung intestinaler Polypen. In Studien konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Abnahme polypöser Neubildungen kam (79-81). Der genaue Biomechanismus, durch den die NSARs eine Neubildung von Polypen unterbinden können, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Man nimmt jedoch an, dass Prostaglandine die Tumorentstehung durch Förderung der zellulären Proliferation steigern und zusätzlich die Apoptose hemmen (73). Eine Reduzierung der Prostaglandinsynthese hätte somit einen gegenteiligen Effekt und kann therapeutisch genutzt werden. Die NSAR-vermittelte Hemmung der Prostaglandinsynthese erfolgt durch Inaktivierung der Cyclooxygenase. Konsekutiv führt dies zu einem Konzentrationsanstieg der Arachidonsäure, die Ausgangssubstanz dieses biosynthetischen Stoffwechselschrittes ist. Die erhöhte Arachidonsäurekonzentration wiederum stimuliert die Produktion von Ceramid. Von dieser Substanz geht letztendlich eine Steigerung der Apoptoserate aus (74). Eine hohe therapeutische Sicherheit ist durch die Gabe von NSAR jedoch nicht gegeben, sodass in der Folge engmaschige Kontrolluntersuchungen auf kolorektale Polypen unverzichtbar sind, da häufig, auch bei scheinbar gutem Ansprechen,

kolorektale Karzinome entstehen können (75). Verschiedene Chemotherapeutika, wie Doxorubicin, Carboplatin und Dacarbazin, wurden bei der Behandlung der lokalen infiltrativen Läsionen eingesetzt. Hieraus resultiert jedoch lediglich ein mäßiger Erfolg (77).

#### 1.2.5.2 Operativ chirurgische Maßnahme

Fast 5% der Polyposis-Patienten erkranken bereits im Alter von 20 Jahren an einem kolorektalen Karzinom. Nach endoskopischer Sicherung der Diagnose wäre deshalb über eine prophylaktische Operation zu entscheiden. Ziel sollte hierbei nicht nur die totale Entfernung der gefährdeten kolorektalen Schleimhaut sein. Falls möglich, muss die angestrebte Resektion kontinenzhaltend durchgeführt werden, da es sich hierbei um ein junges, im Übrigen symptomfreies und gesundes Patientenkollektiv handelt (78). Somit bietet sich auch bei diesen Patienten die Proktokolektomie mit ileumpouchanaler Anastomose an.

Für weitere Details siehe „Chirurgische Therapie bei Colitis ulcerosa“.

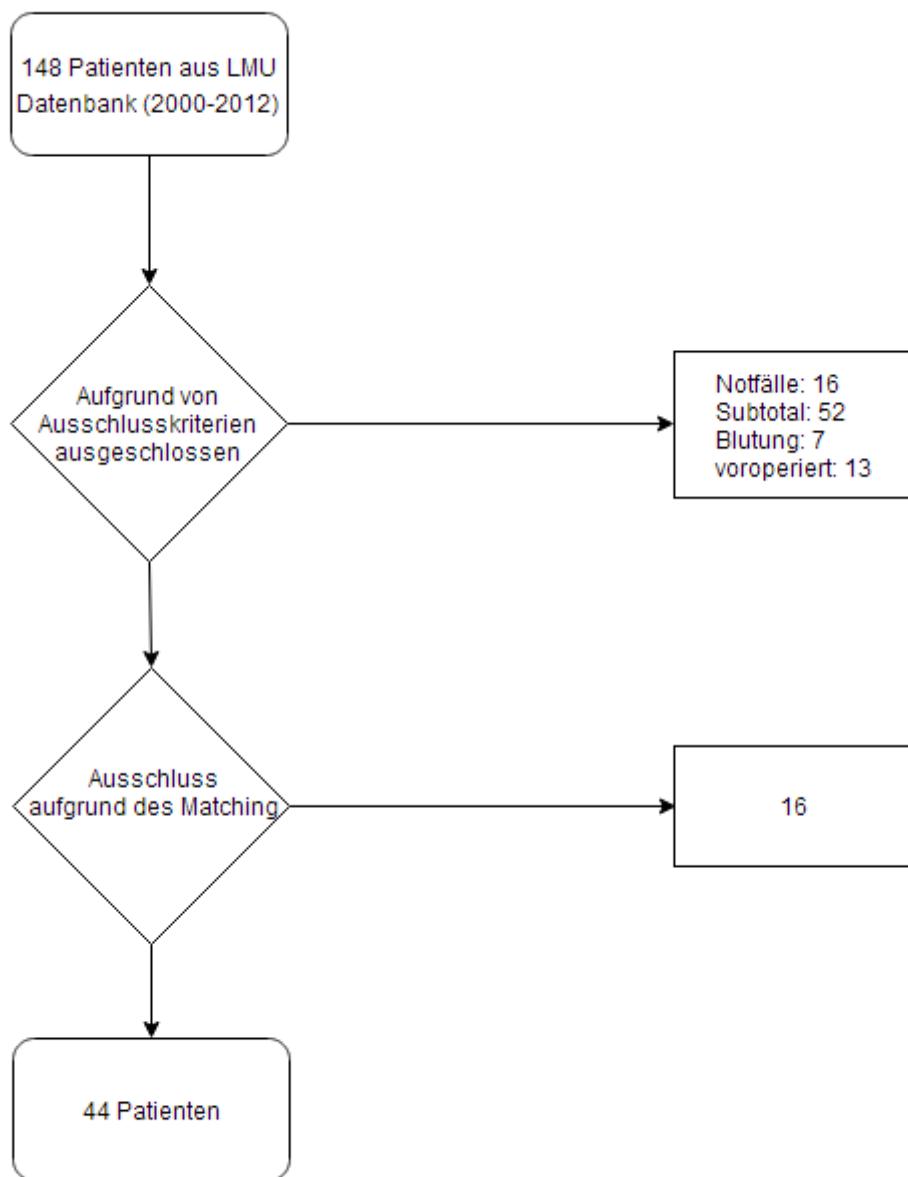
### 1.3 Fragestellung und Hypothese

Das Ziel der Studie war der Vergleich der Ergebnisse von laparoskopisch und offen operierten Colitis ulcerosa- und FAP-Patienten, die sich einer Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose unterzogen. Basierend auf den Beobachtungen bei anderen laparoskopischen und offenen Operationen wurde angenommen, dass ein laparoskopisches Vorgehen die Komplikationsraten reduziert und die Liegezeiten, im Vergleich zu offen operierten Patienten, verkürzt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Die Patientendaten wurden in irreversibel anonymisierter Form aus der zu Zwecken der Qualitätssicherung prospektiv geführten Crohn-Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Verfügung gestellt. Aufgrund des vergleichbaren Eingriffs wurden Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis coli (FAP), die ebenfalls eine Proktokolektomie mit Pouch-Anlage erfahren haben, auch in dieser Datenbank erfasst. Ausgewertet wurden Patienten, die in den Jahren 2000 bis 2012 aufgrund einer bestehenden Colitis ulcerosa oder einer familiären adenomatösen Polyposis proktokolektomiert wurden. Anschließend fand eine Sichtung des gefundenen Kollektivs und eine erneute Selektion statt. Konkret wurden Patienten ausgeschlossen, die entweder voroperiert (zum Beispiel Teilresektionen, Revisionen) waren oder notfallmäßig chirurgisch versorgt werden mussten. Subtotal proktokolektomierte Patienten fanden keinen Eingang in die Studie. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren intraoperative Blutungen oder Ischämien. Schließlich musste noch ein Kollektiv von 16 Patienten ausgeschlossen werden, da bei dieser Subgruppe aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit die Matched-Pair-Analyse nicht zur Anwendung gebracht werden konnte. Der ursprüngliche Datensatz verringerte sich dadurch auf 44 von vormals 148 Fällen.



Flow-Chart 1: Ausschluss Patienten.

## 2.2 Datenerhebung

Aus der Crohn-Datenbank wurden die Daten in irreversibel anonymisierter Form in einer Excel Tabelle zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

## 2.3 Erfassung und Aufbereitung der Daten

Zur Verbesserung der Aussagekraft wurde ein paarweises (individuelles) Matching für laparoskopisch und offen operierte Patienten angewandt.

Hierbei wurde für jeden laparoskopisch operierten Patienten ein passender Partner aus der Kontrollgruppe (offen operierter Patient) gesucht, der mit dem ausgesuchten Fall in relevanten Merkmalen (Geschlecht und Alter) übereinstimmte. Es wurde ein Paarvergleichsdatensatz erstellt, wozu das Extrahieren und Aufarbeiten der gematchten Partnerdaten aus dem ursprünglichen Datensatz erfolgte.

In unserer Studie wurde die Zuordnung nach Geschlecht und Alter ( $\pm 5$  Jahre) gewählt. Die 22 laparoskopisch operierten Patienten konnten den 38 offen operierten Patienten gegenübergestellt werden, so dass 22 Paare gebildet werden konnten. Somit war eine Datenanalyse von insgesamt 44 gematchten Patienten möglich.

## 2.4 Methoden

### 2.4.1 Statistischer Vergleich

Um statistisch belastbare Aussagen über die zu vergleichenden Gruppen treffen zu können, wurden verschiedene Hypothesentests durchgeführt. Ein besonderer Fokus lag hierbei in der Gegenüberstellung der Behandlungsresultate zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten. Mittels dem Zweistichproben-t-Test wurden verschiedene Parameter miteinander verglichen und überprüft, ob sich die beiden Operationstechniken hinsichtlich der Behandlungsresultate unterscheiden. Bei einem p-Wert kleiner als 0,05 wurde die Nullhypothese, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsresultaten beider Gruppen besteht, abgelehnt. Die Festlegung einer Überschreitungsgrenze in Form eines p-Wertes von 0,05 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art fünf Prozent beträgt, das heißt, dass die Nullhypothese nur in fünf Prozent aller Fälle abgelehnt wird, obwohl sie richtig ist. Ein solches Signifikanzniveau ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ) ist in vielen wissenschaftlichen Studien vorzufinden und wurde in der folgenden Arbeit unter anderem beim Zweistichproben-t-Test angewandt. Für den Chi-Quadrat-Test, der zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen verschiedenster Merkmale verwendet wurde, gilt das gleiche Signifikanzniveau.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Demographische Daten

Geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich in beiden Gruppen aufgrund des Matching nicht (siehe Tabelle 1). Beide Gruppen bestanden aus jeweils 11 Frauen und 11 Männern.

Im Mittel war die Altersverteilung in beiden Gruppen ähnlich ( $p = 0,345$ ). Im Median waren die offen operierten Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs 36 Jahre alt, in der laparoskopischen Vergleichsgruppe betrug der Altersmedian 36,5 Jahre ( $p = 0,345$ ).

Dagegen ergab die Auswertung des BMI einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,015$ ). Bei minimalinvasivem Vorgehen war präoperativ ein Median von 20,2 kg/m<sup>2</sup> für den BMI zu bestimmen. Fiel dagegen die Entscheidung für ein offen-operatives Vorgehen, war der BMI mit dem Median 22,8 kg/m<sup>2</sup> deutlich höher.

Die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zur Operation unterschied sich zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht. Im Median vergingen 45 Monate in der minimalinvasiven Gruppe. Vierzig Monate waren es bei den offen operierten Patienten. Hieraus resultierte kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,840$ ).

	lap (N=22)	offen (N=22)	p-Wert
Geschlechterverteilung (w:m)	11:11	11:11	1
Erkrankung (UC:FAP)	18:4	17:5	0,709
Alter (Jahre)	36,5 [21-68]	36,0 [18-58]	0,345
BMI in (kg/m <sup>2</sup> )	20,2 [14,9-27,3]	22,8 [15,0-30,4]	0,015
ED -> OP (Monate)	45 [1-154]	40 [9-173]	0,840

**Tabelle 1: präoperative demographische Daten. Median [Range]**

### 3.1.2 Laboranalytik

Beim präoperativen Hämoglobinwert gab es keinen statistischen Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,970$ ; siehe Tabelle 2). Im Mittel betrug dieser, sowohl für die laparoskopisch als auch für die offen operierten Patienten, 11,9 g/dl. Ähnliches ließ sich für das Serumalbumin feststellen ( $p = 0,311$ ). Für diesen Parameter betrug der Mittelwert bei laparoskopischer Vorgehensweise 4,0 g/dl und 3,7 g/dl in der offen operierten Gruppe.

Ebenso gab es keinen statistischen Unterschied in den präoperativen CRP-Werten ( $p = 0,250$ ). Die Mittelwerte von 2,1 mg/l (minimalinvasive Gruppe) und 3,3 mg/l (offen operierte Gruppe) zeigten nur eine geringe Differenz.

Signifikant unterschiedlich waren dagegen die Leukozytenzahlen. In der laparoskopischen Gruppe lag der Medianwert bei  $7,3 \times 10^9/l$  in dem offen operierten Kollektiv bei  $9,0 \times 10^9/l$ . Hieraus resultierte ein p-Wert von 0,025.

	lap (N=22)	offen (N=22)	p-Wert
Hb (g/dl)	$11,9 \pm 1,7$	$11,9 \pm 2,3$	0,970
Albumin (g/dl)	$4,0 \pm 1$	$3,7 \pm 0,5$	0,311
Leukozyten ( $\times 10^9/l$ )	$7,3 \pm 2,3$	$9,0 \pm 2,5$	0,025
CRP (mg/l)	$2,1 \pm 3$	$3,3 \pm 3,5$	0,250

**Tabelle 2: Präoperative Laborwerte. Mittelwert±Standardabweichung**

### 3.1.3 Medikamenteneinnahme bei Aufnahme

Ein Vergleich der Kortisonmedikation zum Operationszeitpunkt zeigte, dass in der offen operierten Gruppe 14 Personen Steroide einnahmen, wohingegen dies bei laparoskopischer Vorgehensweise nur auf fünf Patienten zutraf (siehe Tabelle 3). Hieraus resultierte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,006$ ).

Im Hinblick auf die Behandlung mit 5-Amino-Salicylsäure fiel eine ähnliche Verteilung auf. Aus dem offen operierten Kollektiv erhielten sechs Patienten eine 5-ASA-Therapie, während lediglich ein Patient mit minimalinvasivem Eingriff präoperativ mit diesem Medikament behandelt wurde. Mit  $p = 0,039$  zeigte sich

auch hier ein signifikanter Unterschied.

Nicht signifikant unterschiedlich war die Medikation mit Tumornekrosefaktor-Alpha-Blockern (TNF- $\alpha$ -Blocker;  $p = 0,294$ ). Im laparoskopischen Kollektiv bekam lediglich ein Patient diese Medikation, bei den offen operierten Patienten waren es dagegen drei.

Auch bei der Azathioprin-Behandlung sahen wir beim Vergleich beider Beobachtungsgruppen in der Medikamentenverteilung keinen Unterschied ( $p = 0,635$ ). Drei minimalinvasiv versorgte und zwei offen operierte Patienten wurden mit Azathioprin therapiert.

	lap (N=22)	offen (N=22)	p-Wert
Kortison bei Aufn.	5	14	0,006
5-ASA bei Aufn.	1	6	0,039
TNF- $\alpha$ -Blocker bei Aufn.	1	3	0,294
Azathioprin bei Aufn.	3	2	0,635

**Tabelle 3: Medikamenteneinnahme bei Aufnahme. Anzahl der Patienten (n).**

### 3.1.4 Quantitative Medikamenteneinnahme bei Aufnahme

Der quantitative Kortisonbedarf der kortikosteroidbehandelten Patienten wies einen Median von 10 mg/d [10-210 mg/dl] in der laparoskopischen und von 15 mg/d [5-50 mg/dl] in der offenen Gruppe auf und war somit bei Aufnahme in beiden Gruppen nahezu gleich ( $p = 0,533$ ; siehe Tabelle 4).

Auch bei den mit Azathioprin behandelten Patienten ergab sich kein statistischer Unterschied ( $p = 0,225$ ). Die klassisch operativ versorgten Patienten benötigten durchschnittlich 100 mg/d. Bei laparoskopischer Vorgehensweise war der Azathioprinbedarf mit 125 mg/d nur geringfügig höher.

Ebenso wiesen die mit 5-Aminosalicylsäure behandelten Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme keinen signifikanten Unterschied im therapeutischen Management auf. Das minimal invasiv therapierte Kollektiv benötigte im Median 3000 mg pro Tag. Die dem offen chirurgischen Verfahren zugeführten Patienten

wurden mit 2100 mg 5-Aminosalicylsäure täglich behandelt. Die statistische Prüfung zeigte einen p-Wert von 0,11 und wies somit keinen signifikanten Unterschied auf.

TNF- $\alpha$ -Blocker kamen insgesamt nur vereinzelt zum Einsatz. Eine Betrachtung dieser kleinen Kollektive konnte keinen statistischen Unterschied aufzeigen ( $p = 1$ ). Sowohl laparoskopisch als auch offen operierte Patienten erhielten bei Aufnahme im Durchschnitt 80 mg eines TNF- $\alpha$ -Blockers.

	lap (N=22)	offen (N=22)	p-Wert
Kortison bei Aufn. (mg)	10 [10-210] (6)	12 15 [5-50] (12)	0,533
5-ASA bei Aufn. (mg)	3000 [3000-3000] (1)	2100 [1200-3000] (6)	0,110
TNF- $\alpha$ -Blocker bei Aufn. (mg)	80 [80-80] (1)	80 [80-80] (3)	1,000
Azathioprin bei Aufn. (mg)	125 [100-150] (3)	100 [100-100] (2)	0,225

**Tabelle 4: Quantitative Medikamenteneinnahme bei Aufnahme  
Median [Range]; Anzahl der Patienten (n)**

### 3.2 Intraoperativer Verlauf der Proktokolektomie mit J-Pouch- und Ileostomaanlage

Die Operationsdauer, gemessen als Schnitt-Naht-Zeit, betrug bei laparoskopischem Vorgehen im Median 320 Minuten [173-637 Minuten]. Somit war diese signifikant länger als bei offener Vorgehensweise ( $p = 0,043$ ; siehe Tabelle 5). Hier waren im Median lediglich 282 Minuten [111-310 Minuten] erforderlich.

Präoperativ sahen wir eine gute Übereinstimmung der Hb-Werte. Im Mittel betrug dieser 11,9 g/dl, unabhängig davon, welches operative Verfahren letztendlich zur Anwendung kam (vergleiche Tabelle 2). Der gleiche Sachverhalt ließ sich auch postoperativ dokumentieren. Auch hier unterschieden sich die Hämoglobinwerte nicht. Mit jeweils 10,2 g/dl konnte ebenfalls eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (vergleiche Tabelle 5).

Der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (ein Erythrozytenkonzentrat entspricht einem Volumen von 300 ml) war in beiden Beobachtungsgruppen gering und

unterschied sich nicht wesentlich ( $p = 0,5$ ). In der minimalinvasiven Gruppe wurden im Mittel 1,5 Erythrozytenkonzentrate pro Patient gegeben. Die offen operierten Patienten benötigte im Durchschnitt ein Erythrozytenkonzentrat.

Ein Vergleich der angewendeten Anastomosentechniken zeigte, dass der Stapler in der laparoskopischen Gruppe 16-mal Verwendung fand, wohingegen dieses Verfahren in der offen operierten Gruppe 19-mal eingesetzt wurde ( $p = 0,262$ ). In allen anderen Fällen wurde via Handnaht anastomosiert.

	lap (N=22)	offen (N=22)	p-Wert
OP-Dauer Median [Range](min)	320 [173-637]	282 [111-310]	0,043
EKs (Stückzahl)	1,5 (1)	1 (0)	0,5
Hb (postoperativ)	10,2 [1,7]	10,2 [2,0]	0,994

**Tabelle 5: Parameter des operativen Verlaufs. Median [Range] bzw. Mittelwert [Standardabweichung]**

### 3.3 Darmtätigkeit nach Proktokolektomie mit J-Pouch- und Ileostomaanlage

Im postoperativen Verlauf ist ein zeitnahe Wiedereinsetzen der Darmpassage wünschenswert. Diesbezüglich konnten wir jedoch keinem der untersuchten Verfahren eine Überlegenheit zuordnen. In beiden Gruppen kam das Stoma gleich schnell in Gang, das heißt: eine Stomafördermenge von 100 ml/d konnte bereits am ersten postoperativen Tag in beiden Gruppen ( $p = 0,32$ ; siehe Tabelle 6) erreicht werden (Range 0 - 3 Tagen).

Im weiteren postoperativen Verlauf ist eine Regulierung der Stomafördermenge obligat. Hier kam primär das Antidiarrhoikum Loperamid zum Einsatz. Im Vergleich benötigten laparoskopisch proktokolektomierte Patienten während ihres stationären Aufenthaltes postoperativ mehr Loperamid um die Fördermenge über das Stoma zu senken (vergleiche Tabelle 6). Der Bedarf am Entlassungstag betrug für dieses Kollektiv zwischen 2 mg/d und 8 mg/d (Median 4 mg/d). Im Vergleich dazu erhielten die offen operierten Patienten am Entlassungstag im Median 2 mg Loperamid pro

Tag. Der Unterschied war mit  $p = 0,005$  signifikant. Während in der laparoskopischen Gruppe die Hälfte der Patienten am Entlassungstag Loperamid einnahmen, waren dies in der offen operierten Gruppe nur ein Drittel der Patienten ( $p = 0,121$ ).

Eine Behandlung mit *Plantago ovata* Samenschalen (Flohsamen-Schalen; Verabreicht als standardisierter 5 g Beutel mit 3,25 g *Plantago ovata* Samenschalen) dient zur Eindickung der Faeces und wird deshalb postoperativ zur Reduktion der Stomafördermenge eingesetzt. Hier benötigten die laparoskopisch operierten Patienten am Entlassungstag zwischen 2 und 4 Beutel/Tag (Median: 2 Beutel/Tag), wohingegen in der offen operierten Gruppe zum gleichen Zeitpunkt von diesem Präparat kein Gebrauch gemacht wurde. Bei vergleichender Betrachtung beider Kollektive konnte dennoch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,057$ ; siehe Tabelle 6) gesehen werden.

Die Zeit bis zum Abschluss des Kostaufbaus war im offen operierten Kollektiv mit insgesamt acht Tagen im Median [4 bis 77 Tage] nicht länger als in der laparoskopischen Gruppe mit neun Tagen im Median [5 bis 12 Tage] (siehe Tabelle 6). Mit  $p = 0,137$  konnte somit kein signifikanter Unterschied gesehen werden.

	lap (N=22)	offen (N=22)	p-Wert
Loperamid Bedarf am Entlasstag (mg)	4 [2-8] (11)	2 [2-2] (6)	0,005
post-OP PoS Bedarf (Beutel) am Entlasstag	2 [2-4] (3)	0 [0] (0)	0,057
Stoma fördert > 100ml/d (d)	1 [0-3]	1 [0-3]	0,32
Abschluss Kostaufbau (d)	9 [4-77]	8 [5-12]	0,137

**Tabelle 6: Postoperativer Verlauf der Darmtätigkeit nach Proktokolektomie und Stomaanlage.**

**PoS = *Plantago ovata* Samenschalen**

**Median [Range] Anzahl einnehmender Patienten am Entlassungstag (n)**

### 3.4 Outcome nach Proktokolektomie mit J-Pouch- und Ileostomaanlage

Weitere wichtige Parameter im postoperativen Verlauf sind das Auftreten von Komplikationen und die Krankenhausverweildauer.

Die stationäre Verweildauer vom Zeitpunkt der Operation bis zur Entlassung aus der Klinik betrug bei minimal invasivem Vorgehen im Median 14,5 Tage [4 bis 80]. Verglichen mit 12 Tagen [4 bis 24] in der offen operierten Gruppe ergab sich demnach kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,142$ ).

Wundinfektionen konnten in der laparoskopischen Gruppe zwar insgesamt häufiger gesehen werden, jedoch war der Unterschied zum offen operierten Kollektiv nicht signifikant ( $p = 0,073$ ; vergleiche Tabelle 7).

In der minimalinvasiven Gruppe kamen vermehrt Antibiotika zum Einsatz. Insgesamt 10 der laparoskopisch und sechs der offen operierten Patienten wurden mit Antibiotika behandelt. Der Unterschied war mit  $p = 0,210$  nicht signifikant.

Harnwegsinfekte traten in der laparoskopischen Gruppe nur 2-mal in Erscheinung. Diesbezüglich unterschied sich das Kollektiv nur minimal von den offen operierten Patienten. Bei Letzteren wurde insgesamt 3-mal ein infektiöses Geschehen der Harnwege dokumentiert. Ein signifikanter Unterschied ergab sich demzufolge nicht ( $p = 0,635$ ).

Zur Manifestation von intraabdominalen Abszessen kam es kaum. Lediglich im laparoskopischen Kollektiv konnte diese Komplikation in 2 Fällen beobachtet werden. Mit  $p = 0,148$  war auch hier kein signifikanter Unterschied zu erheben.

Anastomoseninsuffizienzen kamen in beiden Gruppen mit jeweils 4 registrierten Fällen gleich häufig vor.

Im laparoskopischen Kollektiv trat bei zwei Patienten eine kleine Anastomoseninsuffizienz am Pouch auf. Zu den beiden anderen Fällen fehlen diesbezügliche Angaben. In ihrer Gesamtheit mussten jedoch alle Anastomoseninsuffizienzen einer Revision zugeführt werden.

Bei den offen operierten Patienten kam es nach Bougierung einer Anastomosenstenose zu einer Nahtinsuffizienz, die eine Revision und Drainageeinlage notwendig machte. Bei den restlichen 3 Patienten dieser Gruppe

war durch endoskopische Intervention (Spülung) und antibiogramm-gerechter Antibiose eine suffiziente Behandlung der Anastomoseninsuffizienz möglich.

Insgesamt war eine Revision im laparoskopisch versorgten Klientel 6-mal notwendig. Im Kollektiv der offen operierten Patienten musste dagegen 4-mal revidiert werden. Mit  $p = 0,472$  ergab sich kein signifikanter Unterschied.

	lap (N=22)	offen (N=22)	p-Wert
Wundinfektionen	3	0	0,073
Intraabdominelle Abszesse	2	0	0,148
Harnwegsinfektionen	2	3	0,635
Antibiotikaeinsatz	10	6	0,210
Anastomoseninsuffizienzen	4	4	1,000
Revisionen	6	4	0,472

**Tabelle 7: postoperative Komplikationen im direkten Vergleich. [Anzahl der Patienten]**

### 3.5 Operative Ergebnisse bei Stomarückverlagerung

Eine Rückverlagerung des Stomas erfolgte bei 82% der laparoskopisch operierten Patienten. Bei einem offenen operativen Vorgehen war dies in etwa 95% der Fälle möglich. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,154 nicht signifikant. Man muss ergänzen, dass eine Rückverlagerung durch unsere Erhebung nur dann erfasst wurde, wenn sie in der Ludwig-Maximilians-Universitätsklinik München erfolgte. Die Möglichkeit, dass in einigen Fällen dieser operative Eingriff auch in einer anderen Klinik durchgeführt wurde, ist nicht auszuschließen. Der Zeitraum zwischen Stomaanlage und Rückverlagerung unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,111$ ; vergleiche Tabelle 8). Im Median betrug dieser in der minimalinvasiven Gruppe 97 Tage. Einhundertachtundzwanzig Tage waren es im offen operierten Kollektiv.

Die stationäre Liegedauer nach Rückverlagerung war mit einem Median von sieben Tagen in beiden Gruppen vergleichbar ( $p = 0,518$ ). Die Stuhlfrequenz nach Stomarückverlagerung lag am Entlassungstag in der laparoskopischen

Beobachtungsgruppe im Median bei drei Defäkationen pro Tag [1-11], bei der offen operierten Gruppe im Median bei vier [1-7] pro Tag ( $p = 0,503$ ). Zum Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz an der Dünndarmanastomose nach Ileostomarückverlagerung kam es bei zwei Patienten in der laparoskopischen und bei einem Patienten in der offenen Gruppe ( $p = 0,561$ ). Wundinfektionen traten ebenfalls nur selten auf. Hier sahen wir eine (laparoskopische Patienten) beziehungsweise vier (offene Patienten) ( $p = 0,164$ ).

	lap (N=22)	offen (N=22)	p-Wert
Stoma Anlage bis Rückverl. (d)	97 [34-260] (18)	128 [56-274] (21)	0,111
post-OP Liegedauer (d)	7 [4-23]	7 [3-34]	0,518
Stuhlfreq. am Entlassungstag	3 [1-11]	4 [1-7]	0,503
Anastomoseninsuff. (Anzahl)	2	1	0,561
Wundinfektion (Anzahl)	1	4	0,164

**Tabelle 8: Verlauf nach Ileostomarückverlagerung Median [Range] bzw. Anzahl (n)**

### 3.6 Postoperativer Schmerzmittelbedarf nach Stomarückverlagerung

Zur Analgesie gegen postoperative Schmerzen wurde sowohl Metamizol und Paracetamol als auch in geringerem Umfang Piritramid eingesetzt. Die Anzahl der Patienten die postoperativ nach Ileostomarückverlagerung im stationären Beobachtungszeitraum schmerzmittelpflichtig wurden, war in beiden Beobachtungsgruppen nahezu identisch.

Insgesamt bekamen zehn Patienten aus dem offen operierten Kollektiv postoperativ Paracetamol. Verglichen mit den neun Patienten, die in der minimalinvasiven Gruppe dieses Analgetikum benötigten, war der Unterschied mit  $p = 0,761$  aber nicht signifikant. Bei alleiniger Betrachtung der mit Paracetamol behandelten Patienten dokumentierte sich in dieser Gruppe, bei laparoskopischer Vorgehensweise, im Zeitraum der postoperativen stationären Verweildauer eine Gesamtdosis von 39,5 g Paracetamol. Bezieht man die Gesamtzahl aller laparoskopisch operierten Patienten in die Berechnung mit ein, so ergab sich ein

Durchschnitt von 2 g. Die korrespondierenden Daten für das offen operierte Kollektiv bestätigten für die Gruppe der mit Paracetamol behandelten Patienten einen Verbrauch von 71 g und bezogen auf die Gesamtheit dieses Kollektivs von 3 g.

Bei Betrachtung der Piritramidmedikation zeigten sich ähnliche Ergebnisse. In der laparoskopischen Gruppe war lediglich eine Person zu identifizieren die dieses Medikament bekam. Demgegenüber wurden drei Patienten der Vergleichsgruppe mit Piritramid therapiert. Mit  $p = 0,294$  ergab sich erneut kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt wurde den laparoskopisch behandelten Patienten 150 mg Piritramid, im Zeitraum der postoperativen Liegedauer, verabreicht. Demgegenüber waren es bei den piritramidbehandelnden Patienten der offen operierten Gruppe 330 mg. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,943$ ; vergleiche Tabelle 9). Bezieht man jedoch alle Mitglieder der jeweiligen Beobachtungsgruppen in die Berechnungen mit ein, so ergaben sich Durchschnittswerte von 7 mg Piritramid für das laparoskopische und 15 mg für das offene Kollektiv.

Mit insgesamt 14 Patienten waren es in der offen operierten Gruppe signifikant mehr Patienten die, im Vergleich zu minimalinvasiven Kollektiv, Metamizol erhielten. Von den laparoskopisch operierten Patienten ließen sich lediglich fünf detektieren, die mit Metamizol behandelt wurden. Der Unterschied war somit signifikant ( $p = 0,006$ ). Betrachtet man den Gesamtbedarf im Kollektiv der mit Metamizol behandelten Patienten während der postoperativen, stationären Verweildauer, so berechnet sich ein Bedarf von 12,25 g Metamizol in der minimalinvasiven Gruppe. Im offen operierten Kollektiv war dieser mit 31,5 g tendenziell höher ( $p = 0,814$ ). Legt man wiederum alle Patienten der beiden Beobachtungsgruppen der Berechnung zugrunde, so ergab sich ein durchschnittlicher Schmerzmittelverbrauch von 0,5 g Metamizol für das laparoskopische Kollektiv und 1,5 g für die offen operierten Patienten.

---

Ergebnisse

	lap (N=9)	offen (N=10)	p-Wert
Paracetamol (g)	39,5 [1-9]	71 [1-14]	0,134
	lap (N=1)	offen (N=3)	p-Wert
Piritramid (mg)	150 [0-150]	330 [0-240]	0,943
	lap (N=5)	offen (N=14)	p-Wert
Metamizol (g)	12,25 [1-5]	31,5 [0,5-6]	0,814

**Tabelle 9: Gesamtbedarf der schmerzmittelpflichtigen Patienten über den kompletten stationären Zeitraum nach Ileostomarückverlagerung [Range]**

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.1.1 Die Patienten

In unsere Studie konnten 44 Patienten (22 Frauen und 22 Männer) mit Colitis ulcerosa oder familiärer adenomatöser Polyposis eingeschlossen werden. Im Beobachtungszeitraum zwischen 2000 und 2012 wurden diese an der Klinik für Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München proktokolektomiert und mit einer ileopouchanalnen Anastomose versorgt.

Sowohl die offen chirurgische Operation als auch die minimalinvasive, laparoskopische Proktokolektomie sind mittlerweile für den genannten Eingriff etabliert. Ziel unserer Studie war ein Vergleich im peri- und postoperativen Outcome der beiden Verfahren. Dazu wurden die Operationsdauer, der perioperative Blutverlust, der postoperative Kostaufbau und die stationäre Liegedauer sowie das Auftreten von Komplikationen aus der Crohn-Datenbank erfasst. Mit dem gewonnenen Datenmaterial gingen wir der Frage nach, ob man einer bestimmten operativen Vorgehensweise eine verfahrensabhängige Überlegenheit zuordnen kann.

Um die Vergleichbarkeit zwischen offen und laparoskopisch operierten Patienten zu verbessern und einen auf der Operationsmethode beruhenden Selektionsbias weitestgehend auszuschließen, erfolgte eine Matched-Pair-Analyse mit einem Matching nach Geschlecht und Alter der Patienten ( $\pm 5$  Jahre). Entsprechend zeigten sich hinsichtlich der Patientencharakteristika abgesehen von einem etwas höheren BMI in der offenen Gruppe keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen.

Die zum Vergleich herangezogenen Studien erstreckten sich über einen Zeitraum von zwei bis neun Jahren und konnten Patientenkollektive zwischen zehn und 78 Personen rekrutieren (23,42-47). Somit kann von einer zufriedenstellenden Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit den Arbeiten anderer Autoren ausgegangen werden.

#### 4.1.2 Operationsdauer

In unserer Arbeit identifizierten wir für die laparoskopische Vorgehensweise, im Vergleich zum offenen Verfahren, eine längere Operationsdauer. Andere Autoren konnten dieses Ergebnis bestätigen. Exemplarisch seien hier die Studien von Maartense et al. (46), Tilney et al. (42), Larson et al. (23), Dunker et al. (44), Brown et al. (43) und Marcello et al. (47) genannt, die ebenfalls über zum Teil erheblich längere OP-Zeiten, für die minimal invasive Methode, berichteten.

Diese Beobachtung dürfte durch das operativ anspruchsvollere Vorgehen bei einer laparoskopisch durchgeführten Proktokolektomie zu begründen sein. Nach unserer Auffassung ist für das aufwändiger minimalinvasive Vorgehen, in der Konsequenz eine längere Operationszeit anzunehmen. Es bleibt zu vermuten, dass der zeitliche Unterschied womöglich noch größer ausgefallen wäre, wenn nicht noch andere Einflussfaktoren, modulierend auf den Faktor Operationszeit, Einfluss genommen hätten.

So ist davon auszugehen, dass die laparoskopischen Eingriffe von erfahrenen Operateuren und nicht als Ausbildungseingriffe durchgeführt wurden. Dies mag zu einer relativen Verkürzung der Operationsdauer in der laparoskopischen Gruppe beigetragen haben, so dass der Unterschied -wenn auch signifikant- mit 38 Minuten nicht besonders groß war (43,45).

Modifikationen der Operationstechnik, wie das handassistierte laparoskopische Verfahren, ermöglichen eine kürzere Operationsdauer bei der laparoskopischen Operation. Dieses Verfahren wurde jedoch in unserem Patientengut nicht angewendet (44).

Wichtig erscheint auch, auf die Vergleichbarkeit der Studien und die daraus resultierenden Problematiken hinzuweisen. Im Design unserer Arbeit wurde die Operationszeit als Schnitt-Naht-Zeit gemessen. Brown et al. definierte die Operationszeit gleichermaßen (43). Andere Autoren publizieren in ihren Studien davon abweichende Definitionen. Beispielsweise wurde in einigen Studien die Zeit zwischen Beginn der Anästhesie bis zum Abschluss der Verbandanlage zur Definition der OP-Zeit herangezogen (41,54). Es ist offensichtlich, dass hierdurch unterschiedliche Zeitangaben resultieren und die Vergleichbarkeit der Studien damit zusätzlich eingeschränkt wird; wenngleich Unterschiede hinsichtlich der Operationsdauer zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten auch bei unterschiedlich definierter Operationsdauer darstellbar sind.

#### 4.1.3 Intraoperativer Blutverlust

Erfahrungsgemäß lässt sich eine genaue Erfassung des intraoperativen Blutverlustes nur schwer realisieren. Einerseits sammelt sich das Blut im Verlauf einer Operation beispielsweise in Tupfern, Kompressen, Bauchtüchern und Abdecktüchern unterschiedlich an. Zum anderen findet intraoperativ fortwährend eine Durchmischung von Interzellularflüssigkeit beziehungsweise Spülflüssigkeit und Blut statt. Folgerichtig könnte insbesondere durch die zuletzt genannte Einschränkung ein größerer Blutverlust vorgetäuscht werden und damit eine Ergebnisverfälschung stattfinden. In der Konsequenz stellt sich somit die verlässliche Quantifizierung des intraoperativen Blutverlustes als ein schwierig durchzuführendes Unterfangen dar. Wenn überhaupt kann diese gerade bei Operationen wie der Proktokolektomie, bei der in der Regel nur ein geringer Blutverlust auftritt, nur annähernd geschätzt werden. Zusammenfassend dürften diese Einschränkungen in ihrer Gesamtheit unter anderem dafür verantwortlich sein, dass in der ausgewerteten Literatur kaum Angaben zum intraoperativen Blutverlust zu finden waren.

Ursprünglich waren wir davon ausgegangen, dass die weniger traumatisierende laparoskopische Intervention tatsächlich den operativen Blutverlust reduzieren könnte (54). Dies konnten wir in der aktuellen Arbeit nicht bestätigen. In beiden Gruppen lag der präoperative Hb-Wert bei 11,9 g/dl und fiel auch in beiden Gruppen auf 10,2 g/dl ab. Bei vergleichbaren Ausgangswerten ist somit davon auszugehen, dass der Blutverlust in beiden Gruppen gleich hoch war, was auch durch die vergleichbare Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate bestätigt wird. Somit mussten wir unsere ursprüngliche Annahme eines geringeren Blutverlusts in der minimalinvasiven Gruppe verwerfen.

Dies stimmt mehrheitlich mit der Beobachtung anderer Autoren überein, die wie wir, keine wesentliche Differenz bezüglich der Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten feststellen konnten. Die zum Vergleich herangezogenen Studien wiesen eine hohe Qualität auf (definiert als mindestens fünf Sterne auf der modifizierten Newcastle–Ottawa Scale und Patientenkollektive größer 30 (44,48) oder randomisierte beziehungsweise gematchte Studien (23,46,47,49)).

#### 4.1.4 Postoperativer Kostaufbau

Bei vergleichender Betrachtung mit anderen Studien konnten auch bei dieser Fragestellung divergierende Ergebnisse gesehen werden. Unsere Untersuchung zeigte keinen statistischen Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Dieses Ergebnis ist übereinstimmend mit den nach 2001 publizierten Studien von Larson et al. (23) und Maartense et al. (46). Im Gegensatz dazu kamen Dunker et al. (44) und Schmitt et al. (48) in ihren Studien mit mehr als 30 Patienten, zu einem anderen Ergebnis. Im Vergleich zum offen operierten Kollektiv war in deren Arbeiten nach laparoskopischen Eingriffen ein signifikant schnellerer postoperativer Kostaufbau möglich. Übereinstimmend damit konnte auch in den randomisierten und gematchten Studien von Marcello et al. (47) sowie Young-Fadok et al. (49) ein zügigerer Abschluss des Kostaufbaus nach laparoskopischen versus offenen Operationen festgestellt werden.

Eine mögliche Ursache für die schnellere Umsetzung des Kostaufbaus bei laparoskopischer Vorgehensweise sieht Young-Fadok et al. (49) in der geringeren Darmirritation. Die Autorin folgert, dass hierdurch eine Verkürzung des postoperativen Ileus zu realisieren ist, beziehungsweise dieser im günstigsten Fall vielleicht vollständig vermeidbar sei. In der Konsequenz bedeutet dies einen zügigeren Kostaufbau und mithin eine schnellere Entlassung aus der stationären Behandlung. Andererseits wäre jedoch auch ein Bias denkbar, der den behandelnden Arzt bei laparoskopisch operierten Patienten einen zügigeren Kostaufbau durchführen lässt, als dies bei offen operierten Patienten der Fall ist. Es bleibt festzustellen, dass eine Verblindung der Behandler für das Operationsverfahren schwierig zu realisieren ist und daher in keiner der genannten Arbeiten durchgeführt wurde. Warum wir in unserer Arbeit keinen zeitlichen Benefit für den Kostaufbau nach minimalinvasiven Operationen aufzeigen konnten, bleibt letztendlich unklar. Möglicherweise wurde der Kostaufbau einheitlich nach einem weitgehend starren Procedere durchgeführt, wodurch zeitliche Variationen primär nicht auftreten konnten. Dies bestätigt auch die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine unterschiedlichen Protokolle für den Kostaufbau bei laparoskopisch und offen operierten Patienten zur Anwendung kamen. Der von uns beobachtete, fehlende Unterschied im Kostaufbau zwischen den beiden Gruppen könnte dadurch wohl zusätzlich erklärt werden. Es bleibt jedoch festzustellen, dass der postoperative Ileus vorwiegend ein Problem des Dickdarms ist. Da dieser bei unseren Patienten entfernt wurde und sich das Wiedereinsetzen der Darmpassage und der Kostaufbau weitestgehend an der Stomafördermenge orientieren, sind keine wesentlichen Unterschiede im postoperativen Ileus sowie im postoperativen Kostaufbau zu erwarten.

#### 4.1.5 Liegedauer

Zunächst gingen wir davon aus, dass wegen geringerer Traumatisierung, verminderter Schmerzmittelbedarf und schnellerer Erholung der Darmmotilität nach laparoskopischem Eingriff, eine im Vergleich zur klassischen Operation kürzere Krankenhausverweildauer resultiert (54).

Überraschenderweise konnte diese Hypothese durch unsere Beobachtungen aber nicht erhärtet werden. Die Arbeiten von Brown et al. (43), Dunker et al. (44) und Schmitt et al. (48) bestätigten uns in diesem Ergebnis. Die genannten Autoren konnten, wie wir, keinen signifikanten Unterschied in der Liegedauer beim Vergleich beider Verfahren feststellen. Demgegenüber kamen Young Fadok et al. (49), Marcello et al. (47), Larson et al. (23) und Maartense et al. (46) zu einem gegenteiligen Ergebnis. Bei ihnen verhielt sich die Liegedauer gemäß unserer ursprünglichen Erwartung, das heißt, die laparoskopische Proktokolektomie war im Vergleich mit der offenen Operation durch eine kürzere stationäre Liegedauer charakterisiert.

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen vermuten, dass es jeweils divergierende Einflussfaktoren auf das Entlassungsverhalten in den verschiedenen Arbeitsgruppen gab. Auffallend sind hier primär Unterschiede im Kostaufbau, beziehungsweise in den abweichenden Vorgaben der postoperativen Überwachung zu nennen, die im angelsächsischen Raum anders gehandhabt werden als in europäischen Ländern, wie beispielsweise Deutschland. Additiv sind auch noch unterschiedliche klinikinterne Regelungen zu nennen. Beispielsweise könnte sich hier auch einflussnehmend eine zurückhaltendere „Entlassungspolitik“ auswirken, die durch das bei uns geltende Vergütungssystem begünstigt wird. Eine endgültige Überprüfung dieser Hypothesen konnte retrospektiv jedoch nicht erfolgen, da hierüber in den unterschiedlichen Studienpublikationen keine Angaben gemacht wurden. Zusammenfassend verdeutlichen die genannten Probleme die Schwierigkeiten einer vergleichenden Betrachtung des postoperativen Krankenhausaufenthaltes.

#### 4.1.6 Anastomoseninsuffizienz

Die Matched-Pair-Analyse „Laparoscopic-Assisted vs. Open Ileal Pouch-Anal Anastomosis: Functional Outcome in a Case-Matched Series“, von David W. Larson et al. (2005) mit 33 Patienten in jeder Gruppe, konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Manifestation von Anastomoseninsuffizienzen bei offen versus laparoskopisch operierten Patienten finden (23). Zu dem gleichen Ergebnis kommt die Veröffentlichung „Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis“ desselben Autors aus dem Jahr 2006 mit 100 Patientenpaaren (55). Hingegen zeigte die Arbeit „Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis“ von Stefan Maartense et al. eine etwas geringere Anzahl von Anastomoseninsuffizienzen in der laparoskopischen Gruppe auf (46). Insgesamt sind die Ergebnisse anderer Arbeiten weitestgehend vergleichbar mit unseren Beobachtungen. Auch wir konnten keine statistischen Unterschiede bezüglich des Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen erkennen. Wir führen dies in erster Linie darauf zurück, dass für beide Operationsverfahren meistens die gleiche Anastomosentechnik (Klammernahtanastomose) zur Anwendung kam. Die Ergebnisse entsprachen somit unserer primären Annahme.

#### 4.1.7 Wundinfektionen

Weniger ausgedehnte Inzisionen kennzeichnen das minimal invasive Vorgehen bei einem laparoskopischen Eingriff. Einerseits profitiert der operierte Patient zunächst von den Vorteilen einer kleineren Laparotomiewunde, wie geringeren Schmerzen und geringeres Risiko einer Narbenhernie im weiteren Verlauf. Andererseits werden gerade diese kleinen Inzisionen intraoperativ häufig mechanisch stark beansprucht, da sie unter anderem zum Bergen des Präparates verwendet werden (54). In der Konsequenz könnte sich aus dieser hohen mechanischen Belastung bei laparoskopischer Vorgehensweise eine höhere Inzidenz an Wundinfektionen ableiten lassen. Demgegenüber stellt die längere Laparotomiewunde beim offen

chirurgischen Verfahren potenziell eine größere Eintrittspforte für Keime dar und könnte sich damit begünstigend auf mögliche Infektionen auswirken.

Beim quantitativen Vergleich der Wundinfektionen in beiden Beobachtungsgruppen zeigte sich in unserer Arbeit kein signifikanter Unterschied. Diese Erkenntnis deckt sich mit der „Case-Matched Experience“ (55) von D. Larson et al. und der vom selben Autor publizierten „Case-Matched Series“ (23). Die im vorigen Absatz erwähnte randomisierte Studie von Maartense et al. kommt ebenfalls zum gleichen Ergebnis. Schlussfolgernd ist deshalb anzunehmen, dass sich die heute üblichen hohen Sicherheitsanforderungen und Hygienestandards mit Verwendung von Wundschutzfolien, perioperativer Antibiose et cetera insgesamt günstig auf das perioperative Infektionsrisiko auswirken. Dementsprechend scheint der operativen Vorgehensweise (minimal-invasiv versus offene Operation) keine entscheidende Bedeutung für das Risiko einer Wundinfektion zuzuordnen zu sein.

#### 4.1.8 Revision

In unserer Matched-Pair-Analyse stellten wir keinen Unterschied in der Revisionsrate zwischen offen und laparoskopisch operierten Patienten fest. Sowohl die retrospektiven Studien von Brown et al. (43) und Hashimoto et al. (45) als auch die retrospektiv gematchte Arbeit von Dunker et al. (44), die prospektiv gematchten Arbeiten von Schmitt et al. (48) und Larson et al. (23), sowie die randomisiert kontrollierte Studie von Maartense et al. (46) konnten unser Ergebnis bestätigen.

#### 4.1.9 Operative Ergebnisse der Stomarückverlagerung

Vordringliches Ziel nach der Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose ist im Intervall immer die operative Stomarückverlagerung und damit die Wiederherstellung der Darmkontinuität. Da hierzu, unabhängig vom gewählten primärchirurgischen Verfahren, das gleiche operative Vorgehen angewandt wurde,

gingen wir von der Annahme aus, dass sich keine großen Differenzen im Vergleich der Beobachtungsgruppen aufzeigen lassen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese prognostische Einschätzung durch unsere Erhebung tatsächlich zu bestätigen war. Die Häufigkeiten der von uns erfassten Stomarückverlagerungen als auch die zeitlichen Differenzen zwischen Proktokolektomie und operativer Rückverlagerung unterschieden sich unabhängig vom primär chirurgischen Vorgehen nicht signifikant. Auch unter dem Aspekt der stationären Liegedauer, beziehungsweise dem Auftreten postoperativer Komplikationen, konnte von uns kein signifikanter Unterschied erkannt werden. Letztendlich unterschied sich auch der Schmerzmittelbedarf nach Stomarückverlagerung nur unwesentlich im Hinblick auf das zuvor gewählte operative Verfahren. Lediglich die Anzahl der Patienten, die im postoperativen Setting Metamizol erhielten, war in der Gruppe der primär minimalinvasiv behandelten Patienten mit 5 versus 14 Patienten signifikant kleiner. Ein rationaler Erklärungsansatz ist hier jedoch schwierig.

Letztendlich zeigte sich auch im funktionellen Endergebnis, das bedeutet in der Stuhlfrequenz am Tag der stationären Entlassung, kein signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungsgruppen ( $p = 0,503$ ; siehe Tabelle 8). Obwohl die Stuhlfrequenz am Entlassungstag nicht als sicherer Marker für die längerfristige, endgültige Entleerungsfunktion der Patienten herangezogen werden kann, lässt sich zumindest sagen, dass es im kurzfristigen Verlauf keine Unterschiede bezüglich der Stuhlfrequenz zwischen offen und laparoskopisch operierten Patienten gibt. Dies konnte nicht nur von uns beobachtet werden, sondern belegt auch der Artikel „Laparoscopic-Assisted vs. Open Ileal Pouch-Anal Anastomosis Functional Outcome in a Case-Matched Series“ (23). Auch die Vergleichsstudie „Functional outcome, quality of life, body image, and cosmesis in patients after laparoscopic-assisted and conventional restorative proctocolectomy“ von Dunker et al. (44) konnte keinen signifikanten Unterschied in der Stuhlfrequenz nach Ileostomarückverlagerung feststellen.

## 4.2 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Eine retrospektive Datenanalyse ist zwangsläufig mit vielen methodischen Schwierigkeiten belastet und mögliche Fehlerquellen könnten auch in der genutzten Datenquelle verankert sein. Es bleibt stets zu beachten, dass die exakte Erhebung von Patientendaten von elementarer Bedeutung für deren Qualität und Aussagekraft ist. Auch die zu Zwecken der Qualitätssicherung prospektiv geführte Crohn-Datenbank unterliegt hierbei Limitationen, beispielsweise durch die Qualität der durch Ärzte und Pflegepersonal geführten Patientenakten. Die potentielle Gefahr von Dokumentationsfehlern muss dabei bedacht und demzufolge immer einschränkend berücksichtigt werden. Häufiger Personalwechsel im Schichtdienst und unterschiedliche Mitarbeiterqualifikation und -motivation können die Qualität der Dokumentation zusätzlich entscheidend beeinflussen. Darüber hinaus wurden manche Faktoren, wie beispielsweise der Ausbildungsstand und das Kompetenzlevel der Chirurgen nicht in der Datenbank erfasst.

Als wesentlicher Kritikpunkt ist ferner unsere geringe Patientenzahl anzusehen. Resultierend aus einem begrenzten Datenpool waren unsere Möglichkeiten limitiert, zumal sich durch das Matching der Patienten die Gruppen nochmals verkleinerten. Allerdings konnte hierdurch die Güte der erhobenen Daten deutlich verbessert werden. Es bleibt jedoch anzumerken, dass die meisten von uns zum Vergleich herangezogenen Publikationen nur auf ähnlich große Kollektive zugreifen konnten.

## 5 Zusammenfassung

Sowohl die Colitis ulcerosa als entzündliche Darmerkrankung wie auch die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) als Präkanzerose, erfordern in ihrem Verlauf oft ein operatives Vorgehen. Bei gegebener Indikation ist heutzutage die kontinenzerhaltende Proktokolektomie mit ileopouchaler Anastomose das Verfahren der Wahl zur elektiven und kurativen Behandlung beider Erkrankungen. Neben dem etablierten, offenen Operationsverfahren wird unter Annahme eines besseren kurz- und längerfristigen Outcomes (zum Beispiel bessere Kosmetik, kürzere Liegezeiten, weniger Komplikationen, et cetera) heutzutage zunehmend die laparoskopische Vorgehensweise propagiert und angewandt.

Ziel unserer Studie war eine vergleichende Beobachtung dieser konkurrierenden Verfahren im Hinblick auf Ergebnisse des operativen Verlaufes beziehungsweise des postoperativen Outcomes. Hierzu wurden aus der prospektiv geführten Crohn-Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Patienten mit Colitis ulcerosa beziehungsweise FAP ermittelt, die in den Jahren 2000 bis 2012 proktokolektomiert wurden. Insgesamt waren hierdurch 60 Fälle in unsere Studie einzuschließen. Aus diesem Kollektiv konnten dann 22 gematchte Paare gebildet werden. Somit wurden Daten von 44 Patienten aus der Crohn-Datenbank berücksichtigt.

Als wichtigster Unterschied im Vergleich beider Operationsverfahren zeigte sich, dass bei minimal-invasiver Vorgehensweise signifikant längere Operationszeiten zu beobachten waren. Mit 320 versus 282 Minuten wies das offene Operationsverfahren im Mittel signifikant kürzere Interventionszeiten auf. Hinsichtlich der zusätzlich erhobenen Parameter, wie beispielsweise postoperative Krankenaufenthaltsdauer, Komplikationen, Kostaufbau, et cetera, konnten wir keine wesentlichen Unterschiede zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten nachweisen.

Basierend auf den Daten aus unserer Untersuchung, kann festgestellt werden, dass es offensichtlich nur minimale Unterschiede in den relevanten, kurzfristigen

Parametern des postoperativen Verlaufs zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten nach Proktokolektomie und J-Pouch-Anlage mit protektivem Ileostoma gibt. Wenngleich wir keine längerfristigen postoperativen Ergebnisse erfasst haben, so ist bei den laparoskopisch operierten Patienten zumindest von einem besseren kosmetischen Ergebnis auszugehen. Inwiefern das minimalinvasive Vorgehen Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Narbenhernien oder Verwachsungen bietet, konnte unsere Arbeit nicht beantworten, wäre aber eine interessante Fragestellung für zukünftige Studien.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Loftus, Edward V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004, 126. Jg., Nr. 6, S. 1504-1517.
- 2 Wilks, S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Times & Gazette*, 1859, 2. Jg., S. 264.
- 3 Solberg, Inger Camilla, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2009, 44. Jg., Nr. 4, S. 431-440.
- 4 Longo, Dan L.; et al: *Harrison's - Principles of Internal Medicine*. 18. Aufl. New York City: McGraw-Hill Publ.Comp., 2011, Chapter 295, Inflammatory Bowel Disease.
- 5 Kugathasan, Subra; Cohen, Stanley. Searching for new clues in inflammatory bowel disease: tell tales from pediatric IBD natural history studies. *Gastroenterology*, 2008, 135. Jg., Nr.4, S. 1038-1041.
- 6 Ahuja, Vineet; Tandon, Rakesh K. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *Journal of digestive diseases*, 2010, 11. Jg., Nr. 3, S. 134-147.
- 7 Danese, Silvio; Sans, Miquel; Fiocchi, Claudio. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity reviews*, 2004, 3. Jg., Nr. 5, S. 394-400.
- 8 Birrenbach, Tanja; Böcker, Ulrich. Inflammatory bowel disease and smoking. A review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflammatory bowel diseases*, 2004, 10. Jg., Nr. 6, S. 848-859.
- 9 Rutgeerts, Paul, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1994, 106. Jg., Nr. 5, S. 1251-1253.

- 10 Langholz, Ebbe, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992, 103. Jg., Nr. 5, S. 1444-1451.
- 11 Aratari, A., et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Digestive and Liver Disease*, 2008, 40. Jg., Nr. 10, S. 821-826.
- 12 Cannom, Rebecca R., et al. Inflammatory bowel disease in the United States from 1998 to 2005: has infliximab affected surgical rates?. *The American surgeon*, 2009, 75. Jg., Nr. 10, S. 976-980.
- 13 Cohen, Jeffrey L., et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2005, 48. Jg., Nr. 11, S. 1997-2009.
- 14 Wiklund, M., et al. Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *International journal of colorectal disease*, 1990, 5. Jg., Nr. 1, S. 49-52.
- 15 Camilleri-Brennan, John; Munro, Alexander; STEELE, Robert JC. Does an ileoanal pouch offer a better quality of life than a permanent ileostomy for patients with ulcerative colitis?. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2003, 7. Jg., Nr. 6, S. 814-819.
- 16 Leowardi, Christine, et al. Long-term outcome 10 years or more after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2010, 395. Jg., Nr. 1, S. 49.
- 17 Wu, Hao; Shen, Bo. Pouchitis and pouch dysfunction. *Medical Clinics of North America*, 2010, 94. Jg., Nr. 1, S. 75-92.
- 18 Pardi, Darrell S., et al. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflammatory bowel diseases*, 2009, 15. Jg., Nr. 9, S. 1424-1431.

- 19 Sagar, P. M.; Pemberton, J. H. Intraoperative, postoperative and reoperative problems with ileoanal pouches. *British Journal of Surgery*, 2012, 99. Jg., Nr. 4, S. 454-468.
- 20 Ravitch, Mark M. The reception of new operations. *Annals of surgery*, 1984, 200. Jg., Nr. 3, S. 231.
- 21 Parks, A. G.; Nicholls, R. J.; Belliveau, P. Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis. *British Journal of Surgery*, 1980, 67. Jg., Nr. 8, S. 533-538.
- 22 Utsunomiya, J., et al. Total colectomy, mucosal proctectomy, and ileoanal anastomosis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1980, 23. Jg., Nr. 7, S. 459-466.
- 23 Larson, David W., et al. Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouch-anal anastomosis: functional outcome in a case-matched series. *Diseases of the colon & rectum*, 2005, 48. Jg., Nr. 10, S. 1845-1850.
- 24 Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*, 1991, 100. Jg., Nr. 6, S. 1658–64.
- 25 Bussey, H. J. R. *Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975.
- 26 Evans, D. G., et al. Non-penetrance and late appearance of polyps in families with familial adenomatous polyposis. *Gut*, 1993, 34. Jg., Nr. 10, S. 1389-1393.
- 27 Giardiello, Francis M., et al. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology*, 1994, 106. Jg., Nr. 6, S. 1542-1547.
- 28 Penna, C., et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut*, 1996, 38. Jg., Nr. 2, S. 234-239.

- 29 Hashavia, E., et al. Risk factors for chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a prospective cohort study. *Colorectal Disease*, 2012, 14. Jg., Nr. 11, S. 1365-1371.
- 30 Shen, Bo, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology*, 2001, 121. Jg., Nr. 2, S. 261-267.
- 31 Roberts, Stephen E., et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *Bmj*, 2007, 335. Jg., Nr. 7628, S. 1033.
- 32 Pemberton, John H., et al. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Long-term results. *Annals of surgery*, 1987, 206. Jg., Nr. 4, S. 504.
- 33 Fries, Walter; Comunale, Salvatore. Ulcerative colitis: pathogenesis. Current drug targets, 2011, 12. Jg., Nr. 10, S. 1373-1382.
- 34 Rao, S. S.; Holdsworth, C. D.; Read, N. W. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 1988, 29. Jg., Nr. 3, S. 342-345.
- 35 Vavricka, Stephan R., et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *The American journal of gastroenterology*, 2011, 106. Jg., Nr. 1, S. 110-119.
- 36 Nielsen, Ole H.; Munck, Lars K. Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*, 2007, 4. Jg., Nr. 3, S. 160-170.
- 37 Ho, G.-T., et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2006, 24. Jg., Nr. 2, S. 319-330.

- 38 Lawson, Maureen M.; Thomas, Adrian G.; Akobeng, Anthony K. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2006; 3: CD005112
- 39 Pancione, Remo, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab+ azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *Gastroenterology*, 2011, 140. Jg., Nr. 5, S. S-134.
- 40 Ardizzone, Sandro, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*, 2006, 55. Jg., Nr. 1, S. 47-53.
- 41 Chung, T. Philip, et al. Laparoscopic vs. open total abdominal colectomy for severe colitis: impact on recovery and subsequent completion restorative proctectomy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2009, 52. Jg., Nr. 1, S. 4-10.
- 42 Tilney, Henry S., et al. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. *International journal of colorectal disease*, 2007, 22. Jg., Nr. 5, S. 531-542.
- 43 Brown, S. R.; EU, K. W.; Seow-Choen, F. Consecutive series of laparoscopic-assisted vs. minilaparotomy restorative proctocolectomies. *Diseases of the colon & rectum*, 2001, 44. Jg., Nr. 3, S. 397-400.
- 44 Dunker, M. S., et al. Functional outcome, quality of life, body image, and cosmesis in patients after laparoscopic-assisted and conventional restorative proctocolectomy. *Diseases of the colon & rectum*, 2001, 44. Jg., Nr. 12, S. 1800-1807.
- 45 Hashimoto, Akihiko, et al. Laparoscope-assisted versus conventional restorative proctocolectomy with rectal mucosectomy. *Surgery today*, 2001, 31. Jg., Nr. 3, S. 210-214.

- 46 Maartense, Stefan, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. Annals of surgery, 2004, 240. Jg., Nr. 6, S. 984-992.
- 47 Marcello, Peter W., et al. Laparoscopic restorative proctocolectomy. Diseases of the Colon & Rectum, 2000, 43. Jg., Nr. 5, S. 604-608.
- 48 Schmitt, S. L., et al. Does laparoscopic-assisted ileal pouch anal anastomosis reduce the length of hospitalization?. International journal of colorectal disease, 1994, 9. Jg., Nr. 3, S. 134-137.
- 49 Young-Fadok, Tonia Marie, et al. Advantages of laparoscopic resection for ileocolic Crohn's disease. Surgical endoscopy, 2001, 15. Jg., Nr. 5, S. 450-454.
- 50 Müller, Markus et al: Chirurgie: für Studium und Praxis - 2010/11. 10. Aufl. Breisach a. Rh.: Medizinische Vlgs- u. Inform.-Dienste, 2010, S. 232-236.
- 51 Börjesson, Lars, et al. The risk of dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative proctocolitis is low: A long-term term follow-up study. Colorectal disease, 2004, 6. Jg., Nr. 6, S. 494-498.
- 52 Bettelli, Estelle, et al. Induction and effector functions of TH17 cells. Nature, 2008, 453. Jg., Nr. 7198, S. 1051-1057.
- 53 Sutton, Caroline, et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. Journal of Experimental Medicine, 2006, 203. Jg., Nr. 7, S. 1685-1691.
- 54 Araki, Yasumi, et al. The usefulness of restorative laparoscopic-assisted total colectomy for ulcerative colitis. The Kurume medical journal, 2001, 48. Jg., Nr. 2, S. 99-103.
- 55 Larson, David W., et al. Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis: a single institutional case-matched experience. Annals of surgery, 2006, 243. Jg., Nr. 5, S. 667-672.

- 56 Herold et al: Innere Medizin. 30. Aufl. Köln: Herold, Gerd, 2013, S. 477-484.
- 57 Henriksen, Magne, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). Scandinavian journal of gastroenterology, 2006, 41. Jg., Nr. 9, S. 1037-1043.
- 58 Willibald Pschyrembel: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 261. Aufl. Berlin: De Gruyter, 2007, S. 360-361.
- 59 Bisgaard, Marie Luise, et al. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. Human mutation, 1994, 3. Jg., Nr. 2, S. 121-125.
- 60 Burt, R. W., et al. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bulletin of the World Health Organization, 1990, 68. Jg., Nr. 5, S. 655.
- 61 Björk, J. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Sweden: changes over time and differences in phenotype between males and females. Scandinavian journal of gastroenterology, 1999, 34. Jg., Nr. 12, S. 1230-1235.
- 62 Näthke, Inke. APC at a glance. Journal of cell science, 2004, 117. Jg., Nr. 21, S. 4873-4875.
- 63 Goss, Kathleen Heppner; GRODEN, Joanna. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. Journal of Clinical Oncology, 2000, 18. Jg., Nr. 9, S. 1967-1979.
- 64 Bülow, S., et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut, 2004, 53. Jg., Nr. 3, S. 381-386.
- 65 Watanabe, Hidenobu, et al. Gastric lesions in familial adenomatosis coli: their incidence and histologic analysis. Human pathology, 1978, 9. Jg., Nr. 3, S. 269-283.

- 66 Iida, Mitsuo, et al. Natural history of fundic gland polyposis in patients with familial adenomatosis coli/Gardner's syndrome. *Gastroenterology*, 1985, 89. Jg., Nr. 5, S. 1021-1025.
- 67 Sarre, R. G., et al. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut*, 1987, 28. Jg., Nr. 3, S. 306-314.
- 68 Church, James M., et al. Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Diseases of the colon & rectum*, 1992, 35. Jg., Nr. 12, S. 1170-1173.
- 69 Kinoshita, Yoshikazu, et al. Incidence of fundic gland polyps in patients without familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal endoscopy*, 1993, 39. Jg., Nr. 2, S. 161-163.
- 70 Marcial, Manuel A., et al. Fundic gland polyps: prevalence and clinicopathologic features. *American Journal of Gastroenterology*, 1993, 88. Jg., Nr. 10, S. 1711-1713
- 71 Morton, D. G., et al. Role of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the predictive diagnosis of familial adenomatous polyposis. *British journal of surgery*, 1992, 79. Jg., Nr. 7, S. 689-693.
- 72 Friedrich, Anja; Kullmann, Frank. Das familiäre adenomatöse Polyposis-Syndrom (FAP). *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2003, 98. Jg., Nr. 12, S. 776-782.
- 73 Sheng, Hongmiao, et al. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer research*, 1998, 58. Jg., Nr. 2, S. 362-366.
- 74 Chan, Timothy A., et al. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95. Jg., Nr. 2, S. 681-686.

- 75 Niv, Yaron; Fraser, Gerald M. Adenocarcinoma in the rectal segment in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. *Gastroenterology*, 1994, 107. Jg., Nr. 3, S. 854-857.
- 76 Holinski-Feder, Elke; Morak, Monika. Familiäre adenomatöse Polyposis und andere Polyposissyndrome. *Der Gastroenterologe*, 2010, 5. Jg., Nr. 1, S. 7-15.
- 77 Schnitzler, Margaret, et al. Chemotherapy for desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *Diseases of the colon & rectum*, 1997, 40. Jg., Nr. 7, S. 798-801.
- 78 Setti-Carraro, P.; Nicholls, R. J. Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial adenomatous polyposis. *British journal of surgery*, 1996, 83. Jg., Nr. 7, S. 885-892.
- 79 Giardiello, Francis M., et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328. Jg., Nr. 18, S. 1313-1316.
- 80 Nugent, K. P., et al. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *British journal of surgery*, 1993, 80. Jg., Nr. 12, S. 1618-1619.
- 81 Steinbach, Gideon, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342. Jg., Nr. 26, S. 1946-1952.
- 82 Geißler, Michael; Graeven, Ullrich. Das kolorektale Karzinom: Evidenzbasierte Leitlinien. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005, S. 16.
- 83 Colon Explorer (2004) Zitation von Internet-Quellen. Online im Internet: URL: <http://www.endoscopy-colon-explorer.com/wp-content/uploads/2014/10/Ulcerative-Colitis-Severe.jpg> [Stand 2016-05-01]

- 84 Kjmonahan (2012) Zitation von Internet-Quellen. Online im Internet: URL: <https://familyhistorybowelcancer.files.wordpress.com/2012/08/image003.jpg?w=750> [Stand 2016-05-01]

## 7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Martin E. Kreis der mir die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Dissertation an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München gegeben hat.

Besonders möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. Michael Kasparek bedanken. Nachdem Herr Prof. Dr. med. Martin E. Kreis einem Ruf an die Berliner Charité folgte war es seinem Engagement zu danken, dass ich meine Dissertation an der Ludwig-Maximilians-Universität fortsetzen konnte. Darüber hinaus verdanke ich Herrn PD Dr. med. Michael Kasparek eine herausragende stets hilfreiche wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Doktorarbeit.

Nicht zuletzt ergeht ein herzlicher Dank an meine Familie und Freunde die insbesondere auch in schwierigen Zeiten stets unterstützend und liebevoll mir zur Seite standen.

## **Eidesstattliche Versicherung**

# **Dehos, Sebastian**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema  
**Technik und Ergebnisse der laparoskopischen Proktokolektomie im Vergleich zur  
offenen Operation.**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und  
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als  
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle  
einzelnen nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in  
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades  
eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand