

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

Die Etablierung einer neuen Pankreasschule an einem bestehenden Pankreaszentrum

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

vorgelegt von
Caspar David Emmanuel Gruber
aus
Eggenfelden

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Werner Hartwig

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Max Schnurr
Prof. Dr. Julia Mayerle

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Alexander Gluth

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

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Das Pankreaskarzinom	7
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	7
1.1.2	Klinik und Tumorlokalisation	7
1.1.3	Klassifikation	8
1.1.4	Prognose	9
1.1.5	Diagnostik	10
1.1.6	Therapie	10
1.1.7	Chirurgische Therapie	11
1.1.7.1	Pankreatoduodenektomie (PD)	12
1.1.7.1.1	Exploration	12
1.1.7.1.2	Resektion	13
1.1.7.1.3	Rekonstruktion	14
1.1.7.1.5	Blumgart Anastomose	15
1.1.7.1.6	Pankreatikojejunostomie mit der zweireihig genähten Bern/Heidelberg Technik	16
1.1.7.2	Distale Pankreatektomie (DP)	17
1.1.7.3	Totale Pankreatektomie (TP)	17
1.1.7.4	Erweiterte Pankreasresektion	17
1.1.7.5	Erweiterte Lymphknotenresektion	19
1.1.7.6	Palliative Chirurgie	19
1.2	Zystische Pankreastumore	20
1.2.1	Epidemiologie und histologische Subtypen	20
1.2.2	Chirurgische Therapie	21
1.3	Neuroendokrine Pankreastumore	21
1.3.1	Epidemiologie und Diagnostik	21
1.3.2	Chirurgische Therapie	22
1.4	Periapulläre Karzinome	22
1.5	Chronische Pankreatitis (CP)	23
1.5.1	Epidemiologie und Ätiologie	23
1.5.2	Klinik	23
1.5.3	Diagnostik	23
1.5.4	Konservative und Endoskopische Therapie	24
1.5.5	Chirurgische Therapie	24
1.5.5.1	Indikationen	24
1.5.5.2	Operation nach Beger	25
1.5.5.3	Berner Modifikation	25
1.5.5.4	Weitere chirurgische Verfahren	26
1.6	Postoperative Komplikationen	27
1.6.1	Allgemeine Klassifikation von postoperativen Komplikationen	27
1.6.2	Postoperative Pankreasfistel (POPF)	28
1.6.3	Postoperative Magenentleerungsstörungen (Delayed Gastric Emptying; DGE)	29
1.6.4	Blutung nach Pankreatektomie (Postpancreatectomy hemorrhage; PPH)	30
1.7	Zentrumseffekt	31
1.8	Ziele der Arbeit	32
2	Material und Methodik	33
2.1	Design	33
2.2	Dokumentation, Datenerhebung und statistische Auswertung	34
2.3	Betrachtete Parameter und Definitionen	35
2.3.1	Präoperative Parameter	35
2.3.2	Operative Parameter	35
2.3.3	Postoperative Parameter	35
2.3.3.1	Histopathologischer Befund	35
2.3.3.2	Morbidität und Mortalität	35

3	Ergebnisse	36
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	36
3.1.1	Präoperative Parameter	36
3.1.2	Operative Parameter	36
3.1.4	Postoperative Parameter	39
3.1.4.1	Histologischer Befund	39
3.1.4.3	Tumorstaging, Tumorigradung und Resektionsstatus	40
3.1.4.4	Operatives Verfahren in Abhängigkeit vom Tumorstadium	42
3.1.4.5	Postoperative Komplikationen im Gesamtkollektiv	42
3.1.4.6	Chirurgische Komplikationen im Gesamtkollektiv	43
3.1.4.7	Radiologische Intervention aufgrund einer Komplikation im Gesamtkollektiv	44
3.1.4.8	Revisionsoperationen aufgrund einer Komplikation im Gesamtkollektiv	44
3.1.4.9	Medizinische Komplikationen im Gesamtkollektiv	44
3.1.4.10	Mortalität im Gesamtkollektiv	44
3.2	Operative Parameter im Verlauf	46
3.2.1	Fallzahlen des Gesamtkollektivs im Verlauf	46
3.2.2	Fallzahlen der Operateure im Gesamtkollektiv	47
3.2.3	Anzahl der Pankreaskopfresektionen nach Operateur	48
3.2.4	Erweiterte Resektionen im Verlauf	49
3.3	Postoperative Morbidität und Mortalität im Verlauf von 2014 bis 2015	49
3.3.1	Postoperative Komplikationen bei Resektionen	49
3.3.2	Postoperative Komplikationen bei Explorationen/Bypässen	50
3.3.3	Anzahl der komplikationsbedingten Relaparotomien nach Resektionen	51
3.3.4	Anzahl der komplikationsbedingten Relaparotomien nach Explorationen/Bypässen	51
3.3.5	Postoperative Pankreasfisteln nach Pankreatoduodenektomien	52
3.3.6	Postoperative Pankreasfisteln nach distalen Pankreasresektionen	52
3.3.7	Postoperative Pankreasfisteln nach anderen Resektionen	53
3.3.8	Postoperative Pankreasfisteln nach Explorationen und Bypässen	53
3.3.9	Mortalität	53
3.4	Morbidität und Mortalität nach Standard- und erweiterten Resektionen	54
4	Diskussion	55
4.1	Zentrumseffekt	55
4.2	Postoperative Pankreasfistel	58
4.2.1	Postoperative Pankreasfistel (POPF) bei Pankreatoduodenektomie (PD)	58
4.2.2	POPF bei distaler Pankreatektomie (DP)	59
4.3	Postoperative Gesamtmorbidität	60
4.4	Vergleich von postoperativer Morbidität und Mortalität zwischen Standard- und erweiterter Resektion	61
5	Zusammenfassung	64
6	Quellenverzeichnis	66
7	Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CP	Chronische Pankreatitis
CRM	Circumferential resection margin
CT	Computertomographie
DEPKR	Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion
DGE	Delayed gastric emptying
DP	Distale Pankreatektomie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FTR	Failure to rescue
HV	High volume
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
LTH	Ligamentum teres hepatis
LV	Low volume
MR	Mortalitätsrate
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokriner Tumor
PD	Pankreatoduodenektomie
PG	Pankreatogastrostomie
PJ	Pankreatikojejunostomie
POT	Postoperativer Tag
POPF	Postoperative Pankreasfistel
PPH	Postpancreatectomy hemorrhage
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiographie
TP	Totale Pankreatektomie
UICC	Union internationale contre le cancer

1 Einleitung

Tumore des Pankreas sind größtenteils maligne. Der wichtigste Vertreter ist hierbei mit einem Anteil von 80% das duktales Adenokarzinom [4]. Weitere Raumforderungen des Pankreas lassen sich unter anderem den periampullären Karzinomen, zystischen Pankreastumoren und neuroendokrinen Tumoren zuordnen. Das Pankreaskarzinom war mit einer Mortalitätsrate von 10,9 pro 100 000 die 4. häufigste Krebstodesursache von 2009 bis 2013 in den USA und hat mit einer 5 Jahres Überlebensrate von ca. 8% eine infauste Prognose [5]. Für das duktales Adenokarzinom des Pankreas stellt die Resektion die einzige potenziell kurative Therapie dar und verhilft zu einer besseren Prognose als Radiochemotherapie oder palliative Chirurgie [6, 7]. Allerdings werden Pankreaskarzinome größtenteils erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und sind somit nur in 25-30% der Fälle resektabel [4]. Bei einer Infiltration von Pankreas umgebenden Strukturen kann auch eine erweiterte Resektion mit Gefäß- oder Organresektion zum prognostisch bedeutenden tumorfreien Resektionsrand verhelfen [8]. Neben den Neoplasien ist die chronische Pankreatitis mit einer Prävalenz von ca. 50 pro 100 000 eine häufige Pathologie der Bauchspeicheldrüse [9]. Auch hier hat die chirurgische Therapie zur langfristigen Symptomkontrolle einen großen Stellenwert [10].

Pankreasresektionen sind technisch hoch anspruchsvolle Operationen und gehen bis heute mit einer postoperativen Morbidität von 40-70% einher [11-13]. Die perioperative Mortalität konnte an spezialisierten Zentren mit einer großen Fallzahl auf unter 5% gesenkt werden [14]. Die Chirurgische Klinik der LMU München gilt mit einer Anzahl von über 100 Pankreasresektionen pro Jahr sowie einer Mortalitätsrate von 2,4% im Zeitraum von 2014 bis 2015 als spezialisiertes Pankreaszentrum. Zu Beginn des Jahres 2014 kam es in diesem Zentrum zu einem Wechsel im Operationsteam und zu einer Umstellung der Anastomosentechnik bei Pankreatoduodenektomien.

In dieser Arbeit sollen Pankreasoperationen von Januar 2014 bis Dezember 2015 an der Chirurgischen Klinik der LMU München unter besonderer Beachtung von erweiterten Resektionen und der neuen pankreatikojejunalen Anasomosentechnik in Hinblick auf Morbidität und Mortalität im Verlauf der Zeitspanne analysiert werden.

1.1 Das Pankreaskarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Pankreaskarzinom ist aufgrund seiner aggressiven Tumorbiologie mit einer schlechten Prognose verbunden. Mit einer Inzidenz von 12,4 pro 100 000 und einer Mortalität von 10,9 pro 100 000 war Bauchspeicheldrüsenkrebs die elfthäufigste Krebsart und die vierthäufigste Krebstodesursache von 2009 bis 2013 in den USA. Das relative 5 Jahresüberleben betrug 7,7% (basierend auf Daten von 2006-2012) und das mediane Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt betrug 70 Jahre [5].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms sind u.a. Nikotinabusus, Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 und chronische Pankreatitis. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko bei positiver Familienanamnese. Das duktales Adenokarzinom ist mit ca. 85% der bedeutendste histologische Subtyp des Pankreaskarzinoms [1]. Seltener sind Zystadenokarzinome und Azinuszellkarzinome des Pankreas.

1.1.2 Klinik und Tumorlokalisation

Aufgrund unspezifischer Symptome wird das Pankreaskarzinom meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Häufige Symptome sind Übelkeit, Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, Verdauungsstörungen und ein neu aufgetretener Diabetes mellitus [4]. Entscheidend für die klinische Manifestation ist dabei die Lage des Tumors [1]:

- Karzinome des Pankreaskopfes sind mit 65% die häufigste Lokalisation und können durch einen schmerzlosen Ikterus klinisch auffällig werden.
- Karzinome des Pankreaskorpus und Pankreasschwanzes machen etwa 15% bzw. 10% der Tumorlokalisationen aus und verursachen meist erst spät Beschwerden. Schmerzen im Oberbauch und Rücken über einen längeren Zeitraum sind mögliche Anzeichen.

Rund 10% der Karzinome lassen sich in multiplen Lokalisationen des Pankreas nachweisen.

Die anatomische Grenze zwischen Pankreas Kopf und Korpus ist der linke Rand der Vena mesenterica superior und zwischen Korpus und Schwanz der linke Rand der Aorta [1].

1.1.3 Klassifikation

Das Tumorstadium wird mit Hilfe der UICC Klassifikation eingeteilt.

Aufgrund von früher Metastasierung und fortgeschrittener lokaler Tumorausbreitung sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur noch 25-30% der Karzinome resektabel [4]. Für die Therapieentscheidung sind dabei folgende Kategorien von Bedeutung [1]:

- resektabler Tumor
- grenzwertig resektabler Tumor (borderline resektabel)
- nicht mehr resektabel bei lokalem Tumorprogress
- nicht mehr resektabel bei disseminiertem Tumorleiden

Lokal begrenzte Pankreastumore ohne Infiltration der Pfortader bzw. V. mesenterica superior und der arteriellen Hauptgefäße gelten als resektabel. Als grenzwertig resektabel werden Pankreastumore mit venöser Gefäßinfiltration und in bestimmten Fällen auch mit einer arteriellen Gefäßbeteiligung eingestuft. Eine detaillierte Beschreibung befindet sich in Abbildung 1. Nicht mehr resektabel sind alle Pankreaskarzinome bei Vorliegen einer Fernmetastasierung oder bei weit fortgeschrittenem Tumorprogress mit arterieller Infiltration, welche die in Abbildung 1 genannten Kriterien überschreiten [15].

Da der Wechsel zur 8. Auflage der UICC Klassifikation (Tabelle 2) erst 2016 vollzogen wurde, sind die Daten dieser Arbeit noch nach der 7. Auflage der UICC klassifiziert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Staging Pankreas nach der 7. Auflage der UICC Klassifikation [16, 17]

Stadien nach UICC	T	N	M	Bedeutung T
Stadium 0	Tis	N0	M0	Karzinoma in Situ
Stadium IA	T1	N0	M0	Tumor begrenzt auf Pankreas, maximale Ausdehnung <2cm
Stadium IB	T2	N0	M0	Tumor begrenzt auf Pankreas, maximale Ausdehnung >2cm
Stadium IIA	T3	N0	M0	Pankreasüberschreitendes Tumorwachstum ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
Stadium IIB	T1-3	N1	M0	T1-3 mit lymphogener Metastasierung
Stadium III	T4	Jedes N	M0	Tumorinfiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	T1-4 mit Fernmetastasen

Tabelle 2: Staging Pankreas nach der 8. Auflage der UICC Klassifikation [16]

Stadien nach UICC	T	N	M	Bedeutung T
Stadium 0	Tis	N0	M0	Karzinoma in Situ
Stadium IA	T1	N0	M0	Maximale Tumorausdehnung ≤ 2 cm
Stadium IB	T2	N0	M0	Maximale Tumorausdehnung > 2 cm und ≤ 4 cm
Stadium IIA	T3	N0	M0	Maximale Tumorausdehnung > 4 cm
Stadium IIB	T1-3	N1	M0	Tumorstadium 1-3, N1: Metastasierung in 1-3 regionäre Lymphknoten
Stadium III	T4 Jedes T	Jedes N N2	M0	T4: Tumorinfiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior, N2: Metastasierung in ≥ 4 regionäre Lymphknoten
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	T1-4 mit Fernmetastasen

Grenzwertig resektable Tumore sind folgendermaßen charakterisiert:

- Kein Vorliegen einer Fernmetastasierung
- Direkter Tumorkontakt der V. mesenterica superior bzw. der V. portae mit oder ohne Einengung des Gefäßlumens
- Ummantelung der V. mesenterica superior bzw. der V. portae ohne Ummantelung der benachbarten Arterien
- Kurzstreckiger venöser Gefäßverschluss mit geeigneten Gefäßen vor und nach der Unterbrechung, welche eine sichere Resektion und Anastomosierung der Vene erlauben
- Ummantelung der A. gastroduodenalis bis zur A. hepatica mit kurzstreckiger Ummantelung derselben oder Kontakt zur A. hepatica, allerdings ohne Tumorausdehnung bis zum Truncus coeliacus
- Ummantelung der A. mesenterica superior bis höchstens 180° des Gefäßumfangs

Abbildung 1: Kriterien von grenzwertig resektablen Pankreastumoren (aus [14, 15])

1.1.4 Prognose

Die Prognose von Pankreaskarzinompatienten ist auch nach Resektion stark eingeschränkt. So beträgt das mediane Überleben im Stadium IA nach UICC 24-42 Monate und im Stadium III 11-14 Monate. Bei Irresektabilität aufgrund von Fernmetastasen (UICC Stadium IV) ist das mediane Überleben von palliativen Patienten nur noch 5-12 Monate. Zu den bedeutendsten Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben nach Resektion zählen die R0 Resektion und der Lymphknotenstatus. Kann der Tumor im Gesunden (R0) reseziert werden, so besteht ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber den weniger als einen Millimeter an den Resektionsrand heranreichenden Karzinomen (R1). Auch das Fehlen von Lymphknotenmetastasen (pN0) ist prognostisch von Vorteil [14].

1.1.5 Diagnostik

Nach der Anamnese und körperlichen Untersuchung erfolgt als erstes eine sonographische und laborchemische Untersuchung. Mit der Sonographie können möglicherweise bereits Aussagen über die Tumorlokalisierung und das Vorhandensein von Metastasen in der Leber getroffen werden. Relevante Laborparameter sind unter anderem die alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Transaminasen, Bilirubin, Amylase und Lipase. Diese können den Verdacht auf eine Obstruktion des Gallen- oder Pankreasgangs erhärten. Die Tumormarker CA 19-9 und CEA eignen sich nicht als Screening Parameter, sind aber sinnvoll für die Verlaufsbeurteilung [1, 18].

Als nächstes folgt eine Schnittbildgebung. Zum Staging ist dabei die Dünnschicht-Computertomographie mit Kontrastmittel das Mittel der ersten Wahl. Die Magnetresonanztomografie mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP) kann bei der Differenzierung von zystischen Pankreastumoren von Vorteil sein [15]. In der endosonographischen Untersuchung kann ergänzend zur Schnittbildgebung die lokale Tumorausbreitung dargestellt werden [1]. Ein Röntgenthorax erfolgt zum Ausschluss von Lungenmetastasen. Ergeben diese Untersuchungen einen eindeutig malignitätssuspekten und resektablen Befund, so ist keine Biopsie notwendig und es kann wie in Abbildung 2 beschrieben fortgefahren werden. Ist keine Resektion möglich, so ist vor der neoadjuvanten- bzw. palliativen Chemotherapie eine histologische Sicherung erforderlich [4]. Die Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge mittels endoskopischer retrograder Cholangiopankreatographie (ERCP) oder MRCP sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden. Bei unklarem Befund kann mit diesen Verfahren gegebenenfalls ein Gangabbruch des Pankreas- und Gallenganges dargestellt werden und damit das pathognomonische Bild ("Double-duct sign") eines Pankreaskarzinoms [1].

1.1.6 Therapie

Die Resektion stellt für das Pankreaskarzinom die einzige potenziell kurative Therapie dar. Mit einer Chemotherapie im Anschluss lässt sich die Prognose noch weiter verbessern [14]. Die Therapieentscheidung bei grenzwertig resektablen Tumoren sollte von einem erfahrenen Chirurgen getroffen werden. Bei nicht mehr resektablen, lokal fortgeschrittenen Tumoren kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie sekundär zu einem chirurgisch behandelbaren Befund verhelfen [1]. Fallen bei der explorativen Laparotomie ein nicht resektabler Tumor bzw. Metastasen auf, so kann nach histologischer Sicherung bei Gallengangsobstruktion eine Hepatikojejunostomie und Gastrojejunostomie

durchgeführt werden. Auf eine präoperative Gallengangs-Drainage sollte bei resektablem Befund aufgrund der damit steigenden Morbidität und Behandlungskosten verzichtet werden und nur bei sehr hohem Bilirubin oder nicht zeitnah möglicher Operation zurückgegriffen werden [15]. In Abbildung 2 ist der therapeutische Algorithmus nach abgeschlossener Diagnostik dargestellt.

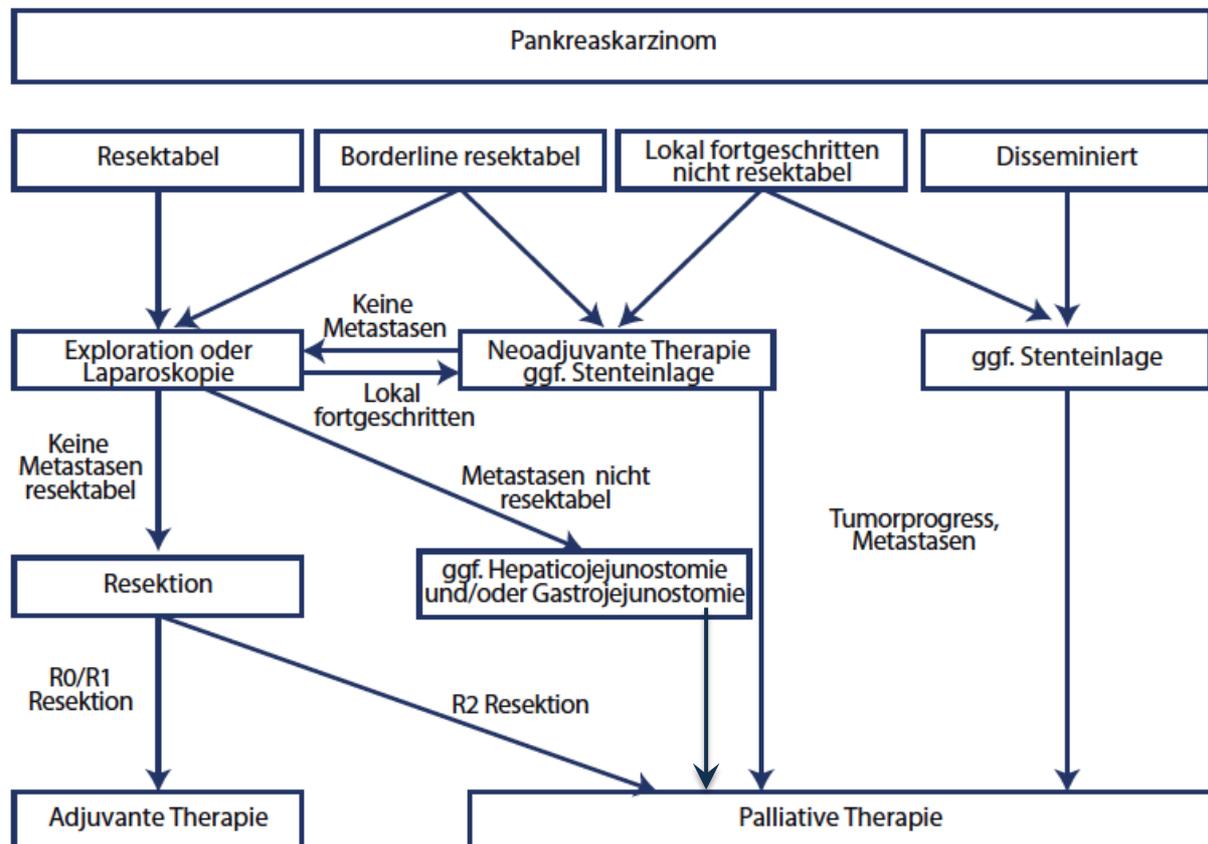


Abbildung 2: Algorithmus zur Therapie des Pankreaskarzinoms (aus [15])

1.1.7 Chirurgische Therapie

Die Wahl des chirurgischen Verfahrens ist abhängig von der Tumorlokalisierung und Ausbreitung. Befindet sich das Karzinom im Pankreaskopf, so ist eine Pankreatoduodenektomie mit oder ohne Resektion des Pylorus möglich und bei Tumoren des Korpus und Schwanzes eine distale Pankreatektomie. Diese Verfahren können bei lokalem Tumorprogress im Sinne einer erweiterten Resektion mit Gefäß- bzw. Organresektion oder bei multifokalem Tumorbefall zu einer totalen Pankreatektomie ausgedehnt werden. Ziel der chirurgischen Therapie in kurativer Intention ist ein freier Resektionsrand (R0-Resektion) [4].

1.1.7.1 Pankreatoduodenektomie (PD)

1.1.7.1.1 Exploration

Nach medianer Laparotomie wird zunächst eine Inspektion des Abdomens zum Ausschluss einer Fernmetastasierung durchgeführt. Dabei sind insbesondere eine Untersuchung der Leber und des Peritoneums wichtig. Suspekte Herde sollten mittels intraoperativen Schnellschnittes kontrolliert werden. Konnte eine Metastasierung ausgeschlossen werden, so erfolgt im nächsten Schritt die Beurteilung der lokalen Resektabilität. Dazu werden die rechte Kolonflexur und das Duodenum mobilisiert ("Kochermanöver") und mit der Durchtrennung des Ligamentum gastrocolicum in die Bursa omentalis eingegangen [1]. Daraufhin kann mit dem "Artery-first-approach" und dem "Uncinatus-first-approach" die A. mesenterica superior präpariert und das davon rechtslateral gelegene Weichteilgewebe reseziert werden, um eine arterielle Infiltration auszuschließen [14]. Zuletzt wird in der Exploration die A. hepatica und gegebenenfalls eine akzessorische bzw. aberrante Leberarterie dargestellt und bei unklarer Tumordinfiltration bis zum Truncus coeliacus präpariert. Mit diesen Manövern kann die Ausbreitung des Tumors evaluiert und die Entscheidung zur Resektion getroffen werden.

Beim intraoperativen Nachweis einer Metastasierung (Abbildung 3) oder Tumordinfiltration der genannten Arterien ist eine Resektion in der Regel nicht indiziert. Die Operation kann dann nach histologischer Diagnosesicherung als explorative Laparotomie beendet werden oder es erfolgt unter Beachtung der klinischen Situation des Patienten eine Hepatikojejunostomie bzw. Gastrojejunostomie in palliativer Intention [1].

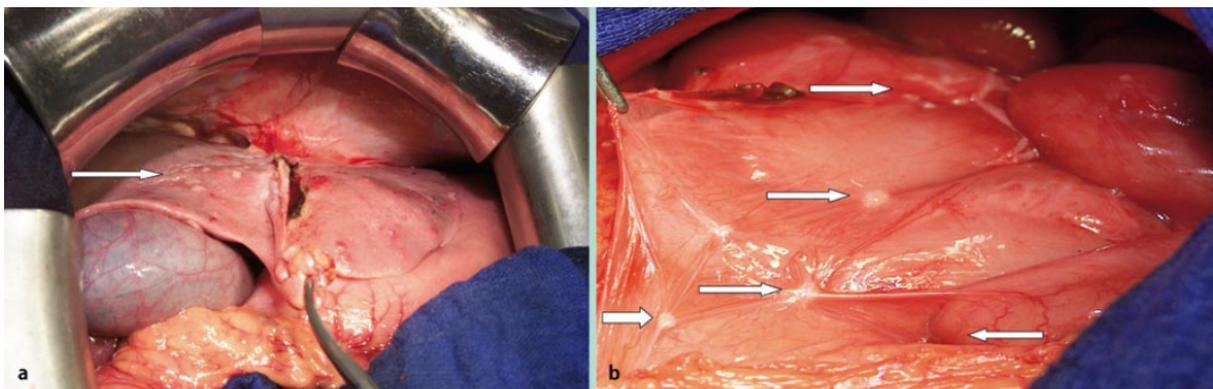


Abbildung 3: a Lebermetastasen und b Peritonealmetastasen (Pfeilmarkierungen) bei einem Pankreaskarzinom (aus [1])

1.1.7.1.2 Resektion

In der Resektionsphase erfolgt zunächst eine Cholezystektomie sowie die Präparation des Ligamentum hepatoduodenale mit Abklemmung und Durchtrennung des Ductus hepaticus. Der Absetzungsrand wird als Schnellschnitt auf Tumordinfiltration kontrolliert [1]. Abhängig von der Tumorausbreitung kann nun postpylorisch das Duodenum oder präpylorisch der Magen mit einem linearen Klammernahtgerät abgesetzt werden. Liegt bei großen Pankreastumoren eine Infiltration des Magens vor, so wird eine PD nach Kausch-Whipple mit distaler Magenteilresektion durchgeführt. Ansonsten gilt die Pyloruserhaltende PD nach Traverso und Longmire als das Standardverfahren bei Pankreaskopftumoren [4].

Im nächsten Schritt erfolgt eine Lymphadenektomie entlang der A. hepatica communis und dabei die Identifikation der A. gastroduodenalis. Ist nach Abklemmung letzterer eine ausreichende Perfusion durch den Truncus coeliacus gewährleistet, so kann die A. gastroduodenalis mittels Durchstechungsligatur abgesetzt werden. Nach Aufsuchen der Pfortader wird das Pankreas auf Pfortaderebene untertunnelt, mit dem Skalpell durchtrennt und die Tumorfreiheit des Absetzungsrandes mittels Schnellschnitt nachgewiesen. Wenn der Pankreaskopf und das Duodenum von Pfortader und Mesenterialgefäßen mobilisiert sind, kann das proximale Jejunum durch einen Stapler abgesetzt und das Präparat abgegeben werden [1].

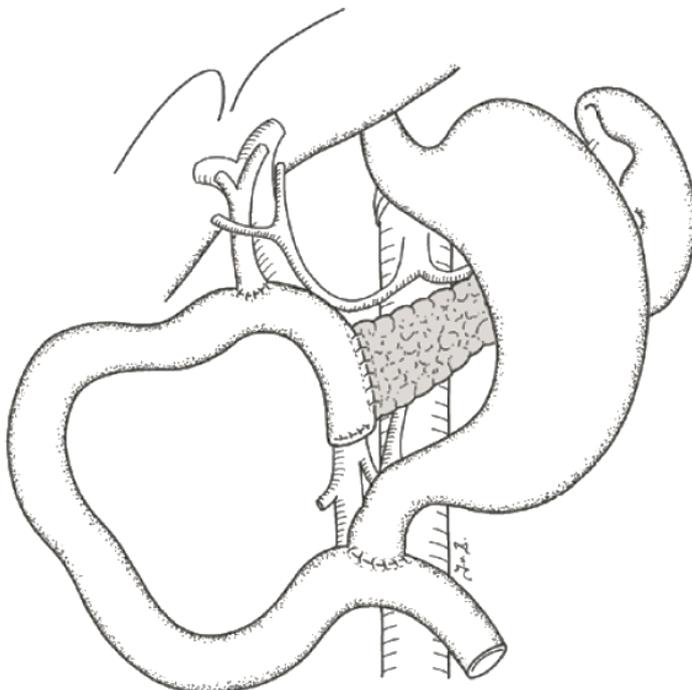


Abbildung 4: Situs nach Pyloruserhaltender Pankreatoduodenektomie (aus[1])

1.1.7.1.3 Rekonstruktion

Die Pankreasanastomose ist in Hinblick auf postoperative Komplikationen der anspruchsvollste Teil des Eingriffes. Diese kann als Pankreatikojejunostomie (PJ) oder Pankreatogastrostomie (PG) angelegt werden. Bisher sind beide Techniken in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität vergleichbar [19, 20].

An der Chirurgischen Klinik der LMU München wurde eine modifizierte PJ nach Blumgart [2] bis Ende 2013 und die End-zu-Seit PJ mit der Bern/Heidelberg Technik [3] seit Anfang 2014 durchgeführt. Im Folgenden werden diese Techniken ausführlich beschrieben.

Bei der PJ wird das Jejunum retrokologisch durch einen Mesoschlitz hochgezogen. Nach der Anlage einer Pankreasanastomose erfolgt im Abstand von 15-20 cm eine End-zu-Seit Hepatikojejunostomie. Abhängig vom resezierenden Verfahren wird die Magenanastomose als Braunsche Fußpunktanastomose oder End-zu-Seit Gastrojejunostomie mit einer antekologisch hochgeschlagenen Jejunalschlinge durchgeführt (Abbildung 4). Bei allen Anastomosen wird auf eine suffiziente Durchblutung und eine spannungsfreie Lage geachtet, sowie auf eine Ableitung des Pankreas- und Gallengangs ohne Obstruktion [1].

1.1.7.1.5 Blumgart Anastomose

In dieser Anastomosentechnik wird mit dem Legen von vier U-förmigen Nähten begonnen, welche von ventral nach dorsal durch das Pankreas und die seromuskuläre Schicht des retrokolisch hochgezogen Jejunums führen. Dabei werden jeweils zwei Nähte in regelmäßigem Abstand kranial und kaudal des Pankreasganges und ca. 1 cm vom Pankreasabsetzungsrand platziert. Nach Inzision des Jejunums auf antimesenterialer Seite erfolgt die Anastomosierung des Pankreasganges mit der Mukosa. Zum Schluss wird die seromuskuläre Schicht des Jejunums taschenförmig über dem Pankreas unter Verwendung der vorgelegten U-Nähte fixiert. Durch den Nahtverlauf von Jejunal- zu Jejunalwand kommt es nicht zum Einschneiden der Fäden in das Pankreasparenchym (Abbildung 5). Jeweils eine Drainage wird vor und hinter der Anastomose platziert [2].

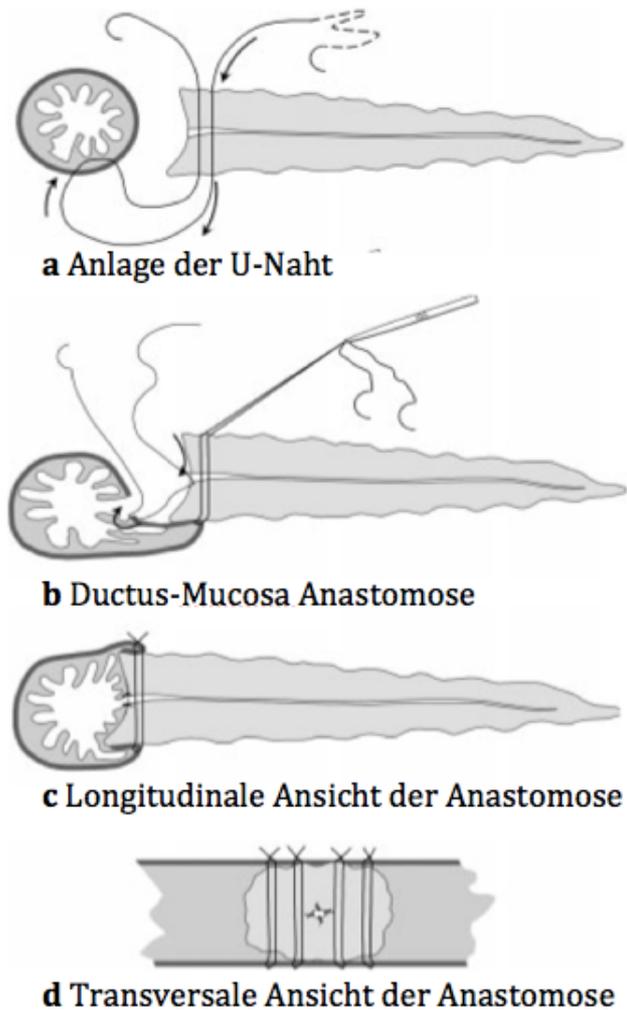
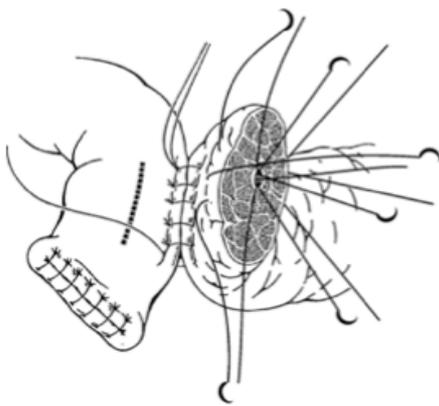


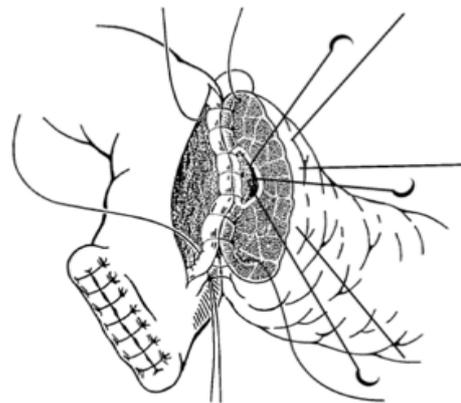
Abbildung 5: Blumgart Anastomose (aus [2])

1.1.7.1.6 Pankreatikojejunostomie mit der zweireihig genähten Bern/Heidelberg Technik

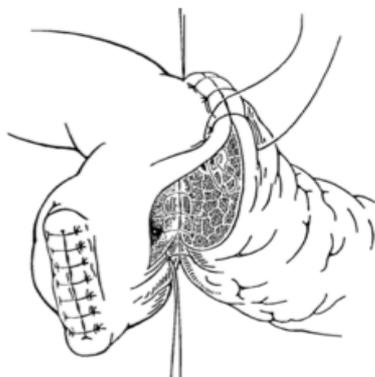
Im ersten Schritt werden nach der vorsichtigen Mobilisierung des Pankreasstumpfes um 2 cm Nähte vom ventralen Pankreas zum ventralen Pankreasgang und vom dorsalen Pankreas zum dorsalen Pankreasgang vorgelegt. Darauf folgt eine Schicht von Einzelknopfnähten zwischen der mobilisierten Rückseite des Pankreasstumpfes und der seromuskulären Schicht einer retrokolisch hochgezogenen Jejunalschlinge. Im nächsten Schritt wird die hintere vorgelegte Nahtreihe mit der posterioren Wand des inzidierten Jejunums in Einzelknopftechnik vernäht, sodass sich eine Ductus-Mucosa Anastomose ergibt. Die anterior vorgelegte Nahtreihe wird in gleicher Technik mit der vorderen Jejunalwand verknüpft. So ist der Absetzungsrand des Pankreas vollkommen umhüllt. Im letzten Schritt erfolgt eine weitere Nahtreihe zwischen dem ventralen Pankreas und der ventralen seromuskulären Schicht des Jejunums in Einzelknopftechnik. Der Pankreasstumpf ist nun taschenförmig umsäumt [3] (Abbildung 6).



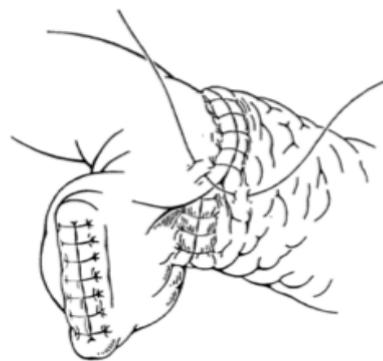
a Hintere äußere Nahtreihe



b Hintere innere Nahtreihe



c Vordere innere Nahtreihe



d Vordere äußere Nahtreihe

Abbildung 6: Pankreatojejunostomie mit der Bern/Heidelberg Technik (aus [3])

1.1.7.2 Distale Pankreatektomie (DP)

Das Standardverfahren für Tumore des Pankreaskorpus und der Kauda ist die distale Pankreatektomie. Nach der Exploration wird in die Bursa omentalis eingegangen und das Pankreas dargestellt. Im nächsten Schritt erfolgt nach Durchtrennung des Ligamentum gastrocolicums die Loslösung der linken Kolonflexur. Anschließend werden die Hauptgefäße des Truncus coeliacus, die A. gastrica sinistra sowie die V. portae bzw. V. mesenterica superior dargestellt und das Pankreas auf Pfortaderebene abgesetzt. Im Zuge der systematischen Lymphadenektomie bei malignen Tumoren ist eine Resektion der Milz und deren Gefäße notwendig [4]. Beim Verschluss des Pankreasstumpfes sind mehrere Verfahren möglich. Die Handnaht und Klammernaht des Pankreasstumpfes sind in Hinblick auf postoperative Morbidität und Mortalität vergleichbar [21, 22]. Der Erfolg abdeckender Verfahren hängt vom verwendeten Patch-Material ab. Während beim Verschluss des Pankreasstumpfes mittels Trachosil® kein Vorteil erzielt werden konnte [23, 24], erbrachte der Einsatz von gestielten LTH-Patches eine niedrigere Komplikationsrate [25]. Ein Großteil der DP wird heute laparoskopisch durchgeführt.

1.1.7.3 Totale Pankreatektomie (TP)

Bei multifokaler Tumorausbreitung und lokal fortgeschrittenen Tumoren kann eine totale Pankreatektomie zum Erreichen einer R0 Resektion nötig sein. Zusätzlich erfolgt bei malignen Tumoren eine Splenektomie. Die totale Pankreatektomie ist aufgrund des großen Resektionsausmaßes und des postoperativen metabolischen Ungleichgewichtes mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [26].

1.1.7.4 Erweiterte Pankreasresektion

Aufgrund der engen anatomischen Lage des Pankreas zu Gefäßen und Organen liegt zum Diagnosezeitpunkt bei ca. 25% eine Tumordinfiltration benachbarter Strukturen vor [27]. Durch eine erweiterte Resektion kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ein signifikant besseres 5-Jahresüberleben gegenüber der palliativen Radio- oder Chemotherapie erzielt werden [7].

Tumore mit Infiltration der A. mesenterica superior und des Truncus coeliacus werden als T4 Karzinome klassifiziert und sind in der Regel irresektabel. In Einzelfallentscheidungen kann eine arterielle Resektion zur Verbesserung des Langzeitüberlebens erfolgen. Allerdings ist dies meist mit einer stark erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden [15, 28].

Resektionen der V. portae und V. mesenterica superior werden an spezialisierten Zentren hingegen häufig durchgeführt und weisen im Vergleich zu Standard Resektionen keine erhöhte Morbidität und Mortalität auf [29, 30]. Das Gefäß kann dabei je nach Ausmaß der Resektion mit Direktnaht, Patchplastik, End-zu-End Anastomose (Abbildung 7) oder Interponat rekonstruiert werden [27].

Bei Pankreaskarzinomen mit Infiltration von Organen wie z.B. Leber, Magen, Kolon, Milz oder Nebenniere kann ebenfalls eine erweiterte Pankreasresektion erfolgen. Allerdings ist die postoperative Morbidität im Vergleich zur Standardresektion erhöht [13, 15].

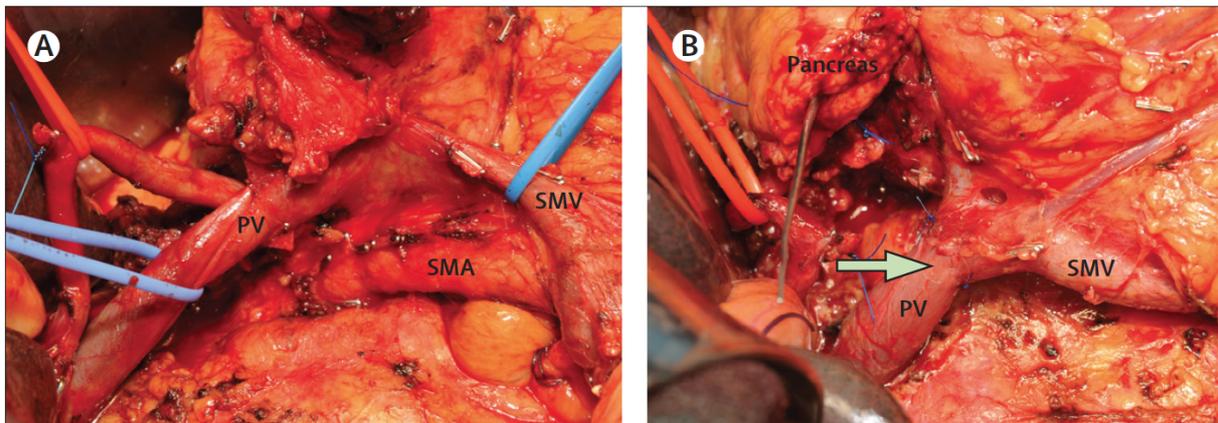


Abbildung 7: Operationssitus einer Pankreatoduodenektomie vor **(A)** und nach **(B)** V. portae und V. mesenterica Resektion (PV: V. portae, SMA: A. mesenterica superior, SMV: V. mesenterica superior) (aus [14])

Die Klassifikation in Standard- und erweiterte Resektionen erfolgt nach ISGPS Definition (Tabelle 3). Dabei gelten Organresektionen nur im Falle einer kontinuierlichen Tumordinfiltration als erweiterte Resektion. Die erweiterte Lymphadenektomie wird gesondert betrachtet [6].

Tabelle 3: ISGPS Definition der erweiterten Resektion beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas (nach [6])

Erweiterte Resektionen	Über das Standardverfahren hinaus gehende Resektion von einem der folgenden Organe
Pankreato-duodenektomie	<ul style="list-style-type: none"> • mehr als Antrum oder distale Hälfte des Magens • Kolon/Mesokolon mit relevanter Gefäßstruktur • Dünndarm aboral des ersten Jejunumsegments • V. cava, V. portae, V. mesenterica superior und inferior • A. hepatica, Truncus coeliacus, A. mesenterica superior • Rechte Nebenniere, Niere oder deren Gefäße • Leber oder Crura diaphragmatica
Distale Pankreatektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Jede Magenresektion • Kolon/Mesokolon mit relevanter Gefäßstruktur • Dünndarm • V. cava, V. portae, V. mesenterica superior und inferior • A. hepatica, Truncus coeliacus, A. mesenterica superior • Rechte Nebenniere, Niere oder deren Gefäße • Leber oder Crura diaphragmatica
Totale Pankreatektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr als Antrum oder distale Hälfte des Magens • Kolon/Mesokolon mit relevanter Gefäßstruktur • Dünndarm aboral des ersten Jejunumsegments • V. cava, V. portae, V. mesenterica superior und inferior • A. hepatica, Truncus coeliacus, A. mesenterica superior • Rechte/linke Nebenniere, Niere oder deren Gefäße • Leber, Crura diaphragmatica, Diaphragma

1.1.7.5 Erweiterte Lymphknotenresektion

Lymphknotenbefall ist ein wichtiger negativer Prognosefaktor des Pankreaskarzinoms. Eine standardmäßig durchgeführte erweiterte Lymphknotenresektion verhilft allerdings nicht zu einem erhöhten Langzeitüberleben, sondern ist mit einer Häufung der postoperativen Magenentleerungsstörungen assoziiert. Darum sollte die erweiterte Lymphknotenresektion nur bei Verdacht auf ausgeprägte Lymphknotenmetastasierung durchgeführt werden und ansonsten die standardmäßige Lymphadenektomie angewendet werden [14].

1.1.7.6 Palliative Chirurgie

Zum Diagnosezeitpunkt sind etwa 50% der Pankreaskarzinom Patienten nur noch palliativ therapierbar. Ziel ist dabei die Erhöhung der Lebensqualität durch Linderung der Hauptsymptome (obstruktiver Ikterus, Magenentleerungsstörung und Schmerzen) [31].

Eine Gallengangsstenose sollte in erster Linie interventionell mit einem Stent versorgt werden, wenn kein operatives Vorgehen geplant ist [14].

Wird hingegen bei unklarer Resektabilität eine explorative Laparotomie durchgeführt und der Tumor intraoperativ als irresektabel eingestuft, so ist die Anlage einer biliodigestiven Anastomose zur Entlastung der Gallengangsobstruktion indiziert. Zusätzlich sollte auch eine Gastrojejunostomie bei Vorliegen einer Magenentleerungsstörung durchgeführt werden. Die sogenannte Doppelbypass Anlage kann auch im Zuge einer explorativen Laparotomie zur histologischen Sicherung bei bereits bekannter Inoperabilität erfolgen (Abbildung 8). Neben der operativen Therapie einer Magenentleerungsstörung ist auch die endoskopische Platzierung eines Stents möglich [31].

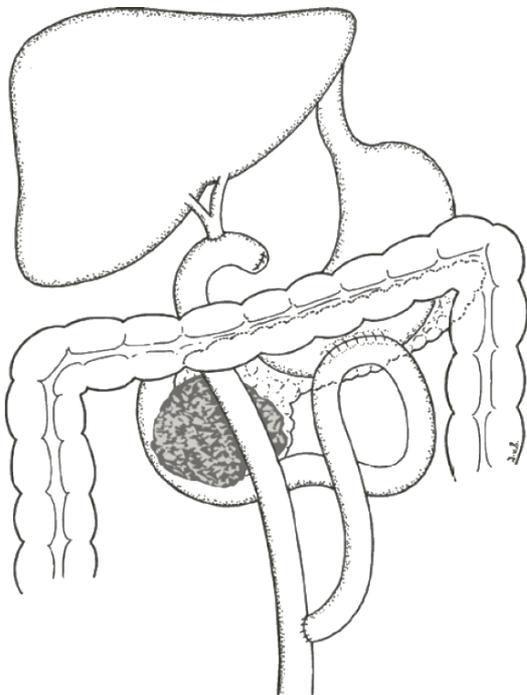


Abbildung 8: Palliativer Doppelbypass mit Hepatikojejunostomie und Gastrojejunostomie (aus [1])

1.2 Zystische Pankreastumore

1.2.1 Epidemiologie und histologische Subtypen

Etwa 10-30% aller Pankreasresektionen an Zentren werden aufgrund von zystischen Pankreastumoren durchgeführt. Dabei unterscheidet man verschiedene histologische Subtypen, die sich in ihrer malignen Entartungstendenz stark unterscheiden. Serös zystische Neoplasien treten im hohen Alter auf und entarten äußerst selten. Eine Resektion ist nur bei Symptomen wie Schmerzen, Passagestörungen oder einer Größe ab ca. 4 cm zu empfehlen. Muzinös zystische Neoplasien hingegen haben ein hohes Entartungspotenzial, weshalb stets eine Resektion indiziert ist. Solide pseudopapilläre Neoplasien sollten ebenfalls reseziert werden und weisen nach Operation selbst bei hepatischer

Metastasierung eine gute Langzeitprognose auf [32]. Bei der Intraduktalen Papillär-Muzinösen Neoplasie (IPMN) unterscheidet man Hauptgang IPMNs mit einer höheren und Seitengang IPMNs mit einer niedrigeren Entartungstendenz. Durch bildgebende Verfahren wie CT, MRT oder MRCP können zystische Pankreastumore differenziert und auf Malignitätskriterien untersucht werden. Je nach Verdacht folgt darauf die Resektion oder ein abwartendes Verhalten mit Kontrolluntersuchungen im Verlauf [32].

1.2.2 Chirurgische Therapie

Die Resektion von zystischen Tumoren ist bei malignen Raumforderungen, bei Bestehen klinischer Symptome und prophylaktisch bei benignen Tumoren mit maligner Entartungstendenz indiziert. Besteht der begründete Verdacht auf eine gutartige Läsion, so kann auf die onkologische Resektion mit Lymphadenektomie verzichtet werden. Dabei sind limitierte Resektionen wie Enukleation oder Segmentresektion möglich, mit welchen mehr funktionelles Pankreasgewebe erhalten bleibt und eine niedrigere Mortalitätsrate als bei ausgedehnten onkologischen Resektionen erzielt werden kann.

Beim Verdacht auf einen malignen Tumor hingegen erfolgt die onkologische Resektion analog zum duktalem Pankreaskarzinom (siehe Kapitel 1.1.7) [32].

1.3 Neuroendokrine Pankreastumore

1.3.1 Epidemiologie und Diagnostik

Der Neuroendokrine Tumor (NET) des Pankreas ist mit einer Inzidenz von 1-5 pro 1 Mio. Einwohner eine seltene Erkrankung. Darunter machen Insulinome und Gastrinome den größten Anteil aus. In einem Fünftel der Fälle lässt sich das klinische Bild des NET durch ein hormonell assoziiertes Syndrom beschreiben. Insulinome können durch Nüchternhypoglykämien, Bewusstseinsstörungen und Sehstörungen klinisch auffällig werden und sind zu weniger als 10% maligne. Das Gastrinom hingegen verursacht häufig Diarrhöen sowie rezidivierende peptische Ulcera (Zollinger-Ellison-Syndrom) und ist zu 60-90% maligne [33].

Neben der Laboruntersuchung spielen bildgebende Verfahren in der Diagnostik eine wichtige Rolle. Mit der Endosonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie lässt sich ein großer Anteil der NET darstellen. Bei sehr kleinen NET ist jedoch häufig eine Spezialdiagnostik wie z.B. die Positronenemissionstomographie oder die intraoperative sonographische Untersuchung des freigelegten Pankreas zur Tumorlokalisierung notwendig [33].

1.3.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie von duodenalen oder pankreatischen NET kann selbst bei nicht R0 resezierbaren Tumoren oder beim Vorliegen von Metastasen gerechtfertigt sein. Dabei ist das chirurgische Verfahren abhängig von der Tumorlokalisation, der Dignität und Ausbreitung des NETs. Möglich sind organsparende Verfahren wie die Enukleation (Abbildung 9) oder Pankreasteilresektion. Standardresektionen sind erneut die Pankreatoduodenektomie oder distale Pankreatektomie (siehe Kapitel 1.1.7) [33].

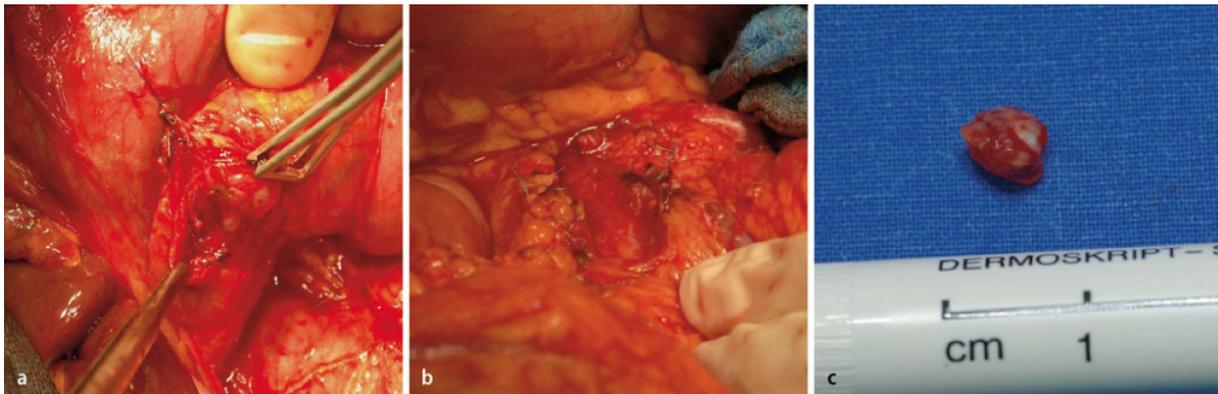


Abbildung 9: a Enukleation eines neuroendokrinen Tumors im Pankreaskopfbereich, b Situs nach Enukleation, c Enukleiertes Präparat (aus [33])

1.4 Periampulläre Karzinome

Die Inzidenz von periampullären Karzinomen liegt bei 4-6 pro 1 Millionen. Nach der Lokalisation und dem histologischen Ursprung unterscheidet man drei Formen [34]:

- Papillenkarzinome aus dem Duodenalepithel im Papillenbereich,
- ampulläre Karzinome aus dem gemeinsamen Abschnitt von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus,
- Adenokarzinome des terminalen Ductus pancreaticus und Ductus choledochus vor Vereinigung der beiden Gänge

Meist fallen diese Tumore durch einen Verschlussikterus auf. In der Diagnostik bietet die Endoskopie und Endosonographie eine gute Methode zur Einschätzung der Tumorausbreitung und wird zur Staginguntersuchung durch eine Schnittbildgebung ergänzt. Zum Diagnosezeitpunkt sind etwa 80% der periampullären Karzinome resektabel und bei ca. 30 % liegt eine lymphogene Metastasierung vor.

Die chirurgische Therapie erfolgt analog zum Pankreaskopfkarzinom mit einer Pankreatoduodenektomie (siehe Kapitel 1.1.7) [34].

1.5 Chronische Pankreatitis (CP)

1.5.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis liegt in den USA bei 4 bis 12 Fällen pro 100000 und die Prävalenz bei ca. 50 pro 100000 [9]. Mit einer 10 Jahres-Lebenserwartung von 70% ist die CP eine schwere Erkrankung [35]. Dabei ist im Erwachsenenalter der Alkoholabusus mit bis zu 84% der wichtigste Auslöser. Nikotinabusus beschleunigt die Krankheitsprogression. Etwa 28% der CP-Fälle werden einer idiopathischen Genese zugesprochen, bei welcher sich häufig genetische Faktoren nachweisen lassen. Sehr selten hingegen ist die Autoimmunpankreatitis. Langfristig besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms [35].

1.5.2 Klinik

Hauptsymptom der chronischen Pankreatitis sind epigastrische Schmerzen, welche gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen können. Als mögliche Ursache der Schmerzen werden Sekretrückstau bei Strikturen mit oder ohne Kalzifikationen im Ductus pancreaticus und ein inflammationsbedingtes Kompartmentsyndrom diskutiert [36, 37]. Mit fortschreitender Erkrankung nehmen die schmerzfreen Intervalle immer weiter ab. Die aus dem fibrotischen Umbau des Pankreasgewebes resultierende exokrine und endokrine Insuffizienz äußert sich in Fettstühlen, Gewichtsverlust und Diabetes. Durch die entzündungsbedingte Schwellung und die Bildung von Pseudozysten kommt es zu Obstruktionen der umliegenden Strukturen. Mögliche Folgen sind Stenosen des Duodenums, Engungen des Ductus choledochus mit rezidivierendem Ikterus und Cholangitis. Des Weiteren kann die Obstruktion und Thrombosierung der Pfortader, Mesenterialvenen und Vena splenica zu einer portalen Hypertension mit Ausbildung von Varizen und gastrointestinalen Blutungen führen. In einigen Fällen ist die Klinik der chronischen Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms sehr ähnlich [38, 39].

1.5.3 Diagnostik

Nach einer Anamnese und körperlichen Untersuchung mit Erfragung der unter Ätiologie und Klinik genannten Risikofaktoren und Symptome kann im ersten Schritt die Elastase als Marker für die exokrine Pankreasfunktion im Stuhl gemessen werden. Daraufhin folgt eine CT Bildgebung, welche bei unauffälligem Befund in der Reihenfolge mit 1. MRT oder MRCP, 2. endoskopischem Ultraschall, 3. Pankreas Funktionstest mit Sekretin und 4. endoskopischer retrograder Cholangiopankreatographie (ERCP) ergänzt werden

kann. Diagnostische Kriterien der chronischen Pankreatitis in der Bildgebung sind Kalzifikationen in Kombination mit Parenchymatrophie oder Stauung bzw. Kaliberunregelmäßigkeiten des Ductus pancreaticus und der Seitengänge. Im Pankreasfunktionstest mit Sekretin ist eine Spitzenkonzentration von Bicarbonat < 80 meq/L im gesammelten Pankreassekret das Diagnosekriterium [38].

1.5.4 Konservative und Endoskopische Therapie

Die Therapie der chronischen Pankreatitis ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. In jedem Fall sollten die Noxen Alkohol und Nikotin ausgeschaltet werden um die weitere Krankheitsprogression zu verlangsamen und Komplikationen zu minimieren [35]. Die konservative Therapie beinhaltet die Behandlung der exokrinen Insuffizienz mit diätischen Maßnahmen und Pankreasenzymsubstitution, die endokrine Insuffizienz mit Insulingabe und eine medikamentöse Schmerztherapie. Bei konservativ nicht beherrschbaren Schmerzen, Pankreasgangstenosen, obstruierenden Pankreasgangsteinen, Gallengangstenose oder Pankreaspseudozyste kann die Indikation zu einer endoskopischen oder chirurgischen Therapie gegeben sein. Dabei ist eine endosonographische Pseudozystenpunktion, eine Papillotomie, Dilatation und Stentimplantation bei Stenosen im Pankreas- und Gallengang sowie eine Pankreasstein Extraktion und Lithotripsie möglich [40]. Allerdings werden nur in ca. 60% der Interventionen Erfolge erzielt und es sind in vielen Fällen Wiederholungen nötig [39].

1.5.5 Chirurgische Therapie

1.5.5.1 Indikationen

Indikationen für eine chirurgische Therapie sind dauerhaft analgetikapflichtige Schmerzen, symptomatische Pseudozysten, Magenausgangs- oder Duodenalstenosen und Pankreasgangstenosen [35]. Bei diesen Pathologien ist zwar auch eine endoskopische Intervention möglich, allerdings wurde insbesondere bei Obstruktionen des Pankreasgangs durch drainierende operative Verfahren ein besseres Ergebnis in der Schmerzreduktion und der Lebensqualität erzielt [41]. Konnte eine Pankreasgangstenose mit endoskopischen Verfahren nicht behoben werden oder ist die Stenose im distalen Pankreasgang lokalisiert, so besteht die Indikation zur chirurgischen Therapie [35].

1.5.5.2 Operation nach Beger

Bei der Duodenum erhaltenden Pankreaskopfresektion (DEPKR) nach Beger et al. [42] wird bei entzündlich verändertem Pankreaskopf und gut sondierbarem distalem Pankreasgang das Parenchym auf Pfortaderebene abgesetzt und der Pankreaskopf ausgehöhlt. Am Duodenum bleibt lediglich eine dünne Schicht Pankreasgewebe von ca. 5 mm erhalten, sodass die Blutversorgung des Duodenums gewährleistet bleibt und der Ductus choledochus entlastet werden kann. Ist der distale Pankreasgang gut sondierbar, so wird im nächsten Schritt eine blinde Jejunumschlinge nach Roux-Y End-zu-Seit mit dem Restpankreas anastomosiert und Seit-zu-Seit mit dem Pankreaskopf (Abbildung 10). Alle Anastomosen mit dem Pankreas werden in doppelreihiger Einzelknopfnahnt angelegt. Besteht eine Stenose des Gallengangs im Verlauf durch den Pankreaskopf, so kann der Gallengang türflügelartig eröffnet, im umliegenden Gewebe fixiert und über die Seit-zu-End Anastomose drainiert werden [39, 43].

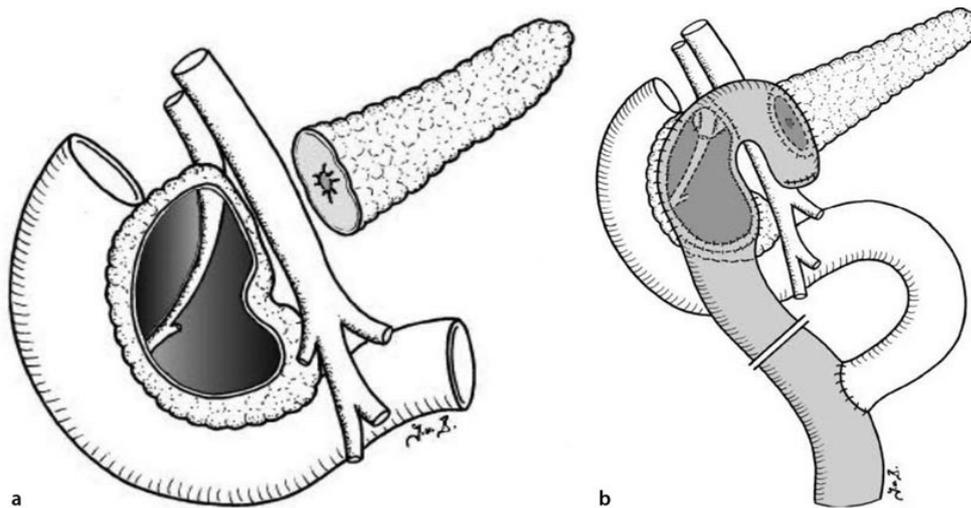


Abbildung 10: DEPKR nach Beger: **a** Operationssitus nach Resektion und **b** nach Rekonstruktion (aus [39])

1.5.5.3 Berner Modifikation

Die Berner Modifikation [44] ist die am häufigsten angewandte DEPKR in der Chirurgischen Klinik der LMU München. Anders als bei der DEPKR nach Beger et al. wird auf eine Präparation bis auf die Pfortaderebene verzichtet und der Pankreaskopf lediglich ausgeschält. Auch hier sollte der Pankreasgang gut sondierbar sein. Im Falle einer distalen Gangobstruktion erfolgt eine longitudinale Eröffnung des Pankreasganges analog zur Operation nach Frey (siehe 1.5.5.4). Bei der Rekonstruktion ist so nur eine Seit-zu-Seit Anastomose der ausgeschalteten Jejunalschlinge nach Roux-Y mit dem ausgehöhlten Pankreaskopf erforderlich (Abbildung 11). Eine Gallengangstenose, welche nach Resektion

im Pankreaskopf bestehen bleibt, kann wie bei der Operation nach Beger eröffnet und über die Pankreaskopfanastomose abgeleitet werden [39]. Im Vergleich mit der Operation nach Beger ist die Berner Modifikation technisch weniger aufwendig und bietet dennoch ähnlich gute funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität [43].

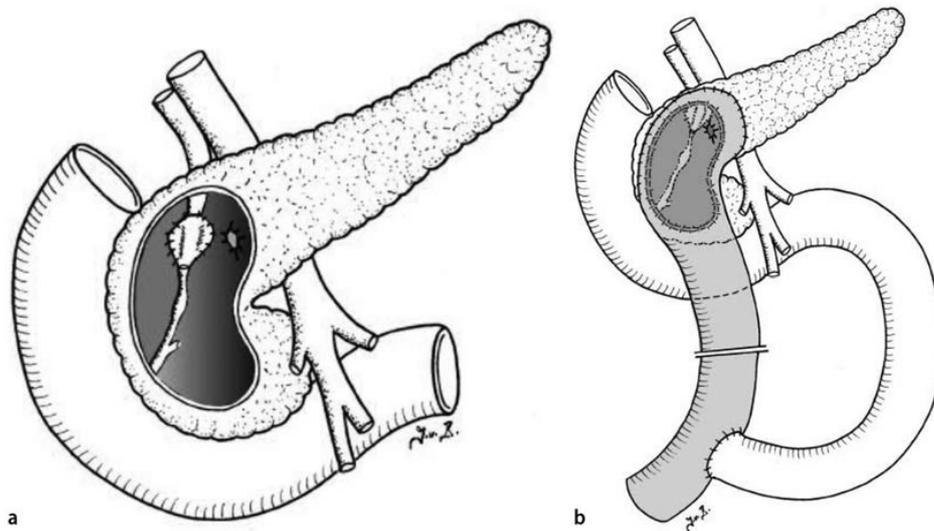


Abbildung 11: Berner Modifikation: **a** Operationssitus nach Resektion und **b** nach Rekonstruktion (aus [39])

1.5.5.4 Weitere chirurgische Verfahren

Neben der DEPKR ist bei dilatiertem Pankreasgang auch das drainierende Verfahren nach Partington und Rochelle [45] möglich. Dabei wird der Pankreasgang longitudinal eröffnet und mit einer ausgeschalteten Jejunalschlinge Seit-zu-Seit anastomosiert.

In der DEPKR nach Frey et al. [46] wird der Pankreaskopf analog zur Berner Modifikation ausgeschält und zusätzlich der Pankreasgang wie im Verfahren nach Partington-Rochelle longitudinal eröffnet. Dadurch ist auch die Drainage des distalen Pankreas gewährleistet.

Die Pankreatoduodenektomie nach Whipple hat bei der chronischen Pankreatitis zu Gunsten der DEPKR an Bedeutung verloren, kommt jedoch bei Malignitätsverdacht und in den Angloamerikanischen Ländern weiterhin regelmäßig zur Anwendung [39]. Die multizentrische, randomisierte ChroPac-Studie vergleicht derzeit DEPKR mit der Whippleschen Operation [47].

1.6 Postoperative Komplikationen

Pankreaseingriffe sind auch an spezialisierten Zentren mit einer hohen postoperativen Morbidität verbunden. So liegt die Komplikationsrate nach Resektionen bei 40-70% und die Mortalität in großen Zentren unter 5% [11-14]. Wichtigste Komplikationen der Pankreaskopfresektion sind Pankreasfisteln, Blutungen und Magenentleerungsstörungen [1]. Diese können durch International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Definitionen klassifiziert werden [48-50].

1.6.1 Allgemeine Klassifikation von postoperativen Komplikationen

Mit der Klassifikation für chirurgische Komplikationen nach Clavien und Dindo [51] lassen sich Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf einteilen (Tabelle 4). Dabei werden alle medizinischen und chirurgischen Komplikationen durch ihre therapeutische Konsequenz charakterisiert und nach Schweregrad von Grad I bis V klassifiziert. Als Komplikation wird jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf gewertet. Folgeeffekte einer Operation, wie z.B. die exo- und endokrine Insuffizienz des Pankreas nach totaler Pankreatektomie, gelten nicht als Komplikation. Ebenso wird ein Verfehlen der kurativen Intention (beispielsweise bei unvollständiger Tumorsektion) nicht als Komplikation gewertet.

Tabelle 4: Klassifikation von chirurgischen Komplikationen nach Clavien und Dindo [51]

Grad	Definition
I	Jegliche Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Therapie; erlaubt sind Antiemetika, Analgetika, Antipyretika, Diuretika, sowie Physiotherapie und bettseitige Wunderöffnung
II	Pharmakologische Behandlung (exklusiv der unter I genannten Medikamente); eingeschlossen sind Bluttransfusionen und parenterale Ernährung
III	Chirurgische, endoskopische und radiologische Interventionen
III a	Ohne Allgemeinanästhesie
III b	Mit Allgemeinanästhesie
IV	Lebensgefährdende Komplikationen mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung
IV a	Einzelorganversagen (auch Dialyse)
IV b	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

1.6.2 Postoperative Pankreasfistel (POPF)

Als Pankreasfistel gilt die abnorme Verbindung des Pankreasgangs oder einer seiner Seitenäste mit einer anderen epithelialisierten Oberfläche, über welche sich enzymreiches Sekret entleert. Mögliche Ursachen der POPF sind die gestörte Heilung einer pankreatikoenteralen Anastomose oder Leckagen nach Pankreasteilresektion, Enukektion bzw. Trauma. Die Diagnose einer POPF kann gestellt werden, wenn sich über eine intraoperativ oder postoperativ gelegte Drainage nach dem zweiten postoperativen Tag eine dreifach über der oberen Serumnormalgrenze gelegene Amylaseaktivität in der Drainagenflüssigkeit nachweisen lässt. Begleitende klinische Symptome können Verdauungsbeschwerden, abdominelle Schmerzen, Fieber und erhöhte Entzündungsparameter sein [52]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer POPF wurden unter anderem hohes Alter, Adipositas, Pankreasgangweite <3mm und weiche Pankreastextur identifiziert. Darüber hinaus spielt die Indikation der Operation und die Art der Pankreasresektion eine entscheidende Rolle [53, 54]. Die Einteilung des Schweregrades der POPF erfolgt nach der ISGPS Definition [48] (Tabelle 5):

- BL Das „Biochemische Leck“ wird nicht als POPF gewertet, da es zu keinen großen Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf kommt. Eine Medikamentengabe oder parenterale Ernährung ist nicht nötig und die Entlassung aus dem Krankenhaus wird nicht verzögert [48].
- Grad B Bei der Grad B POPF ist häufig eine Therapie mit Somatostatinanaloga, Antibiotika und/oder eine parenterale Ernährung notwendig. Die Drainagenliegedauer ist in der Regel verlängert und bei peripankreatische Flüssigkeitsansammlung kann die Reposition oder Neuanlage von perkutanen Drainagen erforderlich sein [55]. Die Entlassung ist meist verzögert und erfolgt häufig mit in situ belassenen Drainagen.
- Grad C Fisteln vom Grad C führen zu einer maßgeblichen Änderung des postoperativen Managements und erfordern neben den bei Grad B genannten therapeutischen Verfahren in der Regel eine invasive Therapie. Dabei kann die Revisionsoperation nötig sein, wenn Komplikationen nicht mit interventionellen Verfahren beherrschbar sind. In sehr seltenen Fällen ist auch eine Restpankreatektomie bei kritisch kranken Patienten indiziert. Die POPF Grad C ist häufig mit anderen Komplikationen, insbesondere der Arrosionsblutung, und einer erhöhten Mortalität assoziiert [48, 52, 54].

Tabelle 5: Klassifikation der postoperativen Pankreasfisteln nach ISGPS [48] (BL: Biochemisches Leck, hierbei handelt es sich nicht um eine Pankreasfistel)

Merkmal	BL	Grad B	Grad C
Amylaseaktivität dreifach über der Serumobergrenze	Ja	Ja	Ja
Verbleib der Drainage > 3 Wochen	Nein	Ja	Ja
Relevante Änderung im postoperativen Management	Nein	Ja	Ja
Perkutane oder endoskopische Intervention zur Drainage von Verhalten	Nein	Ja	Ja
Angiographische Intervention bei Blutungen	Nein	Ja	Ja
Reoperationen bei POPF	Nein	Nein	Ja
Infektionen in Zusammenhang mit POPF	Nein	Ja	Ja
Organversagen in Zusammenhang mit POPF	Nein	Nein	Ja
Tod im Zusammenhang mit POPF	Nein	Nein	Ja

1.6.3 Postoperative Magenentleerungsstörungen (Delayed Gastric Emptying; DGE)

Die postoperative Magenentleerungsstörung äußert sich durch verzögerten Kostaufbau, Erbrechen, einen geblähten Magen und der damit verbundenen Notwendigkeit einer Magensonde. Mögliche Ursachen des DGE sind erweiterte Lymphknotenresektionen mit Unterbrechung der autonomen Innervation, das hormonelle Ungleichgewicht nach Duodenumresektion und vorübergehende Pankreatitiden. Um eine mechanische Ursache des DGEs auszuschließen, sollte eine diagnostische Abklärung erfolgen [49].

Die Klassifizierung des DGE erfolgt nach der ISGPS Definition [49] (Tabelle 6):

- Grad A Beim DGE Grad A wird feste Nahrung bis zum siebten postoperativen Tag (POT) nicht toleriert. Erbrechen ist in dieser Kategorie nicht häufig und Prokinetika meist nicht notwendig. Es kann zu einer Verzögerung der Entlassung kommen.
- Grad B Diese Stufe erfordert in der Regel eine parenterale oder enterale Unterstützung der Nahrungsaufnahme und eine Prokinetische Therapie. Die Aufnahme von fester Nahrung ist bis zum 14. postoperativen Tag nicht möglich.
- Grad C Patienten mit einem DGE Grad C befinden sich in einem klinisch schlechten Zustand und eine diagnostische Evaluation der Beschwerden mittels Bildgebung ist notwendig. Feste Nahrung kann erst nach 21 Tagen aufgenommen werden, darum ist eine total parenterale- oder enterale Ernährung über eine Sonde notwendig.

Tabelle 6: Definition des DGE (DGE: delayed gastric emptying; POD: postoperativ day) [49]

DGE Grad	Magensonde erforderlich	Feste Nahrungsaufnahme nicht möglich bis POD	Erbrechen/geblähter Magen	Prokinetika Bedarf
A	4-7 Tage oder Wiedereinlage >POD 3	7	Ja/nein	Ja/nein
B	8-14 Tage oder Wiedereinlage >POD 7	14	Ja	Ja
C	>14 Tage oder Wiedereinlage >POD 14	21	Ja	Ja

1.6.4 Blutung nach Pankreatektomie (Postpancreatectomy hemorrhage; PPH)

Die postoperative Blutung nach Pankreasresektion stellt eine der schwersten Komplikationen in der Pankreaschirurgie dar. Insbesondere späte Nachblutungen sind mit einer hohen Mortalität verbunden. Mögliche Ursache für eine frühe PPH ist eine insuffiziente Blutstillung während der Operation. Späte PPH sind häufig mit Komplikationen wie Pankreasfistel, Anastomoseninsuffizienz, intraabdominelle Abszesse oder Sepsis assoziiert.

Die Einteilung der PPH erfolgt nach dem zeitlichen Auftreten in früh (<24h) und spät (>24h), nach der Lokalisation in intraluminal und extraluminal und nach der Blutungsschwere in mild und schwer.

Dabei werden PPH als mild klassifiziert, wenn der Hämoglobinabfall <3 g/dl beträgt, höchstens drei Erythrozytenkonzentrate in den ersten 24h transfundiert werden und keine operative oder interventionelle Therapie nötig ist. Bei schweren PPH hingegen sinkt der Hämoglobinspiegel um >3 g/dl, es sind mehr als drei Erythrozytenkonzentrate notwendig und/oder eine invasive Therapie mit angiographischer Embolisation bzw. Relaparotomie wird durchgeführt [50].

Die Klassifikation der PPH erfolgt nach einer ISGPS Definition [50] (Tabelle 7):

Tabelle 7: Klassifikation der PPH nach einer ISGPS Definition [50]

Grad	Blutungsbeginn, Lokalisation, Schweregrad	Klinik	Diagnostische Konsequenz	Therapeutische Konsequenz
A	Früh, intra-/extraluminal, leicht	Gut	Überwachung, Blutbild, Sonographie, möglicherweise Computertomographie	Keine
B	Früh, intra-/extraluminal, schwer oder spät, intra-/extraluminal, leicht	Meist gut, selten lebensbedrohend	Überwachung, Blutbild, Sonographie, Computertomographie, Angiographie, Endoskopie	Volumensubstitution, Bluttransfusion, intensivstationäre Behandlung, endoskopische Embolisation, Relaparotomie bei frühen Nachblutungen
C	Spät, intra-/extraluminal, schwer	Kritisch, lebensbedrohend	Angiographie, Computertomographie, Endoskopie	Intensivmedizinische Behandlung, endoskopische oder angiographische Embolisation, Relaparotomie

1.7 Zentrumseffekt

Die Pankreaschirurgie ist technisch anspruchsvoll und komplex. Dabei hängen die onkologischen und chirurgischen Ergebnisse stark von dem behandelnden Zentrum ab. An spezialisierten Zentren mit hoher Fallzahl kann eine geringere Mortalität und ein besseres Langzeitüberleben als an Krankenhäusern mit kleiner Fallzahl erzielt werden [14, 56-58]. Dies bezeichnet man als Zentrumseffekt. Folgende Faktoren spielen dabei eine entscheidende Rolle:

- Krankenhaus Volumen

Die Anzahl von Pankreaseingriffen wurde in vielen Studien als wichtiger Einflussfaktor der Mortalität beschrieben [57, 59, 60]. So konnte mit der zunehmenden Verlagerung von komplexer Pankreaschirurgie an high-volume (HV) Zentren die postoperative Mortalität stark gesenkt werden [58].

- Chirurg Volumen

Beim Vergleich der Mortalitätsraten zwischen low-volume (LV)- und HV Chirurg wurde eine niedrigere Mortalitätsrate bei Chirurgen mit einer großen Fallzahl an

Pankreasreaktionen festgestellt [60]. Dieser Effekt konnte unabhängig vom Krankenhaus Volumen gezeigt werden [61, 62]. Auch wird ein Einfluss des Chirurgen auf das Langzeitüberleben diskutiert. Beispielsweise können mit gefäßchirurgischen Kenntnissen vermehrt fortgeschrittene Tumore in radikalen Verfahren reseziert werden [31].

- **Klinische Prozess und Strukturqualität**

Neben dem Chirurgen haben auch klinische Abläufe und die Verfügbarkeit von Strukturen einen großen Einfluss auf die Mortalität. Die 24-stündige Bereitschaft von geschulten Intensivmedizinern auf der Überwachungsstation und Chirurgen auf der Normalstation sowie das mit Pankreas-Patienten vertraute Pflegepersonal ermöglichen ein schnelles Erkennen und Behandeln von Komplikationen [31, 60, 63, 64]. Des Weiteren können mit Hilfe von radiologischen und endoskopischen Interventionen viele Komplikationen minimalinvasiv therapiert und somit potenziell komplikationsreiche Reoperationen vermieden werden [65, 66].

Neben der niedrigen Mortalität an HV Zentren wurde auch ein positiver Einfluss der Prozessqualität auf das Überleben beschrieben. Als möglicher Einflussfaktor wird dabei die onkologische Betreuung von Pankreas-Patienten an HV Zentren diskutiert. Onkologen haben bei großen Fallzahlen mehr Erfahrung mit der Behandlung des Pankreaskarzinoms. So wird im Rahmen der multimodalen Therapie häufiger eine Chemotherapie durchgeführt [14, 59, 67].

Zudem führen konsequente Nachfolgeuntersuchungen an spezialisierten Zentren zu einem schnellen Erkennen von Tumorrezidiven. Dadurch ist ein zügiges therapeutisches Eingreifen möglich [31].

1.8 Ziele der Arbeit

Zu Beginn des Jahres 2014 fand an der Chirurgischen Klinik mit dem neuen Chefarzt und leitenden Oberarzt ein Wechsel im Operationsteam statt. Zudem wurde die modifizierte Pankreasanastomose nach Blumgart von der zweireihig genähten Pankreatikojejunostomie nach der Bern/Heidelberg Technik abgelöst und vom Chefarzt bzw. leitenden Oberarzt an weitere Oberärzte vermittelt. In dieser Studie sollen Pankreasoperationen von Januar 2014 bis Dezember 2015 unter besonderer Beachtung von erweiterten Resektionen und der neuen pankreatikojejunalen Anasomosentechnik in Hinblick auf Morbidität und Mortalität im Verlauf analysiert werden.

2 Material und Methodik

2.1 Design

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten aus einer prospektiv geführten Datenbank. An der Chirurgischen Klinik der LMU München konnten 297 Patienten mit elektiven Pankreaseingriffen im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2015 identifiziert werden. Davon wurden 5 Patienten aufgrund von Sarkomleiden ausgeschlossen. Somit beträgt das Gesamtkollektiv in den Analysen 292 Patienten. Der Zeitraum wurde gewählt, da zu Beginn des Jahres 2014 ein Wechsel im Operationsteam stattfand und seitdem eine lückenlose Dokumentation existiert. Zur Analyse der Daten erfolgte die Aufteilung des Gesamtkollektivs abhängig vom Operationsverfahren in mehrere Untergruppen. Abbildung 12 gibt einen Überblick der zu untersuchenden Parameter in den jeweiligen Kollektiven.

Endpunkte sind:

- Operationsanzahl
- Operationsanzahl in Abhängigkeit der ersten Operateure
- Komplikationen Grad III bis V (nach Clavien und Dindo [51])
- Pankreasfisteln vom Grad B/C (nach Bassi et al. [48])
- Anzahl der Revisionsoperationen
- Mortalität

Untersuchungskollektive:

- Gesamtkollektiv
- Resektionen gesamt: beinhaltet Pankreatoduodenektomien, distale Pankreatektomien, totale Pankreatektomien (TP) und andere Pankreasresektionen
- Pankreatoduodenektomien (PD)
- Distale Pankreatektomien (DP)
- Andere Pankreasresektionen (AP): beinhaltet DEPKR, E nukleationen, andere Pankreasteilresektionen und sonstige Resektionen (siehe Auflistung 3.1.2 Operative Parameter)
- Explorationen und Bypässe (Expl./Bypass)
- Standard Resektionen: beinhaltet Standard PD, DP und TP
- Erweiterte Resektionen: beinhaltet erweiterte PD, DP und TP

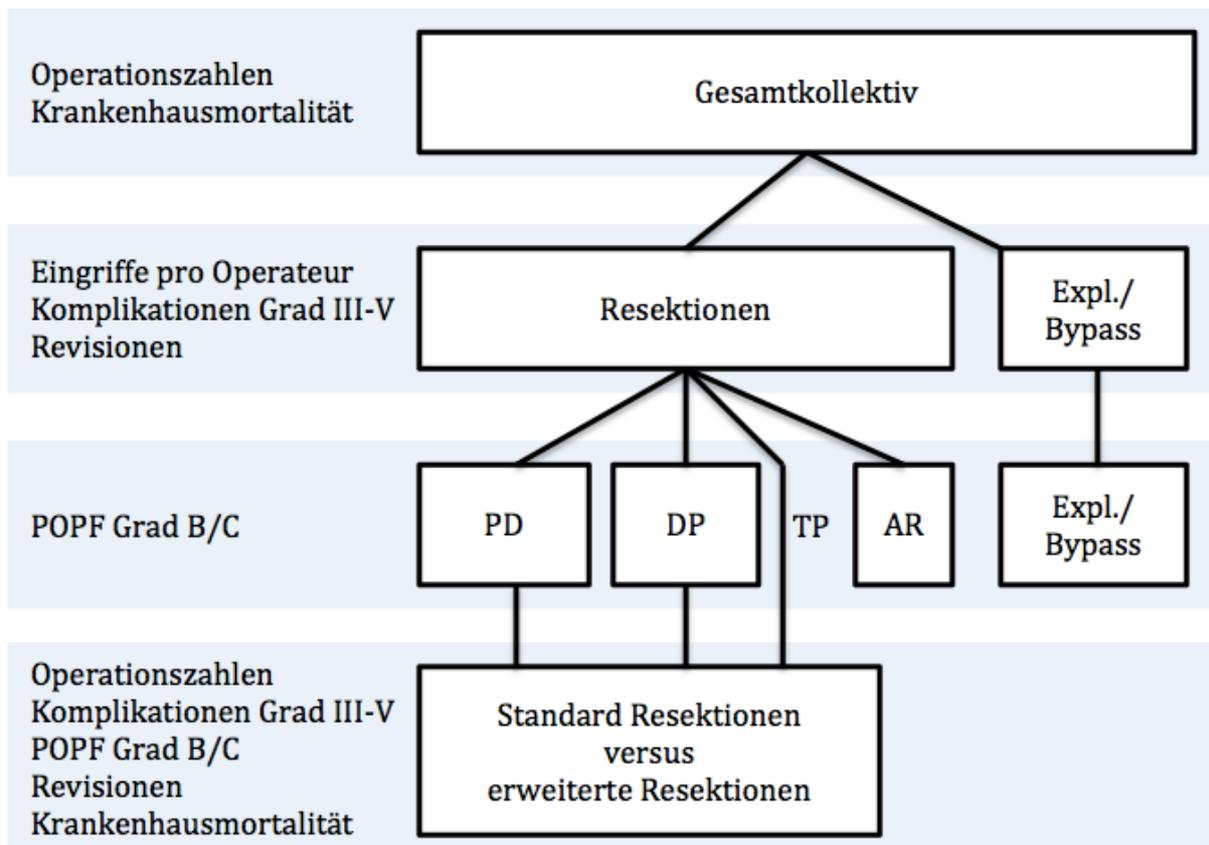


Abbildung 12: Übersicht der untersuchten Parameter in den verschiedenen Kollektiven (Expl./Bypass: Explorationen und Bypässe, PD: Pankreatoduodenektomie, DP: distale Pankreatektomie, TP: totale Pankreatektomie, AR: andere Resektionen)

2.2 Dokumentation, Datenerhebung und statistische Auswertung

Während des Klinikaufenthaltes der Patienten wurden präoperative Daten in einem standardisierten Erfassungsbogen "Dokumentationsbogen Pankreas", dokumentiert. Operative und postoperative Daten wurden nach Entlassung aus den elektronischen Patientenakten und aus den Patientenakten des Archivs im Erfassungsbogen ergänzt. Parallel zu dieser Datenbank erfolgte die Anlage einer anonymisierte Online Datenbank im Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Aus dieser Datenbank konnten die Patientendaten tabellarisch exportiert und mittels Microsoft Excel für Mac (Version 14.2.0) analysiert werden. Die statistische Analyse im Kapitel 3.4 erfolgte mit IBM Statistics SPSS 23. Für die Analyse von binären Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt und für intervallskalierte Variablen der T-Test. In den statistischen Analysen wurde stets ein zweiseitiger P-Wert berechnet und die Testung der Variablen erfolgte auf ein Signifikanzniveau von 5% ($P=0,05$).

2.3 Betrachtete Parameter und Definitionen

2.3.1 Präoperative Parameter

Erfasste präoperative Parameter sind Patientenalter und –geschlecht, ASA Score, Diabetes mellitus und CA 19-9 Serumspiegel. Im ASA Score bedeutet ASA I einen normalen Gesundheitszustand des Patienten, ASA II eine leichte Allgemeinerkrankung, ASA III eine schwere Allgemeinerkrankung, ASA IV eine lebensbedrohende Allgemeinerkrankung und ASA V entspricht einem moribunden Patienten, welcher mit und ohne Operation wahrscheinlich nicht überleben wird.

2.3.2 Operative Parameter

Unter den operativen Parametern wurde neben dem Operationsverfahren der erste Operateur und das Ausmaß von Pankreasresektionen erfasst. Die Unterscheidung zwischen Standard- und erweiterten Resektionen erfolgte nach der ISGPS Definition von Hartwig et al. [6]. Zudem wurden bei erweiterten Resektionen die resezierten Gefäße bzw. Organe aufgelistet und bei distalen Pankreatektomien die Verschlussverfahren des Pankreasstumpfes erfasst.

2.3.3 Postoperative Parameter

2.3.3.1 Histopathologischer Befund

Im histopathologischen Befund wurde Histologie, TNM-Stadium, Tumorgrading, Resektionsstatus und Tumorstadium erfasst. Beim R-Status wurde eine Tumordinfiltration innerhalb von weniger als einem Millimeter vom zirkumferenziellen Resektionsrand als R1 gewertet gemäß Munding et al. [68]. Die Einteilung in Tumorstadien erfolgte nach der 7. Auflage der UICC Klassifikation, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung die 8. Auflage der UICC Klassifikation noch nicht angewendet wurde.

2.3.3.2 Morbidität und Mortalität

Bei postoperativen Komplikationen wurde der Schweregrad nach Clavien und Dindo [51] sowie die chirurgische oder medizinische Ursache erfasst. Die Einteilung von POPF, DGE und PPH erfolgte nach den ISGPS Definitionen [48-50]. Die Wundinfektionen wurden nach der Definition nosokomialer Infektionen des Robert Koch Instituts (7. Auflage) klassifiziert. Des Weiteren wurden radiologische Interventionen und Reoperationen aufgrund von Komplikationen, sowie die 30 Tages- und Krankenhausmortalität erfasst.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.1.1 Präoperative Parameter

Unter 292 Patienten im Gesamtkollektiv war das Geschlechterverhältnis mit 163 (55,8%) Männern und 129 (44,2%) Frauen ausgeglichen. Das Alter betrug im Median 68 Jahre mit einem Minimum bei 14 und Maximum bei 88 Jahren. Beim ASA-Score wurden 61 (20,9%) Patienten als ASA II und 222 (76,0%) als ASA III klassifiziert. Präoperativ lag bei 64 (21,9%) Patienten ein insulinpflichtiger- bzw. nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus vor und bei 135 (46,2%) war der Tumormarker CA 19-9 über der oberen Normalgrenze von 37 U/ml (vgl. Tabelle 8).

Variable	Gesamt	Resektion	Exploration/Bypass
Präoperative Parameter			
Patienten	292	232 79,5%	60 20,5%
Geschlecht			
Männlich	163 55,8%	126 54,3%	37 61,7%
Weiblich	129 44,2%	106 45,7%	23 38,3%
Alter (median)	68	68	66
ASA Score			
ASA I	5 1,7%	5 2,2%	0 0,0%
ASA II	61 20,9%	48 20,7%	13 21,7%
ASA III	222 76,0%	173 74,6%	49 81,7%
ASA IV	4 1,4%	4 1,7%	0 0,0%
Präoperativ Diabetes mellitus	64 21,9%	50 21,6%	14 23,3%
CA 19-9 (U/ml)			
<37 U/ml	157 53,8%	141 60,8%	16 26,7%
>37 U/ml	135 46,2%	89 38,4%	46 76,7%

Tabelle 8: Präoperative Parameter

3.1.2 Operative Parameter

Die Resektionen lassen sich in 122 (41,8%) Pankreatoduodenektomien (davon je 61 pylorusresezierende- und pyloruserhaltende Pankreaskopfresektionen), 63 (21,6%) distale Pankreatektomien und 20 (6,8%) totale Pankreatektomien unterteilen. Bei den distalen Pankreatektomien erfolgte der Verschluss des Pankreasstumpfes mit einer Handnaht in 44 (69,8%) Fällen, mit einer Klammernaht in 19 (30,2%) Fällen. Eine Ligamentum-teres-hepatis Patch-Plastik erfolgte in 26 (41,3%) Fällen. Des Weiteren wurden 11 (3,8%) Duodenerhaltende Pankreaskopfresektionen* (DEPKR) durchgeführt, davon 8 mit der Berner Modifikation, 2 nach Beger und eine nach Frey. In 8 Fällen (2,7%)

erfolgte ein anderer Pankreaseingriff*, in 2 (0,6%) Fällen eine Pseudozystojejunostomie* und jeweils in einem (0,3%) Fall eine Nekrosektomie*, Papillenresektion* und eine Operation nach Partington-Rochelle*. Bypassverfahren in palliativer Intention wurden bei 21 Patienten (7,2%) durchgeführt und 39 (13,4%) Operationen wurden als Exploration beendet (vgl. Abbildung 13). Eine erweiterte Resektion erfolgte nach ISGPS Definition bei 69 (29,7%) von 232 Resektionen, davon zu 50,7% als Pankreatoduodenektomie, zu 33,3% als distale Pankreatektomie und zu 15,9% als totale Pankreatektomie. Von allen erweiterten Resektionen war die V. portae/V. mesenterica superior Resektion mit 49 Fällen am häufigsten und wurde zu 34,7% mittels Direktnaht sowie zu 55,1% mittels End-zu-End Anastomose rekonstruiert. Des weiteren wurde 12 mal Nebenniere, 11 mal Magen, 11 mal Kolon, 2 mal Niere und jeweils ein mal A. mesenterica superior, V. cava und Dünndarm zusätzlich reseziert. In 12 Fällen erfolgte eine Resektion von mehreren Organen. Leberresektionen wurden in 5 Fällen durchgeführt, fielen aber nicht unter die ISGPS Definition, da es sich um hepatische Metastasen handelte [6]. Der Anteil venöser Resektionen an allen erweiterten Resektionen betrug 21,1%, der für Organ- und Arterienresektionen 15,9% (vgl. Tabelle 9). *zusammengefasst ergeben diese Operationen die Gruppe „andere Resektionen“

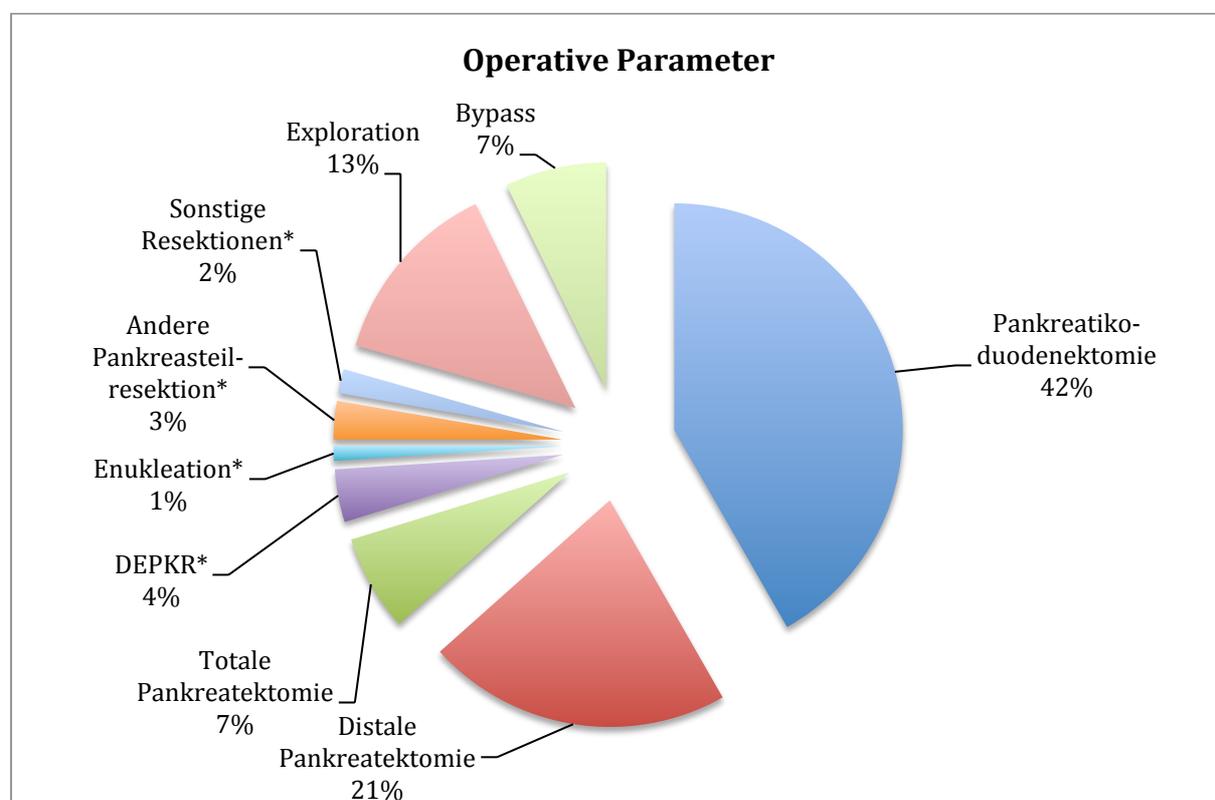


Abbildung 13: Prozentualer Anteil des jeweiligen Eingriffes an allen Operationen

Tabelle 9: Operative Parameter (LTH Patch: Ligamentum-teres-hepatis Patch; DEPKR: Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion; *zusammengefasst ergeben diese Operationen die Gruppe „andere Resektionen“)

Variable	Gesamt
Operative Parameter	
Pankreatoduodenektomie	122 41,8%
Distale Pankreatektomie (DP)	63 21,6%
Totale Pankreatektomie	20 6,8%
DEPKR*	11 3,8%
Enukleation*	3 1,0%
Andere Pankreaseingriffe*	8 2,7%
Sonstige Resektionen*	5 1,7%
Exploration	39 13,4%
Bypass	21 7,2%
Verschluss des Pankreasstumpfes bei DP	
LTH Patch	26 41,3%
Handnaht	44 69,8%
Klammernaht	19 30,2%
Erweiterte Resektionen	69 29,7%
Erweiterte Pankreaskopfresektion	35 50,7%
Erweiterte Pankreaslinksresektion	23 33,3%
Erweiterte totale Pankreatektomie	11 15,9%
Reseziertes Gefäß/Organ bei erweiterter Resektion	
V. portae/ V. mesenterica superior	49 71,0%
A. mesenterica superior	1 1,4%
Nebenniere	12 17,4%
Magen	11 15,9%
Kolon	11 15,9%
Andere	4 5,8%

3.1.4 Postoperative Parameter

3.1.4.1 Histologischer Befund

Bei den histologischen Ergebnissen war das duktales Pankreaskarzinom mit 163 Fällen (55,8%) die häufigste Diagnose. Des Weiteren wurden 13 (4,5%) Pankreaskopfresektionen aufgrund eines periampullären Karzinoms durchgeführt. Zystische Neoplasien traten in 28 (9,6%) Fällen auf, neuroendokrine Tumore in 22 (7,5%) Fällen, andere benigne Tumore in 6 (2,1%) Fällen sowie das Pankreas infiltrierende Metastasen in 6 (2,1%) Fällen. Bei 39 (13,4%) Patienten erfolgte die Resektion aufgrund einer chronischen Pankreatitis und bei 15 (5,1%) Patienten ergab die histologische Untersuchung andere Pankreaspathologien (3 intraepitheliale Dysplasien, 2 intraductal papillär muzinöse Karzinome, 2 Magenkarzinome, 2 Parenchymnekrosen, 2 Azinuszellkarzinome, 1 Metastase einer muzinösen Neoplasie des Zökums, 1 Lymphom, 1 Morbus Castleman und 1 distales Choledochusdivertikel) (vgl. Abbildung 14).

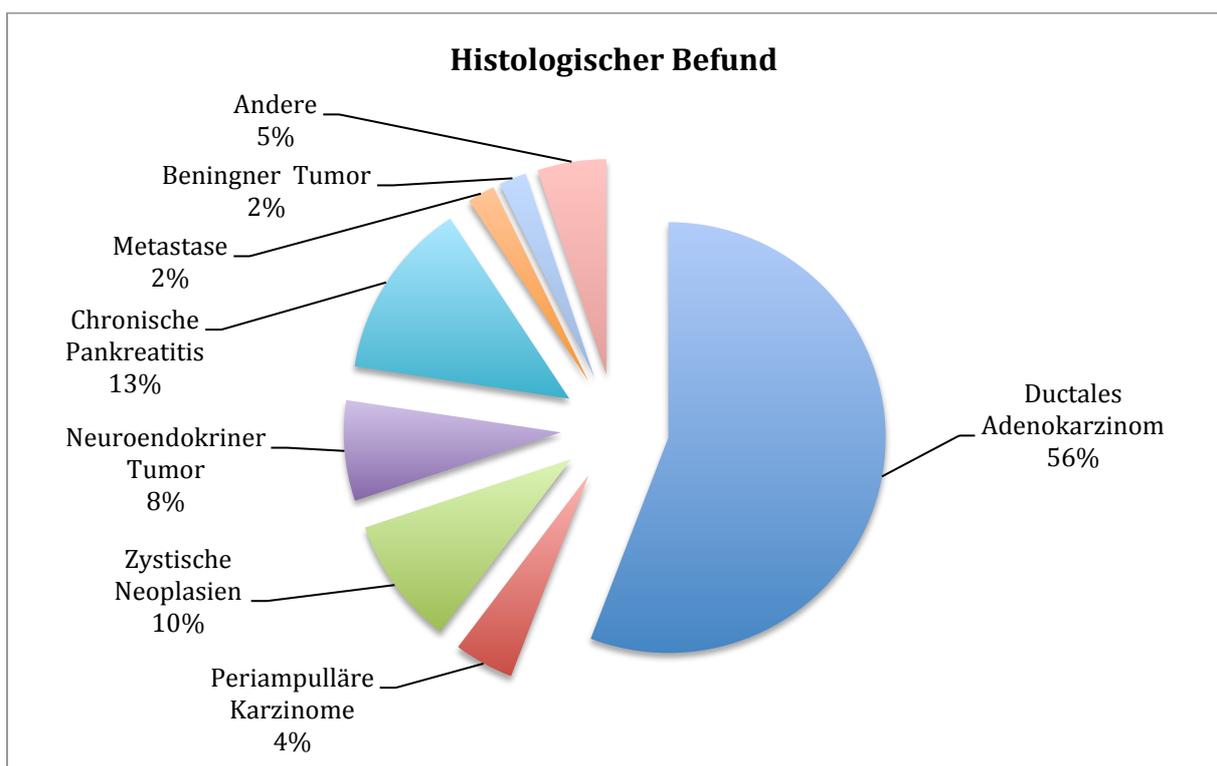


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der histologischen Entitäten

3.1.4.3 Tumorstaging, Tumorgrading und Resektionsstatus

Insgesamt waren 206 (70,5%) Läsionen maligne und 86 (29,5%) benigne. Beim Tumorstaging war das T3 Karzinom mit n=115 (55,8%) am häufigsten, gefolgt vom T4 Karzinom mit n=48 (23,3%). Bei 16 Patienten mit Vorliegen von Metastasen wurde das T-Stadium nicht erfasst. Der Nodalstatus war bei 91 (44,2%) Patienten positiv und wurde bei der überwiegenden Anzahl von Explorationen und Bypassen nicht erhoben. Eine Metastasierung lag bei 50 (24,3%) Malignomen vor. Im Tumorgrading stellten G3 Karzinome mit n=78 (53,4%) den häufigsten Differenzierungsgrad dar, gefolgt von G2 Karzinomen (n=43; 29,5%).

Die Resektionsränder waren bei 39 (26,7%) Resektionen mit einem Abstand von ≥ 1 Millimeter (R0) tumorfrei. In 27 (18,5%) Fällen wurde eine R0 Resektion ohne Bestimmung des zirkumferenziellen Resektionsrandes (CRM) angegeben. Bei 73 (50,0%) reichte die Tumordinfiltration näher als 1 Millimeter an den Absetzungsrand heran (R1). Makroskopische Tumorrückstände an den Resektionsrändern (R2) wurden bei keinem Patienten belassen und in 7 Fällen wurde kein R-Status dokumentiert.

Nach der UICC Tumorklassifikation [17] ergab sich folgende Verteilung in die jeweiligen Stadien: 9 Patienten (4,4%) Stadium IA, ein Patient (0,5%) Stadium IB, 49 Patienten (23,8%) Stadium IIA, 61 Patienten (29,6%) Stadium IIB, 36 Patienten (17,5%) Stadium III und aufgrund von Metastasen 50 Patienten (24,3%) Stadium IV (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: histopathologische Parameter (R0 o.n.A.: R0 Resektionen ohne Angabe des Tumorabstandes vom zirkumferenziellen Resektionsrand; bei 16 Patienten wurde kein T Stadium erfasst; bei 51 Patienten kein N-Stadium; bei 8 Patienten kein Grading und bei 7 Patienten kein R-Status)

Variable	Gesamt	Resektion	Exploration/Bypass
Histopathologische Parameter			
Histologischer Befund			
Duktales Adenokarzinom	163 55,8%	105 45,3%	58 96,7%
Periampulläre Karzinome	13 4,5%	12 5,2%	1 1,7%
Zystische Neoplasien	28 9,6%	28 12,1%	0 0,0%
Neuroendokriner Tumor	22 7,5%	21 9,1%	1 1,7%
Chronische Pankreatitis	39 13,4%	39 16,8%	0 0,0%
Metastase	6 2,1%	6 2,6%	0 0,0%
Benigner Tumor	6 2,1%	5 2,2%	0 0,0%
Andere	15 5,1%	15 6,5%	0 0,0%
Dignität			
Benigne	86 29,5%	86 37,1%	0 0,0%
Maligne	206 70,5%	146 62,9%	60 100,0%
TNM Klassifikation			
T-Stadium			
Tis/T1/T2	27 13,1%	24 16,4%	3 5,0%
T3	115 55,8%	109 74,7%	6 10,0%
T4	48 23,3%	4 2,7%	44 73,3%
N-Stadium			
N0	64 31,1%	63 43,2%	1 1,7%
N1	91 44,2%	74 50,7%	17 28,3%
M-Stadium			
M0	156 75,7%	126 86,3%	30 50,0%
M1	50 24,3%	20 13,7%	30 50,0%
Grading			
G1	17 11,6%	17 11,6%	0 0,0%
G2	43 29,5%	41 28,1%	2 3,3%
G3	78 53,4%	77 52,7%	1 1,7%
R-Status			
R0 o.n.A	27 18,5%	27 18,5%	
R0	39 26,7%	39 26,7%	
R1	73 50,0%	73 50,0%	
R2	0 0,0%	0 0,0%	
UICC Klassifikation			
Stadium 0/ IA	9 4,4%	9 6,2%	0 0,0%
Stadium IB	1 0,5%	1 0,7%	0 0,0%
Stadium IIA	49 23,8%	49 33,6%	0 0,0%
Stadium IIB	61 29,6%	61 41,8%	0 0,0%
Stadium III	36 17,5%	6 4,1%	30 50,0%
Stadium IV	50 24,3%	20 13,7%	30 50,0%

3.1.4.4 Operatives Verfahren in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Diese Analyse schließt neben dem Pankreaskarzinom auch den Pankreas infiltrierende Karzinome bzw. ins Pankreas metastasierende Tumore anderen Ursprunges ein. Die Stadieneinteilung der einzelnen Karzinomtypen erfolgte nach der jeweiligen UICC Klassifikation.

Eine Standard-Resektion erfolgte zum größten Teil bei Tumoren vom Stadium IA bis IIB sowie bei 3 Tumoren im Stadium III (2 NETs, 1 Ampullenkarzinom) und bei 10 Tumoren im Stadium IV (3 pankreatische Metastasen von Nierenkarzinomen, 2 NETs, 2 duktales Pankreaskarzinome, 1 Gallengangskarzinom, 1 Lymphom und 1 Duodenalkarzinom). Erweiterte Resektionen erfolgen überwiegend in den Stadien IIA und IIB, sowie bei 3 Tumoren im Stadium III (2 NETs, 1 duktales Pankreaskarzinom) und 10 Tumoren im Stadium IV (4 duktales Pankreaskarzinome, 4 pankreatische Metastasen anderer Organe, und 2 Magenkarzinome) (vgl. Abbildung 15).

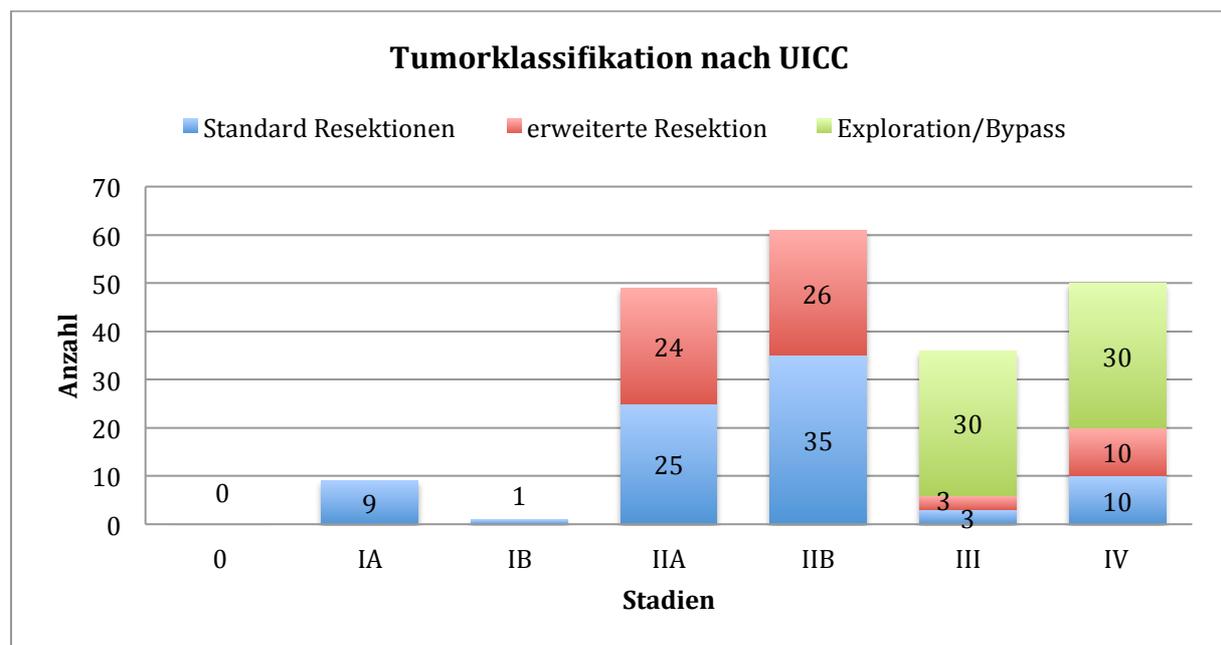


Abbildung 15: Anzahl der Operationen in den einzelnen UICC Stadien differenziert in die einzelnen Operationsverfahren

3.1.4.5 Postoperative Komplikationen im Gesamtkollektiv

Tabelle 11 gibt einen Überblick der postoperativen Komplikationen im Gesamtkollektiv und den beiden Untergruppen Resektion bzw. Exploration/Bypass. Insgesamt kam es bei 176 (60,3%) Patienten zu Komplikationen im postoperativen Verlauf. Davon ließen sich 87 (29,8%) dem Grad I-II und 89 (30,5%) dem Grad III-V nach Clavien und Dindo zuordnen.

Unter den 87 Grad I-II Komplikationen waren die häufigsten Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf die Gabe von Antibiotika bei Cholangitis, Wund- und Harnwegsinfektion sowie die Ernährungsumstellung bei Lymphfisteln.

Bei 35 Komplikationen (12,0%) erfolgte die Klassifikation in Grad IIIa aufgrund von Interventionen in Lokalanästhesie. Diese wurden in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit bei Pankreasfisteln, anderen intraabdominellen Verhalten und Pleuraergüssen durchgeführt.

Die Einteilung in Grad IIIb Komplikationen erfolgte in 38 (13,0%) Fällen. Grund hierfür war am häufigsten eine Relaparotomie gefolgt von Gastroskopen bei DGE sowie PTCDS bei Ikterus.

Eine Grad IVa Komplikation trat bei 6 (2,1%) Patienten auf mit jeweils zwei dialysepflichtigen Nierenversagen und beatmungspflichtigen respiratorischen Insuffizienzen sowie einem Herz-Kreislaufversagen.

Bei 3 (1,0%) Patienten kam es zum Multiorganversagen (Grad IVb): in zwei Fällen mit Nieren- und respiratorischer Insuffizienz und in einem Fall mit hepatorenalearer Insuffizienz.

Sieben Patienten (2,4%) verstarben postoperativ und wurden als Grad V klassifiziert.

3.1.4.6 Chirurgische Komplikationen im Gesamtkollektiv

Insgesamt kam es in 114 (39,0%) Fällen zu einer chirurgischen Komplikation. Davon ließen sich 79 (27,1%) dem Grad III-V nach Clavien und Dindo zuordnen.

Zu den wichtigsten chirurgischen Komplikationen zählte die POPF, welche insgesamt bei 41 (14,0%) Patienten auftrat. Davon wurden in 6 Fällen konservativ behandelt, 29 Fälle konnten mittels CT gesteuerter Drainage versorgt werden und in 6 Fälle erfolgte eine Revisionsoperation. Die Grad B/C Fistelrate betrug 13,1% bei Pankreaskopfresektionen, 30,2% bei Pankreaslinksresektionen, 11,1% bei anderen Pankreasresektionen und 5,0% bei Explorationen/Bypässen.

Ein DGE wurde bei 23 (7,9%) Patienten diagnostiziert, davon 7 mal Grad A, 12 mal Grad B und 4 mal Grad C. In 7 Fällen war keine Therapie notwendig, in 4 Fällen erfolgte eine konservative Therapie, in 11 Fällen wurde eine Gastroskopie durchgeführt und in einem Fall wurde die Gastrojejunostomie revidiert.

Die PPH trat in insgesamt 13 (4,5%) Fällen auf mit den Schweregraden A, B und C in 1, 8 und 4 Fällen. Nach dem Zeitpunkt des Auftretens zählen 2 Fälle zu den frühen Blutungen (<24 Stunden post Operation) und 11 Fälle zu den späten Blutungen (>24 Stunden post Operation). Bei 1 Blutung konnte auf die Therapie verzichtet werden, 4 wurden konser-

vativ behandelt, 1 konnte mittels radiologischer Intervention therapiert werden, 3 wurden primär operativ behandelt und 4 sekundär operativ (2 nach radiologischer Intervention und 1 nach endoskopischer Blutstillung).

Zu einer Wundinfektion kam es bei 53 (18,2%) Patienten. Davon beschränkten sich 12 auf die Cutis und Subcutis, 7 auf die Cutis bis Faszie und bei 34 Wundinfektionen waren auch Körperhöhlen betroffen.

3.1.4.7 Radiologische Intervention aufgrund einer Komplikation im Gesamtkollektiv

Insgesamt erfolgte nach 13,4% aller Operationen bzw. nach 15,5% der Resektionen eine radiologische Intervention (RI) zum postoperativen Komplikationsmanagement. In der Folge war unter diesen Patienten keine Reoperation notwendig. Von insgesamt 39 RI waren 33 CT gesteuerte Drainagen, 5 PTCDs und eine Angiographie mit Intervention.

3.1.4.8 Revisionsoperationen aufgrund einer Komplikation im Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden 48 Revisionsoperationen bei 33 (11,3%) Patienten durchgeführt, wobei es bei 8 Patienten zu mehr als einer Relaparotomie kam. Indikationen der Relaparotomie waren in 11 Fällen eine Fasziendehiszenz, in 8 Fällen eine Peritonitis bzw. Sepsis, in 7 Fällen eine postoperative Blutung, in 9 Fällen eine enterale Fistel, in 2 Fällen eine Darmischämie, in 4 Fällen ein aberranter Gallengang bzw. Gallenfistel, in 2 Fällen eine Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose, in 2 Fällen eine POPF sowie in jeweils einem Fall eine Stenose der gastroenteralen Anastomose, Trombektomie und ein Bridenilius.

3.1.4.9 Medizinische Komplikationen im Gesamtkollektiv

Medizinische Komplikationen traten insgesamt bei 35 (12,0%) Patienten auf und davon 27 (9,2%) mit dem Grad III-V nach Clavien und Dindo.

Zu den wichtigsten medizinischen Komplikationen zählten 10 (3,4%) Fälle mit respiratorischer Insuffizienz, 9 (3,1%) Fälle mit Myokardinfarkt, 7 (2,4%) Fälle mit dialysepflichtigem Nierenversagen, 5 (1,7%) Fälle mit Lungenembolie und zwei (0,7%) Fälle mit Schlaganfall.

3.1.4.10 Mortalität im Gesamtkollektiv

Die Krankenhausmortalitätsrate (Krankenhaus MR) beträgt mit 7 Verstorbenen 2,4% (bzw. 30 Tages Mortalität 1,7%). Dabei kam es bei vier Patienten aufgrund von Sepsis zum Multiorganversagen und jeweils bei einem Patienten zur Pneumonie bzw. Darmischämie mit Todesfolge. Ein Patient verstarb postoperativ aufgrund des Tumorpro-

gresses eines metastasierten Pankreaskarzinoms. Die Krankenhaus MR bzw. 30 Tages MR betrug 2,2% und 1,3% bei Resektionen sowie 3,3% bei Explorationen/Bypassen.

Tabelle 11: Postoperative Komplikationen (Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Clavien und Dindo; POPF: postoperative Pankreasfistel; BL: biochemical leak; DGE: delayed gastric emptying; PPH: postpancreatectomy hemorrhage)

Komplikationen	Gesamt	Resektionen	Exploration/Bypass
Postoperative Komplikationen gesamt			
Grad I-V	176 60,3%	143 61,6%	33 55,0%
Grad III-V	89 30,5%	75 32,3%	14 23,3%
Chirurgische Komplikationen			
Grad I-V	114 39,0%	95 40,9%	19 31,7%
Grad III-V	79 27,1%	67 28,9%	12 20,0%
POPF Grad B/C	41 15,0%	38 17,9%	3 0,05%
BL	4	4	0
Grad B	35 85,4%	33 86,8%	2 66,7%
Grad C	6 14,6%	5 13,2%	1 33,3%
DGE	23 7,9%	18 7,8%	5 8,3%
Grad A	7 30,4%	5 27,8%	2 40,0%
Grad B	12 52,2%	10 55,6%	2 40,0%
Grad C	4 17,4%	3 16,7%	1 20,0%
PPH	13 4,5%	13 5,6%	
Grad A	1 7,7%	1 7,7%	
Grad B	8 61,5%	8 61,5%	
Grad C	4 30,8%	4 30,8%	
Wundinfekt	53 18,2%	43 18,5%	10 16,7%
Cutis und Subcutis	12 22,6%	8 18,6%	4 40,0%
Cutis bis Faszie	7 13,2%	7 16,3%	0 0,0%
Bis in Körperhöhle	34 64,2%	28 65,1%	6 60,0%
Radiologische Interventionen	39 13,4%	36 15,5%	3 5,0%
Relaparotomie	33 11,3%	27 11,6%	5 8,3%
Medizinische Komplikationen			
Grad I-V	35 12,0%	31 13,4%	4 6,7%
Grad III-V	27 9,2%	24 10,3%	3 5,0%
Respiratorische Insuffizienz	10 3,4%	8 3,4%	2 3,3%
Myokardinfarkt	9 3,1%	7 3,0%	2 3,3%
Dialysepflichtiges Nierenversagen	7 2,4%	5 2,2%	2 3,3%
Lungenembolie	5 1,7%	5 2,2%	0 0,0%
Schlaganfall	2 0,7%	1 0,4%	1 1,7%
Mortalität			
Krankenhausmortalität	7 2,4%	5 2,2%	2 3,3%
30 Tage Mortalität	5 1,7%	3 1,3%	2 3,3%

3.2 Operative Parameter im Verlauf

3.2.1 Fallzahlen des Gesamtkollektivs im Verlauf

Bei den 292 Eingriffen im Jahr 2014 und 2015 zeigte sich eine ansteigende Anzahl von Resektionen (Abbildung 16) und Explorationen/Bypässen (Abbildung 17) im Verlauf mit jeweils 54 und 11 im ersten, 48 und 15 im zweiten, 56 und 13 im dritten sowie 74 und 21 im vierten Halbjahr. Im Durchschnitt wurden 10,1 Resektionen und 2,5 Explorationen/Bypässe pro Monat durchgeführt. Das Minimum betrug jeweils 3 und 0, während 16 und 6 Operationen pro Monat das Maximum darstellten.

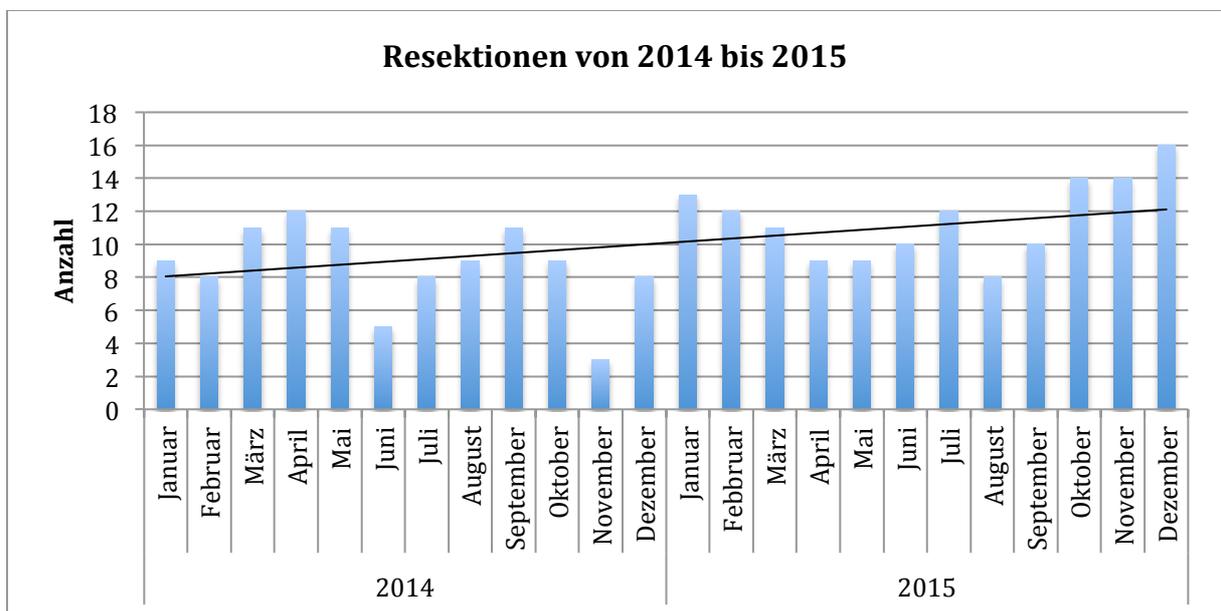


Abbildung 16: Monatliche Anzahl der Resektionen mit Trendlinie

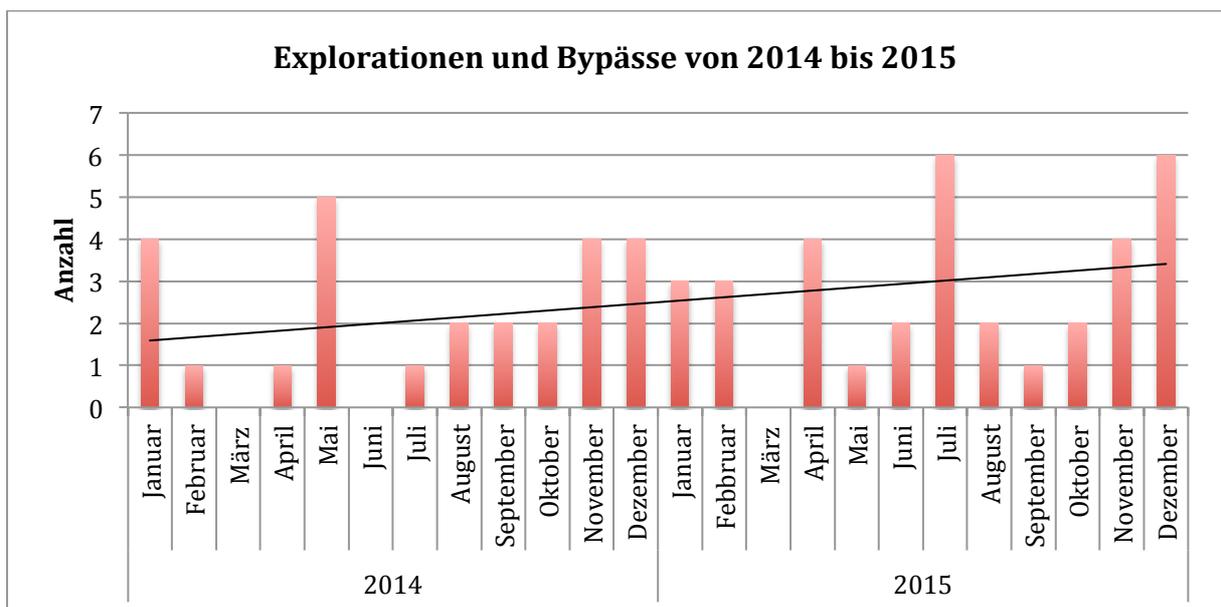


Abbildung 17: Monatliche Anzahl der Explorationen/Bypässe mit Trendlinie

3.2.2 Fallzahlen der Operateure im Gesamtkollektiv

Mit der ansteigenden Operationszahl vom ersten Halbjahr 2014 bis zum letzten Halbjahr 2015 nahm auch die Operationszahl der Oberärzte relativ gesehen zu der des Chefarztes bzw. leitenden Oberarztes zu (Abbildung 20). So betrug der oberärztliche Anteil der Resektionen in den einzelnen Halbjahren 18,5%, 39,6%, 35,7% und 39,2% (Abbildung 18). Bei Explorationen und Bypassen wurden im Verlauf 18,2%, 26,7%, 15,4% und 33,3% der Eingriffe von Oberärzten durchgeführt (Abbildung 19).

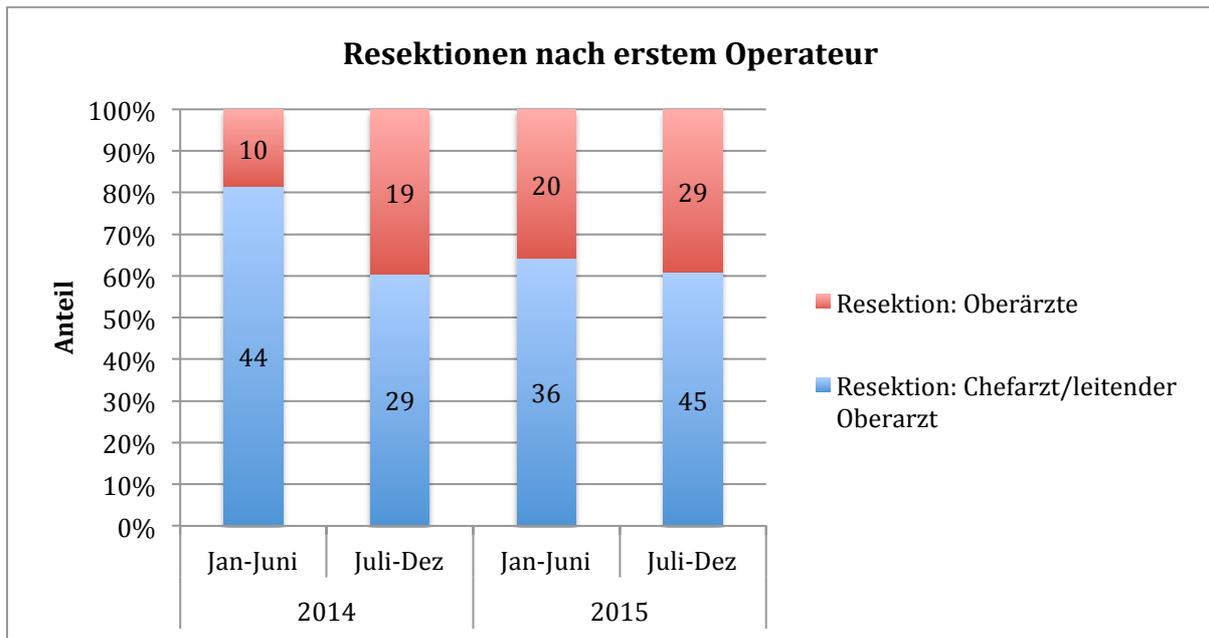


Abbildung 18: Anteil der Resektionen nach erstem Operateur

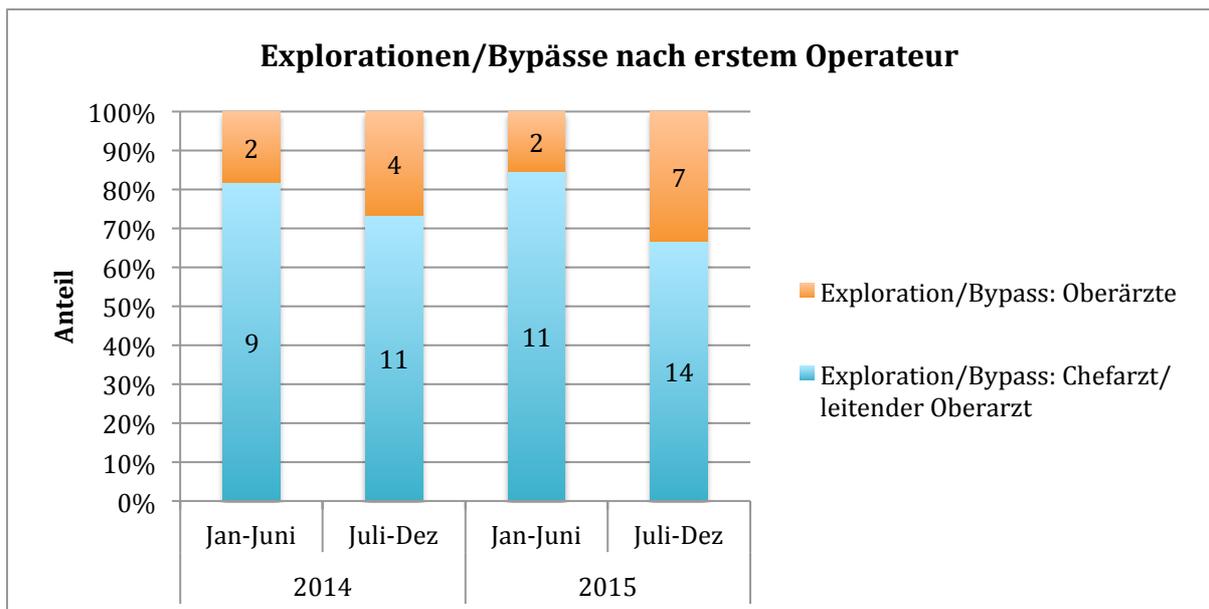


Abbildung 19: Anteil der Explorationen/Bypässe nach erstem Operateur

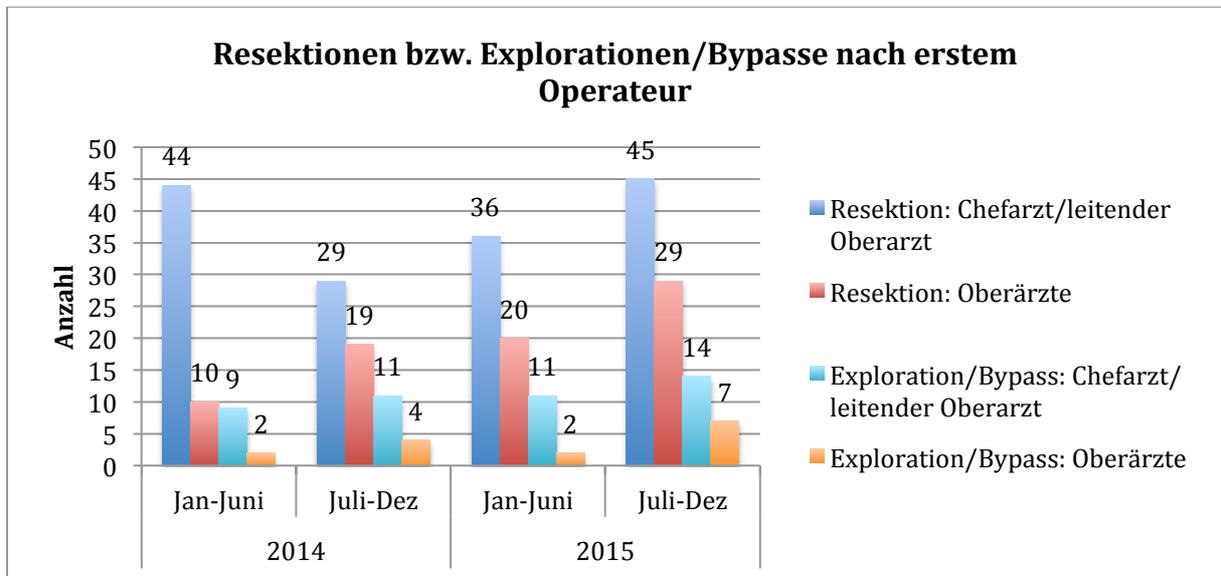


Abbildung 20: Anzahl der Resektionen (inkl. Pankreaskopf-, Pankreaslinks-, totaler Pankreasresektion und anderen Pankreasresektionen) bzw. Explorationen/Bypässe nach erstem Operateur

3.2.3 Anzahl der Pankreaskopfresektionen nach Operateur

Bei Pankreatoduodenektomien wurde seit Anfang 2014 vom Chefarzt und leitenden Oberarzt die Pankreatikojejunostomie mit der Berner/Heidelberger Technik angewendet und an weitere Oberärzte vermittelt, weshalb nachfolgend die Pankreaskopfresektionen nach erstem Operateur aufgeschlüsselt wurden (Abbildung 21). Auch hier nahm der Anteil oberärztlicher Eingriffe mit 15,4%, 45,2%, 39,4% deutlich zu und überstieg die Operationszahl des Chefarztes und leitenden Oberarztes mit 59,4% im zweiten Halbjahr 2015.

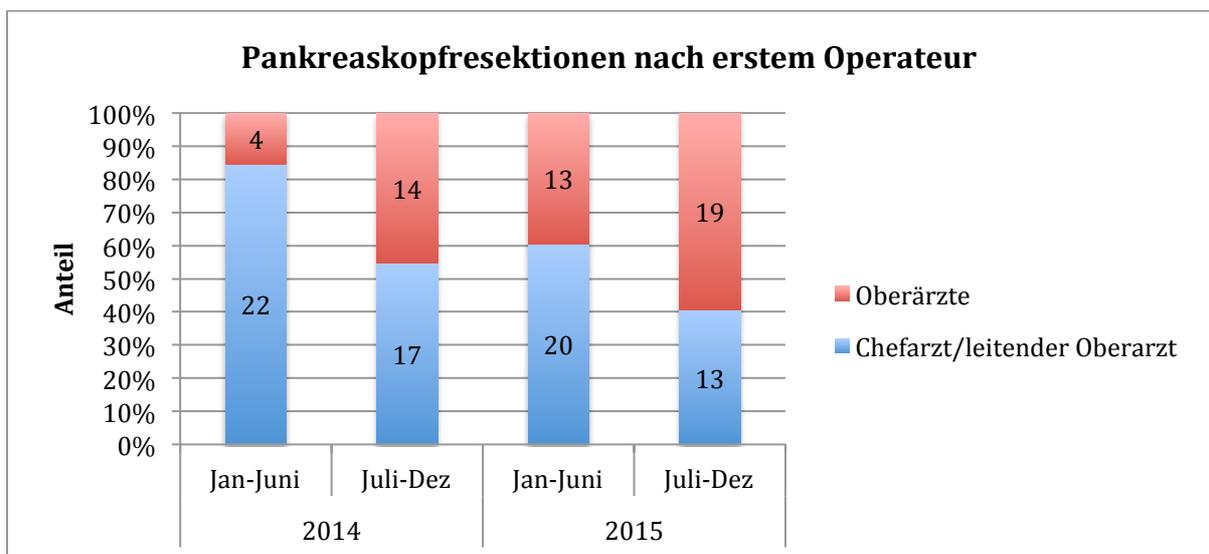


Abbildung 21: Anteil der Pankreaskopfresektionen in Abhängigkeit vom ersten Operateur

3.2.4 Erweiterte Resektionen im Verlauf

Von Anfang 2014 bis Ende 2015 war ein leichter Anstieg der erweiterten Resektionen erkennbar (Abbildung 22). Dabei betrug die Anzahl erweiterter Resektionen und der Anteil an allen Pankreaskopf-, Pankreaslinks- und totalen Pankreasresektionen in den Halbjahren 14 (28%), 17 (37,8%), 16 (31,4%) und 22 (37,3%).

Die Mortalitätsrate blieb trotz der Entwicklung zu radikaleren Verfahren in diesem Kollektiv konstant. So betrug die Krankenhaus MR 2014 mit 3 Todesfällen unter 95 Resektionen 3,2% und 2015 mit 2 Todesfällen unter 109 Resektionen 1,8%.

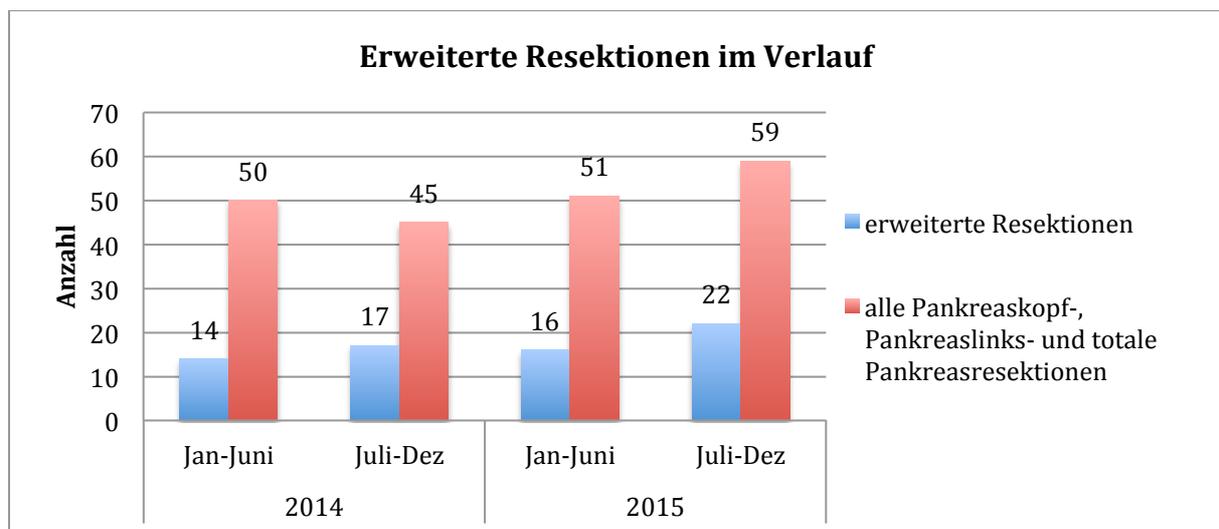


Abbildung 22: Erweiterte Resektionen anteilig an allen Pankreaskopf-, Pankreaslinksresektionen und totalen Pankreatektomien

3.3 Postoperative Morbidität und Mortalität im Verlauf von 2014 bis 2015

3.3.1 Postoperative Komplikationen bei Resektionen

Von 2014 bis 2015 kam es bei insgesamt 75 von 232 Patienten (32,3%) nach resezierenden Pankreaseingriffen zu einer Komplikation vom Grad III-V nach Clavien und Dindo. Im zeitlichen Verlauf stieg die relative Anzahl von Komplikationen bei Standard Resektionen von 14,8% im ersten auf 20,8% im zweiten, 27,3% im dritten und stabilisierte sich mit 27,4% im vierten Halbjahr. Die Komplikationsrate nach erweiterter Resektion blieb mit 9,3%, 10,4%, 10,9% und 6,8% weitgehend konstant (Abbildung 23).

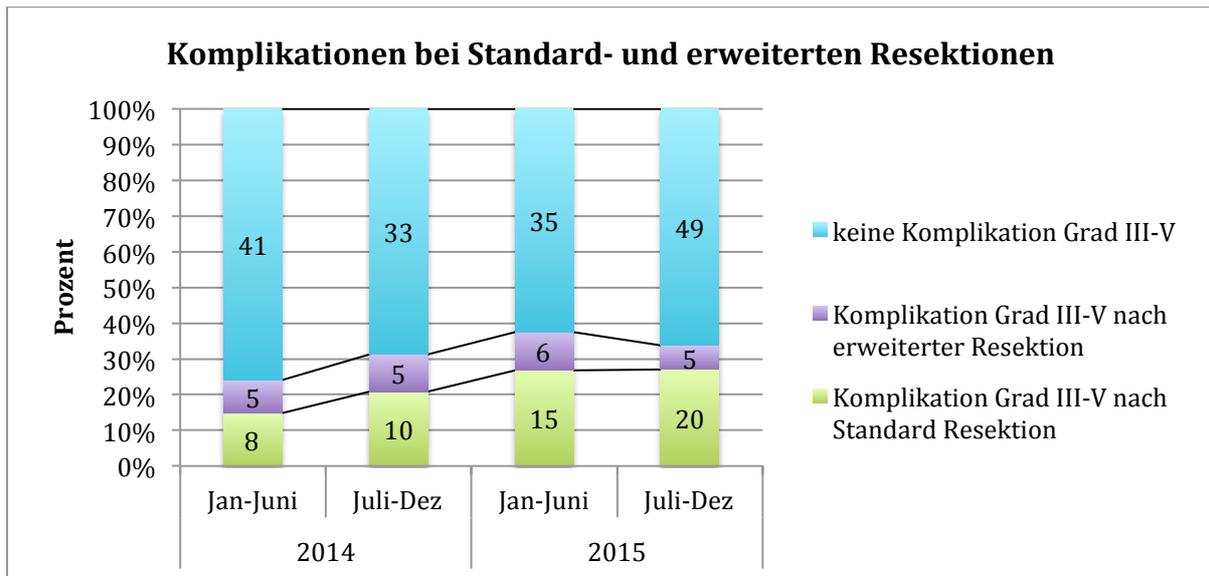


Abbildung 23: Darstellung der Komplikationen von Grad III-V bei Standard- und erweiterten Resektionen im Verlauf (Balken: Anteil der Resektionen in Prozent; Zahlen: Anzahl der Resektionen)

3.3.2 Postoperative Komplikationen bei Explorationen/Bypassen

In der Gruppe der Explorationen und Bypässe kam es insgesamt in 14 von 60 Fällen (23,3%) zu Grad III-V Komplikationen. Diese traten bei 36,4% der Eingriffe im ersten, 20,0% der Eingriffe im zweiten, 7,7% der Eingriffe im dritten und 28,6% der Eingriffe im vierten Halbjahr auf (Abbildung 24).

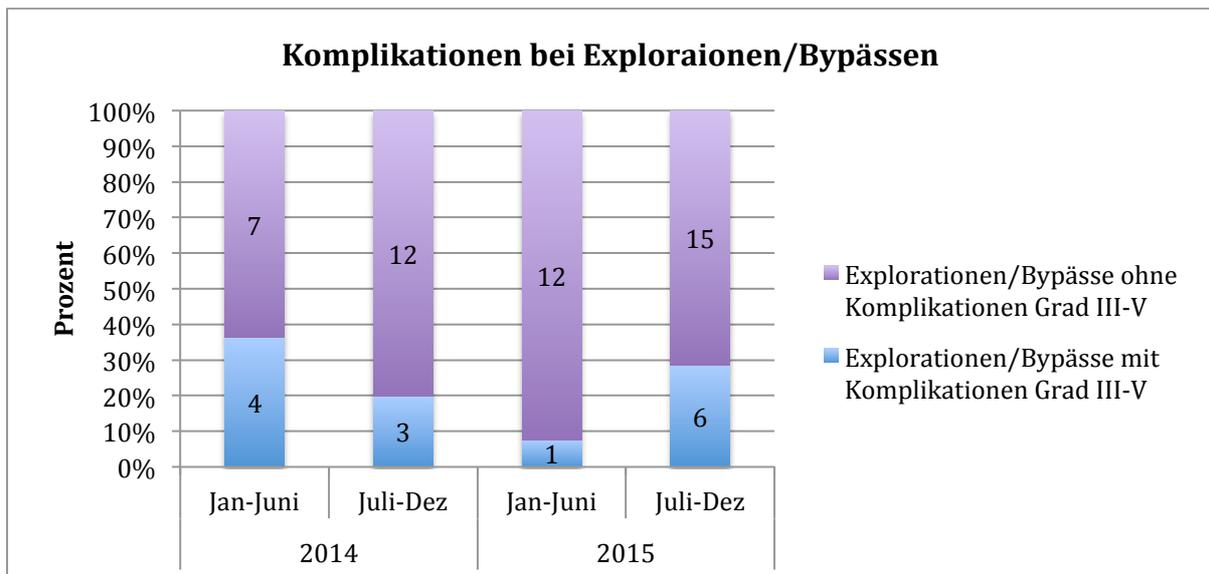


Abbildung 24: Darstellung der Komplikationen von Grad III-V bei Explorationen/Bypassen im Verlauf (Balken: Anteil der Explorationen und Bypässe in Prozent; Zahlen: Anzahl der Explorationen und Bypässe)

3.3.3 Anzahl der komplikationsbedingten Relaparotomien nach Resektionen

Bei 28 von 232 Resektionen (12,1%) erfolgte eine Revision aufgrund von Komplikationen. Dabei stieg der Anteil von Relaparotomien bei Standard Resektionen von 5,6% im ersten auf 6,3% im zweiten, 8,9% im dritten und 10,8% im vierten Halbjahr. Die Revisionsrate bei erweiterten Resektionen blieb mit 3,7%, 4,2%, 5,4% und 2,7% weitgehend konstant (Abbildung 25).

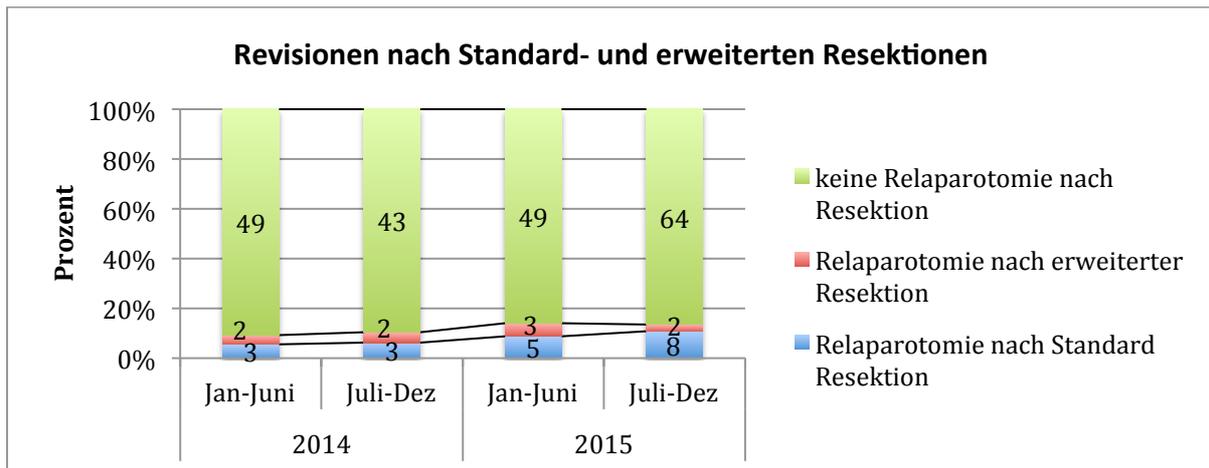


Abbildung 25: Darstellung der Revisionen nach Standard- und erweiterten Resektionen im Verlauf (Balken: Anteil der Resektionen in Prozent; Zahlen: Anzahl der Resektionen)

3.3.4 Anzahl der komplikationsbedingten Relaparotomien nach Explorationen/Bypässen

Die Anzahl der Relaparotomien nach Explorationen/Bypässen war mit 5 von 60 (8,3%) geringer als bei den Resektionen. Mit 0% (0 von 11 Operationen) im ersten, 6,7% (1 von 15 Operationen) im zweiten, 7,7% (1 von 13 Operationen) im dritten und 14,3% (3 von 21 Operationen) im vierten Halbjahr stieg die Relaparotomierate an (Abbildung 26).

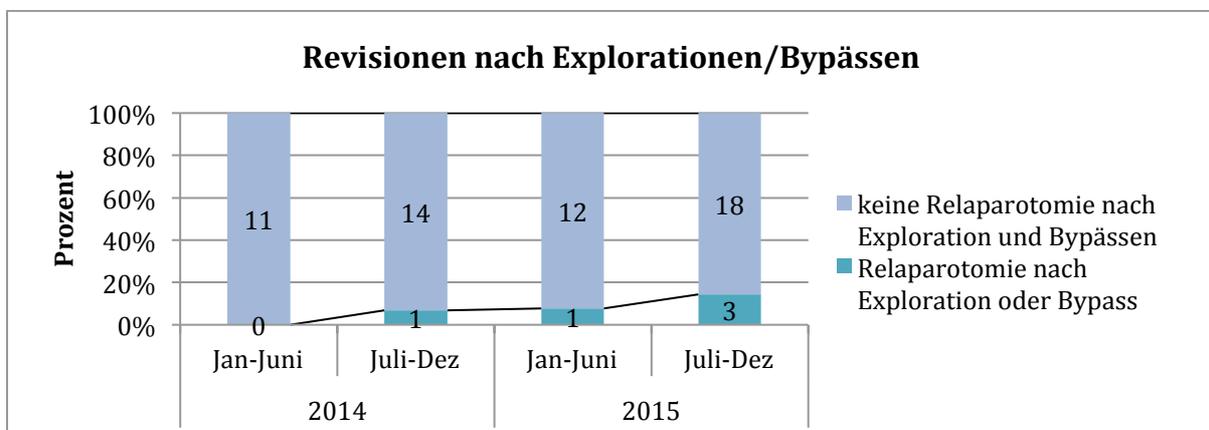


Abbildung 26: Darstellung der Revisionen im Verlauf (Balken: Anteil der Explorationen und Bypässe in Prozent; Zahlen: Anzahl der Explorationen und Bypässe)

3.3.5 Postoperative Pankreasfisteln nach Pankreatoduodenektomien

Bei insgesamt 16 von 122 Pankreatoduodenektomien (13,1%) kam es im postoperativen Verlauf zu einer Pankreasfistel vom Grad B/C. Davon konnten 13 (10,7%) dem Grad B und 3 (2,5%) dem Grad C zugeordnet werden. Im Verlauf stieg die Fistelrate von 3,8% im ersten Halbjahr auf 12,9% im zweiten Halbjahr und erreichte den Höhepunkt mit 21,2% im dritten Halbjahr. Im vierten Halbjahr fiel die Fistelrate wieder auf 12,5% ab (Abbildung 27).

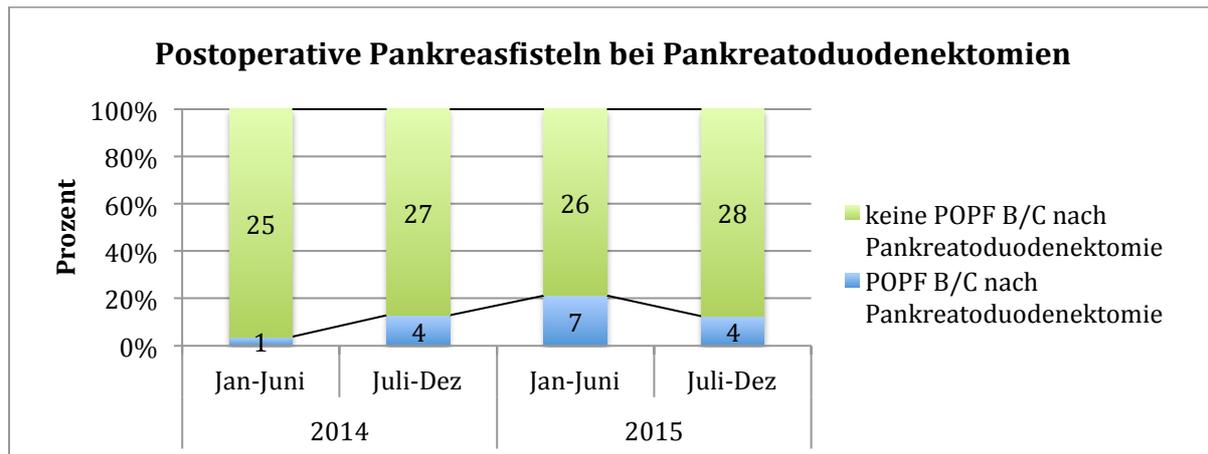


Abbildung 27: Anzahl der POPF Grad B/C im Verlauf (Balken: Anteil der Pankreatoduodenektomien mit POPF B/C in Prozent; Zahlen: Anzahl der Fälle mit bzw. ohne Fistel)

3.3.6 Postoperative Pankreasfisteln nach distalen Pankreasresektionen

Mit insgesamt 19 POPF Grad B/C unter 62 distalen Pankreasresektionen (30,2%) war die Fistelrate deutlich höher als bei den Pankreaskopfresektionen. Des weiteren war die POPF vom Grad B mit 18 Fällen (29,0%) häufiger als die C-Fistel mit nur einem Fall (1,6%). Mit jeweils 30,0%, 40,0%, 25,0% und 28,6% in den vier Halbjahren blieb die Fistelrate ohne erkennbare Tendenz weitgehend konstant (Abbildung 28).

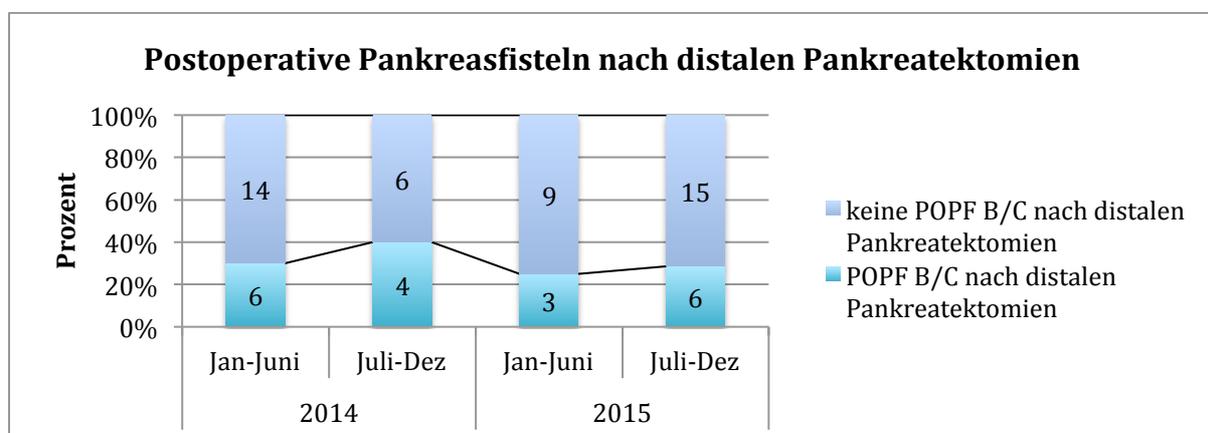


Abbildung 28: Anzahl der POPF Grad B/C im Verlauf (Balken: Anteil der distalen Pankreatektomien mit POPF B/C in Prozent; Zahlen: Anzahl der Fälle mit bzw. ohne Fistel)

3.3.7 Postoperative Pankreasfisteln nach anderen Resektionen

Bei anderen Resektionen (drainierende Verfahren, Enukleationen, anderen Pankreasteilresektionen, Nekrosektomie und Papillenresektion) kam es in 3 von 27 (11,1%) Fällen zu einer Fistel Grad B/C (2 POPF Grad B und 1 POPF Grad C).

3.3.8 Postoperative Pankreasfisteln nach Explorationen und Bypässen

Von 60 Explorationen und Bypässen entwickelte sich bei 3 (5,0%) Patienten eine POPF Grad B/C (2 POPF Grad B und 1 POPF Grad C).

3.3.9 Mortalität

Die Krankenhaus MR blieb bei ansteigender Operationszahl mit 2 von 65 (3,1%) im ersten, 2 von 63 (3,2%) im zweiten, 1 von 69 (1,4%) im dritten und 2 von 95 (2,1%) im vierten Halbjahr konstant (Abbildung 29). Unter allen Pankreasresektionen war die Krankenhaus bzw. 30 Tages MR mit 2,9% und 2,0% im Jahr 2014 sowie 1,6% und 0,8% im Jahr 2015 ebenfalls weitgehend konstant. Die Krankenhaus MR der Pankreatoduodenektomien, distalen Pankreatektomien und totalen Pankreatektomien betrug 3,2% im Jahr 2014 und 1,8% im Jahr 2015. Unter den Explorationen/Bypässen änderte sich die Krankenhaus- bzw. 30 Tages MR mit 3,8% im Jahr 2014 und 2,9% im Jahr 2015 kaum.

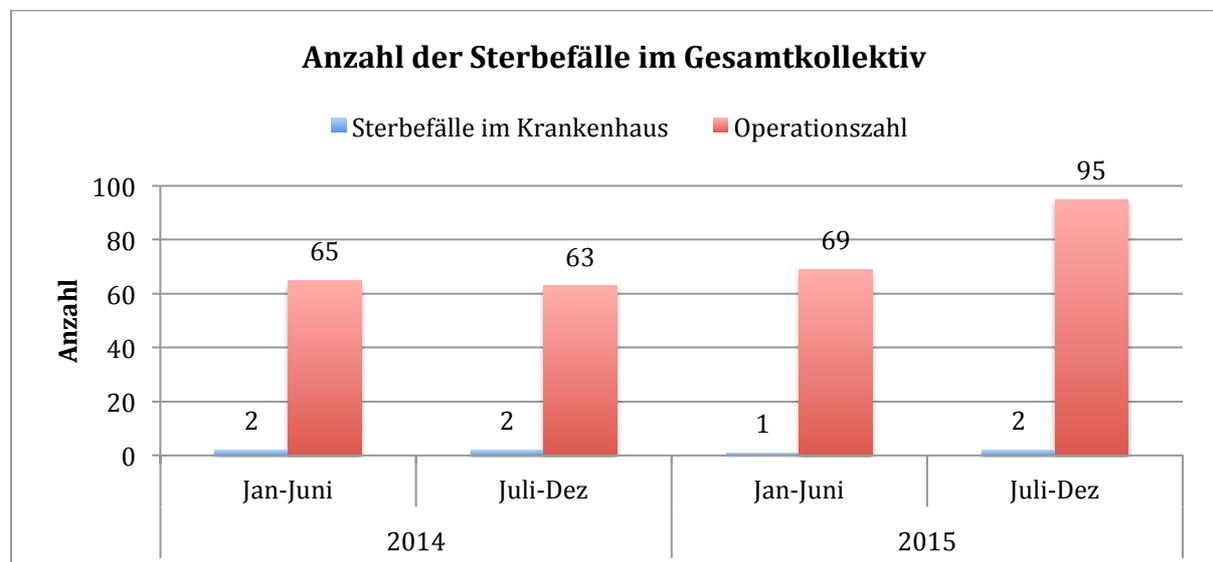


Abbildung 29: Anzahl der Sterbefälle im Gesamtkollektiv

3.4 Morbidität und Mortalität nach Standard- und erweiterten Resektionen

Alle Pankreatoduodenektomien sowie distale- und totale Pankreatektomien wurden in Standard- und erweiterte Resektionen aufgeteilt. Die Daten zu Patientenalter und Geschlecht, Operationsverfahren und Komplikation können Tabelle 12 entnommen werden. Unterschiede der Variablen waren dabei signifikant in der Verteilung von Geschlecht (P=0,037), der Anzahl von Pankreaslinksresektionen (P=0,007), der Anzahl von totalen Pankreatektomien (P=0,001) sowie nicht signifikant beim Patientenalter (P=0,242) und der Anzahl von Pankreaskopfresektionen (P=0,085).

Im Vergleich der Standard- und erweiterten Resektionen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationsrate (Grad III-V nach Clavien und Dindo) (34,6% versus 30,4%, P=0,99), in der POPF-Rate (Grad B/C) (19,1% versus 13,0%, P=0,79), in der Revisionsrate (10,3% versus 13,0%, P=0,57) sowie in der Mortalitätsrate (1,5% versus 4,3%, P=0,23) (Abbildung 30).

Tabelle 12: Übersicht der postoperativen Morbidität, Mortalität und Operationsverfahren bei Standard- und erweiterter Resektion

Variable	Gesamt	Standard Resektion	Erweiterte Resektion	P-Wert
Anzahl der Patienten	205	136 66,3%	69 33,7%	
Alter (Median)	70	70	71	0,242
Geschlecht				0,037
Männlich	111 54,4%	80 59,3%	31 44,9%	
Weiblich	94 46,1%	56 41,5%	38 55,1%	
Operationsverfahren				
Pankreaskopfresektion	122 59,8%	87 64,4%	35 50,7%	0,085
Pankreaslinksresektion	63 30,9%	40 29,6%	23 33,3%	0,007
totale Pankreatektomie	20 9,8%	9 6,7%	11 15,9%	0,001
Komplikationen				
Grad III bis V nach Clavien und Dindo	68 33,3%	47 34,6%	21 30,4%	0,993
POPF B/C	35 17,2%	26 19,1%	9 13,0%	0,785
Reoperationen	23 11,3%	14 10,3%	9 13,0%	0,573
Krankenhaus Mortalität	5 2,5%	2 1,5%	3 4,3%	0,226

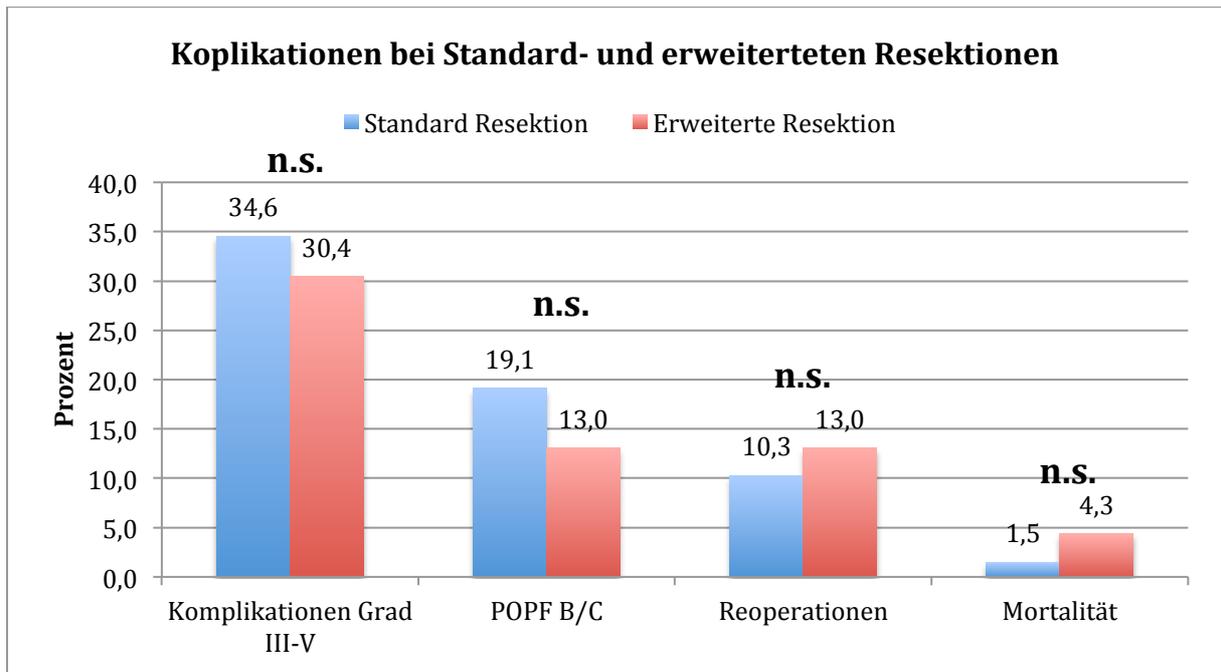


Abbildung 30: Komplikationen in Prozent bei Standard- und erweiterten Resektionen (n.s.: nicht signifikant)

4 Diskussion

4.1 Zentrumseffekt

Pankreasresektionen sind technisch anspruchsvolle Operationen mit einem potenziell hohen postoperativen Komplikationsrisiko. Dabei ist das Outcome nach Pankreaseingriff auch wesentlich vom behandelnden Zentrum abhängig. Dies wird in der Literatur als Zentrumseffekt beschrieben. Als wichtige Einflussfaktoren des Zentrumseffekts gelten die Fallzahl des Krankenhauses [56-58, 60], die Fallzahl des Chirurgen [61, 62] und klinische Prozesse bzw. Krankenhausstrukturen [14, 63].

An HV Zentren wurde in vielen Metaanalysen eine niedrigere Mortalitätsrate als an LV Zentren nachgewiesen [56, 57, 60, 61, 69].

Mehta et al. [70] analysierte die Mortalitätsrate in einem Kollektiv von 2453 Patienten, welche an 138 Krankenhäusern einer Pankreasresektion unterzogen wurden. Hierbei war die 30 Tage Mortalitätsrate an LV Krankenhäusern mit einem cut-off von 11 Pankreasresektionen pro Jahr signifikant höher als an HV Krankenhäusern (13,9% vs. 5,5%, $P < 0,0001$).

Dieser Unterschied in der Mortalitätsrate variiert in der Literatur stark, da ein cut-off für LV und HV Zentrum zwischen 3 und 22 Operationen pro Jahr verwendet wird [60].

Die Chirurgische Klinik der LMU München gilt mit >56 PD pro Jahr und >101 Pankreasresektionen pro Jahr im Zeitraum 2014 bis 2015 nach den in Metaanalysen [56-58, 60] verwendeten Grenzen als HV bzw. very HV Zentrum. Die Anzahl der Operationen stieg dabei von 102 Pankreasresektionen in 2014 auf 128 Resektionen in 2015.

Die 30 Tages Mortalitätsrate nach Pankreasresektion ist an der Chirurgischen Klinik der LMU im Zeitraum von 2014 bis 2015 mit 1,3% sehr niedrig. In einer Multizentrumsanalyse gab Metha et al. [70] eine Mortalitätsrate von 4,4% für Pankreasresektionen an, welche an HV Zentren von HV Chirurgen durchgeführt wurden.

Als wichtiger Einflussfaktor der Mortalitätsrate wird auch die Fallzahl des Chirurgen diskutiert. In der Literatur wird zwischen HV- und LV-Chirurgen unterschieden, wobei cut-off Werte von 4 bis 25 Pankreasresektionen pro Chirurg und Jahr verwendet werden [61, 62, 70]. Jeder Eingriff wurde dabei einem Operateur zugeordnet, ohne zu spezifizieren, ob es sich um den ersten oder zweiten Operateur handelt.

Metha et al. [70] errechnete mit einem cut-off von 4 Pankreasresektionen pro Jahr für HV Chirurgen eine signifikant niedrigere 30 Tages Mortalitätsrate als für LV Chirurgen (4,8% vs. 12,6%, $P < 0,0001$).

Um den Chirurgeneffekt vom Krankenhaus-Volumen-Effekt abzugrenzen, untersuchte Nathan et al. [62] und Metha et al. [70] die Mortalitätsrate in Abhängigkeit des Krankenhausvolumens und des Chirurgenvolumens. In den Studien konnten 51% bzw. 46% des Volumen-Effekts durch den Chirurg-Effekt erklärt werden.

An der Chirurgischen Klinik der LMU München gelten mit dem cut-off von 4 Pankreasresektionen pro Jahr alle Pankreaschirurgen als HV Chirurgen. Bei dieser Analyse wurde ein Eingriff immer dem ersten Operateur zugeordnet und der zweite Operateur bzw. Assistent nicht berücksichtigt. Der Anteil von Pankreasresektionen, der neben dem Chefarzt und leitenden Oberarzt von anderen Oberärzten durchgeführt wurde, stieg von 18,5% im ersten Halbjahr 2014 auf 39,2% im zweiten Halbjahr 2015. Dabei blieb die 30 Tages Mortalitätsrate bei Pankreasresektionen mit 2,0% im Jahr 2014 und 0,8% im Jahr 2015 konstant. Somit führte die erhöhte Anzahl von oberärztlichen Eingriffen zu keiner Änderung in der Mortalitätsrate.

Neben der Fallzahl des Krankenhauses und des Chirurgen wird auch der Prozess- und Strukturqualität des behandelnden Zentrums eine große Bedeutung beigemessen.

Durch das frühe Erkennen von postoperativen Komplikationen und das rasche therapeutische Eingreifen ist eine Reduktion der postoperativen Mortalität möglich [64, 71]. In diesem Zusammenhang wird die Krankenhausmortalitätsrate unter allen Patienten mit einer schwerwiegenden postoperativen Komplikation als „failure to rescue“ (FTR) bezeichnet [71]. Über einen Zeitraum von 10 Jahren beschrieb Amini et al. bei Pankreasresektionen in LV Krankenhäusern eine signifikante Abnahme des FTR von 9,2% auf 5,9%. Bei diesem Effekt wird ein starker kausaler Zusammenhang mit dem verbesserten postoperativen Komplikationsmanagement angenommen [71].

Joseph et al. [63] stellte bei Krankenhäusern, welche über bestimmte klinische Strukturen verfügten (u.a. Endoskopie, interventionelle Radiologie, 24-stündige Bereitschaft eines Chirurgen und eines erfahrenen Intensivmediziners), eine bis zu 68% niedrigere Mortalitätsrate nach Pankreasresektionen fest als an Zentren ohne die untersuchten Strukturen.

Bis auf die Interventionelle Radiologie (IR) wurden die beschriebenen Einflussfaktoren der Prozess- und Strukturqualität nur in wenigen Studien untersucht, weshalb im Folgenden nur auf die IR näher eingegangen wird.

In Zentren mit einer 24-stündigen Verfügbarkeit der IR konnte eine niedrigere perioperative Mortalität festgestellt werden [63]. Darüber hinaus erzielte man mit radiologischen Interventionen zum postoperativen Komplikationsmanagement eine geringere Morbidität als nach Reoperationen [65, 66].

An der Chirurgischen Klinik der LMU München wurde bei 15,5% der Pankreasresektionen eine postoperative Komplikation mittels radiologischer Intervention und ohne die Notwendigkeit einer Reoperation in der Folge therapiert. Die Relaparotomierate aufgrund postoperativer Komplikationen betrug bei Resektionen 11,6%. In einigen klinischen Studien [65, 72, 73] war der erfolgreiche Einsatz von IR beim postoperativen Komplikationsmanagement nach PD mit 8,0-17,5% ähnlich hoch. Die Relaparotomierate wurde in den Studien mit 1,6-4,1% angegeben. Mit dem Einsatz von radiologischen Interventionen bei 15,5% der Patienten im postoperativen Komplikationsmanagement konnten an der Chirurgischen Klinik der LMU München potentiell komplikationsreiche Reoperationen umgangen werden.

Insgesamt kommt dem Zentrumseffekt eine wesentliche Rolle bei der Verbesserung des Outcomes nach Pankreasresektionen zu. In den Niederlanden konnte mit der ansteigenden Zahl von HV Zentren ein Abfall der Krankenhausmortalität von 24,4% auf 3,6% im

Zeitraum 1995 bis 2008 nachgewiesen werden [59]. Die Chirurgische Klinik der LMU München bietet mit der großen Fallzahl an Pankreasoperationen, mit der Durchführung von Resektionen durch HV Chirurgen und mit der Verfügbarkeit der Interventionellen Radiologie als wichtige klinische Struktur im Komplikationsmanagement optimale Voraussetzungen für die Therapie von Pankreaskarzinompatienten.

4.2 Postoperative Pankreasfistel

4.2.1 Postoperative Pankreasfistel (POPF) bei Pankreatoduodenektomie (PD)

Die postoperative Morbidität nach Pankreasresektion ist bis heute hoch und wird zwischen 40% und 70% angegeben [11-13]. Dabei hat ein Großteil der Komplikationen wie z.B. Pankreasfistel, Blutung, Abszess und Anastomoseninsuffizienz seinen Ursprung am Pankreasstumpf [54]. Zur Verminderung dieser Komplikationen ist der Vergleich verschiedener Pankreasanastomosentypen Gegenstand der aktuellen Forschung [19, 74, 75]. Voraussetzung der Vergleichbarkeit von Pankreasanastomosen in Bezug auf die postoperative Morbidität ist die einheitliche Definition der POPF, welche durch die ISGPS erfolgte [48].

Eine Vielzahl von Anastomosentechniken lässt sich den Übergruppen Pankreatogastrostomie (PG) und Pankreatikojejunostomie (PJ) zuordnen. Aufgrund von Unterschieden zwischen den einzelnen PG- bzw. PJ Anastomosentechniken in Bezug auf die postoperative Morbidität sind die beiden Übergruppen nur bedingt vergleichbar [19].

In einigen Metaanalysen [19, 76, 77] erscheint die PG der PJ in Bezug auf die Fistelrate (8,3-13,1% versus 17,9-20,5%) überlegen. Keck et al. [20] hingegen beschrieb in der bisher größten randomisiert-kontrollierten Studie eine vergleichbare Grad B/C Fistelrate bei PG und PJ, sowie eine höhere Blutungsrate bei PG.

Ein Goldstandard für die Pankreasanastomose existiert demnach zum aktuellen Zeitpunkt nicht [74, 75, 78-80].

Beim Vergleich zwischen den pankreatikojejunalen Anastomosentechniken ermittelte Berger et al. [81] in einer randomisierten Studie mit 197 Patienten bei „duct-to-mucosa“ Anastomosen eine Grad B/C Fistelrate von 17,5% und bei Anastomosen mit der Berner/Heidelberger Technik eine signifikant niedrigere Rate von 7,0%.

An der Chirurgischen Klinik der LMU München wird seit Anfang 2014 auch die Berner/Heidelberger Technik für PJ angewendet. Unter 122 Pankreaskopfresektionen kam es bei 13,1% zu einer Grad B/C Fistel. Nach Einführung der Anastomosentechnik be-

schrieb die Fistelrate mit einem Anstieg von 3,8% im ersten Halbjahr auf 12,9% im zweiten und 21,2% im dritten sowie einem Abfall auf 12,5% im vierten Halbjahr den Verlauf einer Lernkurve.

Als wichtige Einflussfaktoren der POPF werden neben weichem Pankreasparenchym oder engem Gangdurchmesser auch Chirurgen mit niedriger Anzahl von Pankreaskopfresektionen diskutiert [12, 81-84].

In einer Studie mit 610 Patienten wurde der Einfluss des Chirurgenvolumens auf die Pankreasfistelrate nach PD untersucht [12]. Mit einem cut-off von 12 PD zwischen HV und LV Chirurg betrug die Fistelrate vom Typ B/C 11,5% bei HV Chirurgen und 15,8% bei LV Chirurgen. Dabei war der Anteil von Typ B Fisteln unter den LV Chirurgen signifikant höher.

Im Zuge der Umstellung auf eine neue Anastomosentechnik an der Chirurgischen Klinik der LMU München wurde eine zunehmende Anzahl von Anastomosen mit der Berner/Heidelberger Technik von Oberärzten durchgeführt. Dabei blieb die Fistelrate im analysierten Zeitraum mit insgesamt 13,1% vergleichbar mit der anderer HV Zentren [12, 81, 85], welche eine Grad B/C Fistelrate zwischen 12,2% und 13,9% angaben. Somit erfolgte die Umstellung auf eine neue Pankreasanastomosentechnik an der Chirurgischen Klinik der LMU München mit einer akzeptablen Fistelrate.

4.2.2 POPF bei distaler Pankreatektomie (DP)

In der Literatur wird eine Fistelrate Grad B/C nach DP mit etwa 20-28% angegeben [86-88]. Es gilt die Verschluss technik des blinden Pankreasstumpfes als wichtiger Einflussfaktor für das postoperative Outcome [89]. Allerdings konnte bisher noch keine Überlegenheit eines Verschlussverfahrens in Bezug auf postoperative Komplikationen bewiesen werden.

In einer Metaanalyse [22] und mehreren Reviews [21, 79, 90] zeigte sich zwischen Handnaht und Klammernaht des Pankreasstumpfes eine vergleichbare Morbidität (incl. Grad B/C Fistelrate) und Mortalität. Eine zusätzliche Verstärkung des Pankreasstumpfes mit bio-absorbierbarem Material bzw. Ligamentum teres hepatis (LTH) wurde in Metaanalysen [23, 25] und randomisiert kontrollierten Studien [91, 92] untersucht. Dabei konnte unter Verwendung von Trachosil® gegenüber alleiniger Hand- und Staplernaht kein Vorteil bewiesen werden [23-25, 93, 94].

Durch den Verschluss des Pankreasstumpfes mittels gestielten autologen Lappen (LTH Patch) ließ sich hingegen eine signifikant niedrigere Fistelrate erzielen [25].

An der Chirurgischen Klinik der LMU München zeigte sich eine Grad B/C Fistelrate von 30,2%. Dabei wurde der Pankreasstumpf zu 69,8% per Handnaht, zu 30,2% per Staplernaht und zusätzlich in 41,3% mit einem LTH Patch verschlossen.

Trotz der Verstärkung des Pankreasstumpfes bei fast jeder zweiten DP bleibt die Fistelrate mit 30,2% relativ hoch.

Hassenpflug et al. [88] analysierte die Fistelrate in einem Kollektiv von 152 distalen Pankreatektomien. Dabei erfolgte nach Stapler- oder Handnaht in 50% der Fälle ein Stumpfverschluss mittels LTH Patch. Die Grad B/C Fistelrate war mit 27,6% ähnlich der Fistelrate an der Chirurgischen Klinik der Universität München.

Auch wenn der Pankreasstumpfverschluss mittels gestielten Lappen in Bezug auf die postoperative Fistelrate vielversprechend erscheint, sind für die Ermittlung eines potenziellen Goldstandards noch weitere randomisierte, kontrollierte Studien notwendig. Bis dahin kann die Wahl des Verschlussverfahrens nach DP von der Präferenz und Erfahrung des Chirurgen sowie von den anatomischen Gegebenheiten abhängig gemacht werden [21, 79].

4.3 Postoperative Gesamtmorbidität

Unter den viszeralchirurgischen Eingriffen ist die postoperative Komplikationsrate bei Pankreasresektionen vergleichsweise hoch und wird mit etwa 40-70% Gesamtmorbidität und etwa 15-30% schweren Komplikationen angegeben [11-13]. Die Revisionsrate nach Pankreasresektion beträgt in der Literatur etwa 8-16% [19, 87, 95]. Da leichte Komplikationen (Grad I-II nach Clavien und Dindo) in der Regel wenig klinisch relevant sind, beziehen sich die folgenden Werte auf schwere Komplikationen (Grad III-V).

An der Chirurgischen Klinik der LMU München traten bei 32,3% der Resektionen schwere Komplikationen auf und eine Revision wurde bei 11,6% durchgeführt.

Im Verlauf war ein Anstieg der Komplikationen von 24,1% im ersten Halbjahr auf 31,3% im zweiten und 38,2% im dritten sowie eine Stabilisierung auf 34,2% im vierten Halbjahr erkennbar. Auch die Anzahl der Relaparotomien nach Resektionen stieg von 9,3% im ersten Halbjahr 2014 auf 13,5% im letzten Halbjahr 2015.

Als mögliche Einflussfaktoren der postoperativen Morbidität wird neben der präoperativ bestehenden Morbidität von Patienten auch das Ausmaß der Resektion und die Erfahrung des Chirurgen diskutiert [12, 13, 70, 84, 96].

Bei erweiterten Resektionen wird eine höhere postoperative Morbidität und Relaparotomie rate als bei Standard Resektionen beschrieben [13, 95, 96]. Hartwig et al. [95] stellte bei erweiterten Resektionen im Vergleich zu Standard Resektionen eine signifi kant höhere chirurgisch bedingte Komplikationsrate (42,7% vs. 34,2%) und Relaparotomie rate (15,7% vs. 7,6%) fest.

Somit könnte die steigende Komplikations- und Relaparotomie rate an der Chirurgischen Klinik der LMU München durch den zunehmenden Anteil von erweiterten Resektionen bedingt sein.

Limitationen der Analyse sind die ungleiche Verteilung der verschiedenen Resektions verfahren und Pankreaspathologien auf die vier Halbjahre, sowie die fehlende Untersu chung von präoperativer Morbidität und patientenspezifischer Risikofaktoren (wie z.B. weiches Pankreasgewebe, enger Pankreasgang für die Entwicklung einer Pankreasfistel). Ohne die Untersuchung dieser Confounder können die Ursachen für Schwankungen der postoperativen Morbidität im Verlauf nicht abschließend geklärt werden.

In diesem Zusammenhang wäre in Zukunft die Anwendung eines Pankreasfistel-Risikoscores zur Beurteilung des Behandlungserfolges möglich. Durch die Korrelation der Fistelrate mit dem Risikoscore kann eine Risikostratifikation sowie eine bessere Vergleichbarkeit von Daten erzielt werden [78].

4.4 Vergleich von postoperativer Morbidität und Mortalität zwischen Standard- und erweiterter Resektion

Das dukta le Pankreaskarzinom hat bis heute eine infauste Prognose. Dabei ist die Resek tion die einzige Therapie mit der Aussicht auf Heilung und verhilft zu einer besseren Prognose als Radiochemotherapie [7] und palliativer Chirurgie [6]. Allerdings liegt zum Diagnosezeitpunkt bei ca. 25% ein lokaler Tumorprogress mit Infiltration von angren zenden Gefäßen oder Organen vor [27]. Bei der Resektion ist die Tumorfreiheit des zir kumferenziellen Resektionsrandes von ≥ 1 Millimeter (R0) ein entscheidender Prognose faktor für das Überleben [8]. Um bei diesen fortgeschrittenen Tumoren eine R0 Resekti on zu erreichen, ist eine erweiterte Resektion mit Gefäß- bzw. Organresektion notwen dig. Nachdem sich die postoperativen Ergebnisse nach Pankreasresektion stetig verbes sert haben, werden zunehmend auch fortgeschrittene Tumore mit radikaleren Verfah ren reseziert [13, 96, 97].

An der Chirurgischen Klinik der LMU München zeigt sich auch ein Anstieg der erweiterten Resektionen im analysierten Zeitraum. So stieg der Anteil von erweiterten Pankreasresektionen von 28,0% im ersten Halbjahr 2014 auf 37,3% im zweiten Halbjahr 2015.

In einem Kollektiv von 1828 Pankreasresektionen gibt Hartwig et al. [95] einen Anteil von 33,4% erweiterten Resektionen an. De Reuver et al. [97] beschreibt in einem Kollektiv von 177 Patienten sogar einen Anteil von 63% erweiterten Resektionen an allen PD.

Im Zuge dieses Anstieges von radikaleren Verfahren bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen ist die Indikationsstellung, die Vertretbarkeit in Bezug auf postoperative Morbidität und Mortalität sowie der Nutzen für das Langzeitüberleben Thema kontroverser Diskussionen [13, 27, 28, 98].

Zur besseren Vergleichbarkeit und Quantifizierung des Outcomes wurden erweiterte Resektionen durch die ISGPS eingeteilt und definiert [6]. Darüber hinaus wurden in aktuellen Studien die erweiterten Resektionen mit venöser Resektion (V. portae, V. mesenterica superior), arterieller Resektion (A. mesenterica superior, A. hepatica, Truncus coeliacus) und Resektion von umliegenden Organen (u. a. Magen, Colon, Dünndarm, Nebenniere, Niere, Leber) getrennt voneinander betrachtet, da sich diese Verfahren zum Teil wesentlich in der postoperativen Morbidität und Mortalität unterscheiden [13, 14, 27, 28].

Zur Evaluation des Outcomes von erweiterten Resektionen mit VP bzw. VMS Resektion führte sind bereits zahlreiche Studien durchgeführt worden. Dabei war die Morbidität und Mortalität von Pankreatektomien mit und ohne venöse Resektion in klinischen Studien [97, 99-102] und Metaanalysen [29, 30, 103] vergleichbar. In der Metaanalyse von Zhou et al. [30] wurden 2247 Pankreatektomien untersucht, davon 661 mit und 1586 ohne Venenresektion. Im Median betrug die gesamte Morbidität 41,9% und 44,0%, die Revisionsrate 9,1% und 10,0% sowie die Mortalität 3,3% und 3,7% in den beiden Gruppen. Es besteht ein Konsensus der ISGPS für die Resektabilität von Tumoren mit venöser Infiltration an HV Zentren und bei gegebener Rekonstruierbarkeit [27].

Im Gegensatz dazu war bei arterieller Resektion (AR) die postoperative Morbidität und Mortalität stark erhöht [27, 28]. In der Metaanalyse von Mollberg et al. [28] wurde bei 201 Patienten mit AR im Median eine Gesamtmorbidität von 53,6% und bei 291 Patienten mit AR im Median eine Mortalität von 11,8% festgestellt. Aus diesem Grund ist die Resektion von Pankreastumoren mit Infiltration von A. mesenterica superior oder

Truncus coeliacus eine Einzelfallentscheidung und sollte nicht routinemäßig erfolgen [14].

Die erweiterte Resektion von Tumoren mit kontinuierlicher Infiltration von umliegenden Organen wurde bisher nur in wenigen Studien gesondert von Gefäßresektionen untersucht. Bhayani et al. [13] beschrieb in einer Analyse von 9927 PD, darunter 273 PD mit zusätzlicher Organresektion, eine erhöhte Morbidität (65,2% versus 39,8%, nicht signifikant) und eine erhöhte Mortalität (8,8% versus 2,9%, signifikant) bei erweiterten PD im Vergleich zu Standard PD.

An der Chirurgischen Klinik der LMU München setzte sich das Kollektiv der erweiterten Resektionen aus PD, DP und TP zusammen, bei welchen in ca. zwei Drittel der Fälle Venenresektionen, in ca. einem Drittel Organresektionen und in einem Fall eine AMS Resektion erfolgte. Zwischen Standard- und erweiterten Resektionen zeigte sich in der Komplikationsrate Grad III-V (34,6% vs. 30,4%), in der Typ B/C POPF-Rate (19,1% vs. 13,0%), in der Relaparotomie rate (10,3% vs. 13,0%) sowie in der Krankenhausmortalitätsrate (1,5% vs. 4,3%) kein signifikanter Unterschied.

Auch ging der Anstieg von erweiterten Resektionen nicht mit einer erhöhten Mortalität unter allen Resektionen einher. So betrug die Krankenhausmortalität unter allen PD, DP und TP 3,2% im Jahr 2014 und 1,8% im Jahr 2015.

Hartwig et al. analysierte in einem Kollektiv von 611 erweiterten Resektionen die Morbidität und Mortalität [95]. Bei der Gegenüberstellung dieser Daten mit dem Kollektiv erweiterter Resektionen der Chirurgischen Klinik der LMU München waren die Anteile von PD (46,8% versus 50,7%) vergleichbar sowie der Anteil von DP (20,0% vs. 33,3%) höher und TP (33,2% versus 15,9%) niedriger als im Kollektiv von Hartwig et al.. Im Vergleich der postoperativen Morbidität und Mortalität ergab sich im Kollektiv von Hartwig et al. eine vergleichbare Relaparotomie rate (15,7% vs. 13,0%) und eine höhere Krankenhausmortalität (7,5% versus 4,3%). Letztere könnte allerdings dem doppelt so großen Anteil von TP und dem hohen Anteil arterieller Resektionen geschuldet sein.

Mit der vergleichbaren postoperativen Morbidität und Revisionsrate zwischen Standard- und erweiterter Resektion, sowie mit einer Mortalitätsrate von unter 5% ist die erweiterte Resektion an der Chirurgischen Klinik der LMU München ein gut etabliertes Verfahren.

5 Zusammenfassung

Bei der Behandlung von Pankreastumoren und der chronischen Pankreatitis hat die chirurgische Therapie einen zentralen Stellenwert. Pankreaseingriffe sind technisch sehr anspruchsvoll und gehen bis heute mit einer hohen postoperativen Morbidität einher. Die perioperative Mortalität ist hingegen an spezialisierten Zentren mit einer großen Anzahl von Pankreasoperationen gering.

Am Pankreaszentrum der Chirurgischen Klinik der LMU fand Anfang 2014 mit dem neuen Chefarzt und leitenden Oberarzt ein Wechsel im Operationsteam statt. Zudem wurde die Technik der Pankreatikojejunostomie von der modifizierten Blumgart Methode auf die zweireihig genähte Bern/Heidelberg Technik abgeändert und vom Chefarzt bzw. leitenden Oberarzt an weitere Oberärzte vermittelt. In der durchgeführten Studie wurden 292 Pankreaseingriffe von Januar 2014 bis Dezember 2015 unter besonderer Beachtung von erweiterten Resektionen und der neuen pankreatikojejunalen Anastomosentechnik in Hinblick auf die postoperative Morbidität und Mortalität im Verlauf analysiert.

Die Auswertung ergab, dass die Chirurgische Klinik der LMU München mit einer Anzahl von über 100 Pankreasresektionen pro Jahr, einer Krankenhausmortalität von 2,4%, der Ausführung von Pankreasresektionen durch high-volume Chirurgen (bei einem cut-off von 4 Pankreasresektionen pro Chirurg und Jahr) sowie mit der Verfügbarkeit der Interventionellen Radiologie wichtige Kriterien eines spezialisierten high-volume Zentrums erfüllt. Im beobachteten Zeitraum stieg die Anzahl von Pankreaseingriffen kontinuierlich an und eine zunehmende Anzahl von Resektionen wurde neben dem Chefarzt und leitenden Oberarzt von anderen Oberärzten durchgeführt. Mit der Umstellung auf die neue Pankreasanastomosentechnik war ein passagerer Anstieg der Pankreasfisteln und ein Rückgang der selben im Verlauf erkennbar. Dabei blieb die Fistelrate über den analysierten Zeitraum gesehen vergleichbar mit anderen high-volume Zentren. Die Fistelrate nach distaler Pankreasresektion war im Verlauf konstant und spiegelt das weiterhin ungelöste Problem des suffizienten Pankreasstumpfverschlusses wieder. Trotz Anstieg der erweiterten Resektionen nach ISGPS Definition blieb die Mortalitätsrate konstant niedrig. Die Zunahme von postoperativen Komplikationen im Verlauf könnte allerdings durch die steigende Anzahl von erweiterten Resektionen bedingt sein. Im Vergleich der Standard- und erweiterten Resektionen konnte kein signifikanter Unterschied in der Morbidität und Mortalität festgestellt werden. Insgesamt war die Morbidität und Mortalität nach erweiterten Resektionen vergleichbar mit den Ergebnissen an-

derer high-volume Zentren. Somit kann die erweiterte Resektion an der Chirurgischen Klinik der LMU München als ein gut etabliertes Verfahren angesehen werden.

Von zentraler Bedeutung für ein gutes Outcome in der Pankreaschirurgie sind erfahrene Chirurgen sowie hoch effiziente klinische Prozesse und Strukturen zum frühzeitigen Erkennen und adäquaten Behandeln von schweren Komplikationen [14, 63]. Mit der Zentralisation von Pankreaseingriffen an spezialisierten high-volume Zentren ist eine Senkung der Mortalitätsrate möglich [56]. An low-volume Zentren spielt das optimale Management von schweren Komplikationen eine entscheidende Rolle für die Verbesserung des Outcomes [64, 71].

6 Quellenverzeichnis

1. Reissfelder, C., et al., [*Pancreatic carcinoma*]. *Chirurg*, 2007. **78**(11): p. 1059-71; quiz 1072.
2. Kleespies, A., et al., *Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection*. *British Journal of Surgery*, 2009. **96**(7): p. 741-750.
3. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy: how we do it*. *Indian J Surg*, 2007. **69**(6): p. 224-9.
4. Werner, J. and M. Büchler, *Pankreaskarzinom und periampulläre Karzinome*. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*, 2010: p. 563-586.
5. National-Cancer-Institute, *SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer*. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: p. web site available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
6. Hartwig, W., et al., *Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS)*. *Surgery*, 2014. **156**(1): p. 1-14.
7. Imamura, M., et al., *A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer*. *Surgery*, 2004. **136**(5): p. 1003-1011.
8. Hartwig, W., et al., *Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome*. *Ann Surg*, 2011. **254**(2): p. 311-9.
9. Yadav, D. and A.B. Lowenfels, *The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer*. *Gastroenterology*, 2013. **144**(6): p. 1252-1261.
10. Pujahari, A.K., *Chronic Pancreatitis: A Review*. *Indian J Surg*, 2015. **77**(Suppl 3): p. 1348-58.
11. Pugalenti, A., et al., *Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma*. *J Surg Oncol*, 2016. **113**(2): p. 188-93.
12. Pecorelli, N., et al., *Effect of surgeon volume on outcome following pancreaticoduodenectomy in a high-volume hospital*. *J Gastrointest Surg*, 2012. **16**(3): p. 518-23.
13. Bhayani, N.H., et al., *Multivisceral and extended resections during pancreatoduodenectomy increase morbidity and mortality*. *Surgery*, 2014. **155**(3): p. 567-74.
14. Hartwig, W., et al., *Improvement of surgical results for pancreatic cancer*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(11): p. e476-85.
15. Gluth, A., et al., *Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms—ein Update*. *Trilium Krebsmedizin* 2014 Band 23 Heft 3: p. 116-121
16. Kamarajah, S.K., et al., *Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis*. *Annals of Surgical Oncology*, 2017. **24**(7): p. 2023-2030.
17. Wittekind, C., *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2010: John Wiley & Sons.

18. Scara, S., P. Bottoni, and R. Scatena, *CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects*. Adv Exp Med Biol, 2015. **867**: p. 247-60.
19. Crippa, S., et al., *Pancreaticojejunostomy is comparable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials*. Langenbecks Arch Surg, 2016.
20. Keck, T., et al., *Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial*. Ann Surg, 2016. **263**(3): p. 440-9.
21. Probst, P., et al., *Stapler versus scalpel resection followed by hand-sewn closure of the pancreatic remnant for distal pancreatectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **11**: p. Cd008688.
22. Zhang, H., et al., *Systematic review and meta-analysis comparing three techniques for pancreatic remnant closure following distal pancreatectomy*. Br J Surg, 2015. **102**(1): p. 4-15.
23. Huttner, F.J., et al., *Effectiveness of Tachosil((R)) in the prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis*. Langenbecks Arch Surg, 2016. **401**(2): p. 151-9.
24. Park, J.S., et al., *Use of TachoSil((R)) patches to prevent pancreatic leaks after distal pancreatectomy: a prospective, multicenter, randomized controlled study*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2016. **23**(2): p. 110-7.
25. Weniger, M., et al., *Autologous but not Fibrin Sealant Patches for Stump Coverage Reduce Clinically Relevant Pancreatic Fistula in Distal Pancreatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis*. World Journal of Surgery, 2016. **40**(11): p. 2771-2781.
26. Hartwig, W., et al., *Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation*. Ann Surg, 2015. **261**(3): p. 537-46.
27. Bockhorn, M., et al., *Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*. Surgery, 2014. **155**(6): p. 977-88.
28. Mollberg, N., et al., *Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis*. Ann Surg, 2011. **254**(6): p. 882-93.
29. Yu, X.Z., et al., *Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(4): p. 371-8.
30. Zhou, Y., et al., *Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis*. World J Surg, 2012. **36**(4): p. 884-91.
31. Werner, J., et al., *Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options*. Nat Rev Clin Oncol, 2013. **10**(6): p. 323-33.
32. Hartwig, W. and J. Werner, *Resektion zystischer Pankreastumoren*. Der Gastroenterologe, 2014. **9**(1): p. 31-37.
33. Fischer, L., A. Mehrabi, and M. Büchler, *Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und Pankreas*. Der Chirurg, 2011. **82**(7): p. 583-590.

34. Nentwich, M., A. König, and J. Izbicki, *Pankreaskarzinome und periampulläre Karzinome*. Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date, 2014. **8**(05): p. 319-337.
35. Hoffmeister, A., et al., [*S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)*]. Z Gastroenterol, 2012. **50**(11): p. 1176-224.
36. Andersen, D.K. and C.F. Frey, *The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis*. Ann Surg, 2010. **251**(1): p. 18-32.
37. Buchler, M.W. and A.L. Warshaw, *Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis*. Gastroenterology, 2008. **134**(5): p. 1605-7.
38. Duggan, S.N., et al., *Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(7): p. 2304-13.
39. Strobel, O., M.W. Buchler, and J. Werner, [*Duodenum-preserving pancreatic head resection: technique according to Beger, technique according to Frey and Berne modifications*]. Chirurg, 2009. **80**(1): p. 22-7.
40. Mossner, J. and V. Keim, [*Therapy of chronic pancreatitis*]. Internist (Berl), 2003. **44**(12): p. 1515-23.
41. Cahen, D.L., et al., *Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis*. N Engl J Med, 2007. **356**(7): p. 676-84.
42. Beger, H.G., et al., [*Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis*]. Chirurg, 1980. **51**(5): p. 303-7.
43. Koninger, J., et al., *Duodenum-preserving pancreatic head resection--a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764)*. Surgery, 2008. **143**(4): p. 490-8.
44. Gloor, B., et al., *A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis*. Dig Surg, 2001. **18**(1): p. 21-5.
45. Partington, P.F. and R.E. Rochelle, *Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct*. Ann Surg, 1960. **152**: p. 1037-43.
46. Frey, C.F. and K. Amikura, *Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis*. Ann Surg, 1994. **220**(4): p. 492-504; discussion 504-7.
47. Diener, M.K., et al., *ChroPac-trial: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis. Trial protocol of a randomised controlled multicentre trial*. Trials, 2010. **11**: p. 47.
48. Bassi, C., et al., *The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After*. Surgery, 2017. **161**(3): p. 584-591.
49. Wente, M.N., et al., *Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*. Surgery, 2007. **142**(5): p. 761-8.
50. Wente, M.N., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition*. Surgery, 2007. **142**(1): p. 20-5.

51. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
52. Bassi, C., et al., *Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition*. *Surgery*, 2005. **138**(1): p. 8-13.
53. Vallance, A.E., et al., *Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review*. *HPB (Oxford)*, 2015. **17**(11): p. 1040-8.
54. Hackert, T. and M.W. Buchler, *[Management of postoperative pancreatic fistula]*. *Chirurg*, 2015. **86**(6): p. 519-24.
55. Hackert, T., et al., *Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C*. *Surgery*, 2016. **159**(3): p. 872-7.
56. Gooiker, G.A., et al., *Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival*. *Br J Surg*, 2014. **101**(8): p. 1000-5.
57. Yoshioka, R., et al., *Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy*. *British Journal of Surgery*, 2014. **101**(5): p. 523-529.
58. de Wilde, R.F., et al., *Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality*. *British Journal of Surgery*, 2012. **99**(3): p. 404-410.
59. Lemmens, V.E., et al., *Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization*. *Br J Surg*, 2011. **98**(10): p. 1455-62.
60. Tol, J.A.M.G., et al., *Centralization of Highly Complex Low-Volume Procedures in Upper Gastrointestinal Surgery. A Summary of Systematic Reviews and Meta-Analyses*. *Digestive Surgery*, 2012. **29**(5): p. 374-383.
61. Eppsteiner, R.W., et al., *Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection*. *Ann Surg*, 2009. **249**(4): p. 635-40.
62. Nathan, H., et al., *The Volume-Outcomes Effect in Hepato-Pancreato-Biliary Surgery: Hospital Versus Surgeon Contributions and Specificity of the Relationship*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. **208**(4): p. 528-538.
63. Joseph, B., et al., *Relationship between hospital volume, system clinical resources, and mortality in pancreatic resection*. *J Am Coll Surg*, 2009. **208**(4): p. 520-7.
64. Ghaferi, A.A., J.D. Birkmeyer, and J.B. Dimick, *Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery*. *Med Care*, 2011. **49**(12): p. 1076-81.
65. Sanjay, P., M. Kellner, and I.S. Tait, *The role of interventional radiology in the management of surgical complications after pancreatoduodenectomy*. *HPB (Oxford)*, 2012. **14**(12): p. 812-7.
66. Mauri, G., et al., *Role of interventional radiology in the management of complications after pancreatic surgery: a pictorial review*. *Insights Imaging*, 2015. **6**(2): p. 231-9.
67. Nienhuijs, S.W., et al., *Nationwide improvement of only short-term survival after resection for pancreatic cancer in the Netherlands*. *Pancreas*, 2012. **41**(7): p. 1063-6.

68. Munding, J., et al., *[Update of the S3 guidelines for pancreatic cancer. What is new for pathologists?]*. *Pathologe*, 2014. **35**(5): p. 509-18; quiz 518-20.
69. Hata, T., et al., *Effect of Hospital Volume on Surgical Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann Surg*, 2016. **263**(4): p. 664-72.
70. Mehta, H.B., et al., *Relative impact of surgeon and hospital volume on operative mortality and complications following pancreatic resection in Medicare patients*. *J Surg Res*, 2016. **204**(2): p. 326-34.
71. Amini, N., et al., *Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015. **19**(9): p. 1581-1592.
72. Sohn, T.A., et al., *Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications*. *J Gastrointest Surg*, 2003. **7**(2): p. 209-19.
73. Baker, T.A., et al., *Role of interventional radiology in the management of complications after pancreaticoduodenectomy*. *Am J Surg*, 2008. **195**(3): p. 386-90; discussion 390.
74. Conzo, G., et al., *Pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. Evaluation of different surgical approaches in the management of pancreatic stump. Literature review*. *Int J Surg*, 2015. **21 Suppl 1**: p. S4-9.
75. Testini, M., et al., *Surgical management of the pancreatic stump following pancreato-duodenectomy*. *J Visc Surg*, 2016.
76. Ma, S., et al., *Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy*. *Journal of Surgical Research*, 2014. **192**(1): p. 68-75.
77. Xiong, J.J., et al., *Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy*. *Br J Surg*, 2014. **101**(10): p. 1196-208.
78. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*. *Surgery*, 2017. **161**(5): p. 1221-1234.
79. Schoellhammer, H.F., Y. Fong, and S. Gagandeep, *Techniques for prevention of pancreatic leak after pancreatectomy*. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014. **3**(5): p. 276-87.
80. Gomez, T., et al., *Reconstruction after pancreatoduodenectomy: Pancreatojejunostomy vs pancreatogastrostomy*. *World J Gastrointest Oncol*, 2014. **6**(9): p. 369-76.
81. Berger, A.C., et al., *Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial*. *J Am Coll Surg*, 2009. **208**(5): p. 738-47; discussion 747-9.
82. Relles, D.M., et al., *Does resident experience affect outcomes in complex abdominal surgery? Pancreaticoduodenectomy as an example*. *J Gastrointest Surg*, 2014. **18**(2): p. 279-85; discussion 285.
83. Schmidt, C.M., et al., *Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience*. *Arch Surg*, 2010. **145**(7): p. 634-40.

84. Fisher, W.E., et al., *Assessment of the learning curve for pancreaticoduodenectomy*. Am J Surg, 2012. **203**(6): p. 684-90.
85. Topal, B., et al., *Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(7): p. 655-62.
86. Diener, M.K., et al., *Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial*. Lancet, 2011. **377**(9776): p. 1514-22.
87. Cheng, Y., et al., *Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **2**: p. Cd009621, 1-50.
88. Hassenpflug, M., et al., *Teres Ligament Patch Reduces Relevant Morbidity After Distal Pancreatectomy (the DISCOVER Randomized Controlled Trial)*. Ann Surg, 2016. **264**(5): p. 723-730.
89. McMillan, M.T. and C.M. Vollmer, Jr., *Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy*. Langenbecks Arch Surg, 2014. **399**(7): p. 811-24.
90. Cecka, F., et al., *Surgical technique in distal pancreatectomy: a systematic review of randomized trials*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 482906.
91. Hamilton, N.A., et al., *Mesh reinforcement of pancreatic transection decreases incidence of pancreatic occlusion failure for left pancreatectomy: a single-blinded, randomized controlled trial*. Ann Surg, 2012. **255**(6): p. 1037-42.
92. Carter, T.I., et al., *A dual-institution randomized controlled trial of remnant closure after distal pancreatectomy: does the addition of a falciform patch and fibrin glue improve outcomes?* J Gastrointest Surg, 2013. **17**(1): p. 102-9.
93. Sa Cunha, A., et al., *Stump closure reinforcement with absorbable fibrin collagen sealant sponge (TachoSil) does not prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy: the FIABLE multicenter controlled randomized study*. Am J Surg, 2015. **210**(4): p. 739-48.
94. Montorsi, M., et al., *Efficacy of an absorbable fibrin sealant patch (TachoSil) after distal pancreatectomy: a multicenter, randomized, controlled trial*. Ann Surg, 2012. **256**(5): p. 853-9; discussion 859-60.
95. Hartwig, W., et al., *Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer*. British Journal of Surgery, 2016: p. 1683-1694.
96. Hartwig, W., et al., *Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome*. Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 81-7.
97. De Reuver, P.R., et al., *Extended pancreatoduodenectomy as defined by the International Study Group for Pancreatic Surgery is associated with worse survival but not with increased morbidity*. Surgery. **158**(1): p. 183-190.
98. Barreto, S.G. and J.A. Windsor, *Justifying vein resection with pancreatoduodenectomy*. Lancet Oncol, 2016. **17**(3): p. e118-24.
99. Yekebas, E.F., et al., *En Bloc Vascular Resection for Locally Advanced Pancreatic Malignancies Infiltrating Major Blood Vessels: Perioperative Outcome and Long-term Survival in 136 Patients*. Annals of Surgery, 2008. **247**(2): p. 300-309.

100. Roch, A.M., et al., *Extended distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma with splenic vein thrombosis and/or adjacent organ invasion*. Am J Surg, 2015. **209**(3): p. 564-9.
101. Ravikumar, R., et al., *Portal Vein Resection in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A United Kingdom Multicenter Study*. Journal of the American College of Surgeons, 2014. **218**(3): p. 401-411.
102. Kulemann, B., et al., *Perioperative and long-term outcome after standard pancreaticoduodenectomy, additional portal vein and multivisceral resection for pancreatic head cancer*. J Gastrointest Surg, 2015. **19**(3): p. 438-44.
103. Chua, T.C. and A. Saxena, *Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review*. J Gastrointest Surg, 2010. **14**(9): p. 1442-52.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die mich in der Zeit meiner Forschungsarbeit unterstützten.

Besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Werner Hartwig für die Themenstellung, wissenschaftliche Anleitung und die engmaschige Betreuung.

Gleichwohl gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer Herrn Dr. med. Alexander Gluth, der mir jederzeit bei Fragen unterstützend zur Seite stand und mit seinen konstruktiven Vorschlägen bei Datenanalyse, Auswertung und Verfassen der Arbeit eine große Hilfe war.

Bedanken möchte ich mich auch beim Archiv für die unkomplizierte und stets angenehme Zusammenarbeit.

Zuletzt gilt mein Dank auch meiner Familie und meinen Freunden, die mir in der Zeit meiner Forschungsarbeit zur Seite standen.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Gruber, Caspar

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel
Die Etablierung einer neuen Pankreasschule an einem bestehenden Pankreaszentrum

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 einzeln 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.

Kiel, den 31.01.2019

Ort, Datum

Caspar Gruber

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand