

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jens Werner

*Die Therapie der postoperativen Lymphfistel
nach Pankreaslinksresektionen*

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

vorgelegt von

Elisabeth Carolin Bidlingmaier

aus

Stuttgart

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Werner Hartwig

Mitberichterstatter: PD Dr. Michael Haas

Mitbetreuung durch den Dr. med. Maximilian Weniger
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Jan G. D'Haese

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2023

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	8
1.1 Pankreaskarzinom.....	8
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	8
1.1.2 Verlauf und Metastasierung.....	9
1.1.3 Therapie.....	10
1.2 Pankreaseingriffe am Beispiel der Pankreaslinksresektion.....	12
1.2.1 Indikation und chirurgisches Vorgehen.....	12
1.2.2 Komplikationen.....	12
1.3 Postoperative Lymphfisteln nach Pankreaseingriffen.....	13
1.3.1 Definition.....	13
1.3.2 Ätiologie und Epidemiologie.....	14
1.3.3 Die Anatomie des Lymphsystems.....	15
1.3.4 Risikofaktoren.....	15
1.3.5 Grade der Lymphfistel.....	16
1.3.6 Therapieansätze.....	17
1.3.7 Komplikationen.....	18
1.4 Fragestellung.....	18
2 Material und Methoden.....	19
2.1 Patientenkollektiv.....	19
2.2 Statistische Auswertung.....	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Patienten.....	24
3.2 Inzidenz der postoperativen Lymphfistel.....	24
3.3 Grade der Lymphfistel.....	26
3.4 Therapie.....	27
3.5 Vergleich Persistierende vs. Ausgeheilte postoperative Lymphfistel.....	30
3.5.1 Patientencharakteristika.....	30
3.5.2 Intraoperative Parameter und postoperativer Aufenthalt.....	31
3.5.3 Postoperative Histologie.....	32
3.5.4 Grade der Lymphfistel.....	32
3.5.5 Therapie und Details zur Drainage.....	33
4 Diskussion.....	35
5 Zusammenfassung.....	42
6 Literaturverzeichnis.....	44
7 Danksagung.....	49

8	Eidesstattliche Versicherung.....	50
9	Lebenslauf	51

Abkürzungsverzeichnis

BMI	body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
et. al	Et alii/et alie
IL-6	Interleukin-6
ISGPS	International Study Group on Pancreatic Surgery
IPMN	Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
IQR	Interquartilsabstand
MCT-Diät	Medium-chain-triglyceride Diät
PANINs	Pancreatic intraepithelial Neoplasias
pNET	Pankreatischer Neuroendokriner Tumor
STH	Somatotropes Hormon
TPE	Totale parenterale Ernährung
TSH	Tyrosin stimulierendes Hormon
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
vs.	Versus

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Lymphfistel vs. Keine Lymphfistel.....	30
Tabelle 2 Ausgeheilte vs. Persistierende Lymphfistel	35

1 Einleitung

1.1 Pankreaskarzinom

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom ist in mehr als 95% der Fälle ein Adenokarzinom vom duktalem Typ und entwickelt sich aus dem exokrinen Teil des Pankreas [1]. Die Entstehung dieser Karzinome basiert auf einer Adenom-Karzinom-Sequenz mit verschiedenen Vorläuferläsionen [2]. Onkogene sind mutierte Protoonkogene, welche ein Tumorstadium begünstigen [3]. Tumorsuppressorgene kontrollieren den Zellzyklus und leiten bei DNA-Schäden die Apoptose ein [3]. Wird nun das Onkogen k-ras aktiviert sowie verschiedene Tumorsuppressorgene inaktiviert (hauptsächlich p53), so können wichtige Reparaturmechanismen nicht mehr adäquat funktionieren und es kommt langfristig zu einer Karzinomentstehung [2]. Die Karzinomvorläuferläsionen werden nach der PanIN-Klassifikation eingeteilt [2]. Hierbei unterscheidet man verschiedene Progressionsgrade einer Neoplasie: PanIN 1 stellen eine benigne Neoplasie dar [2], geringgradige oder mittelgradige Dysplasien entsprechen PanIN 2G bzw. PanIN 2M [2]. Bei einer PanIN 3 spricht man von einem nichtinvasiven Karzinom, welche der letzten Vorstufe vor einem Karzinom entspricht [2]. Weitere Tumorentitäten stellen benigne Tumore, wie Adenome dar [2]. Hierzu zählen unter anderem zystische und muzinöse Adenome [2], sowie das intraduktales papilläres muzinöses Adenom (IPMN) [2]. Die zystischen Adenome sowie das IPMN im Nebengang haben ein niedriges Entartungsrisiko, das IPMN im Hauptgang sowie das muzinöse Adenom hingegen ein hohes Risiko [4].

Das Pankreaskarzinom wird hinsichtlich der anatomischen Lage in einen bösartigen Tumor des Pankreaskopfes (65%), des Pankreaskörpers (15%) und des Pankreasschwanzes (10%) unterteilt [2].

Etwa 17.100 Menschen erhielten in Deutschland im Jahr 2014 die Diagnose Pankreaskarzinom, fast genauso viele verstarben daran [5]. Die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland liegt bei nur 9% [5]. Das Pankreaskarzinom hat damit die schlechteste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen und ist aktuell zudem die vierthäufigste Malignom-bedingte Todesursache in Deutschland [5], eine zunehmende Bedeutung bis 2030 wird antizipiert [6, 7]. Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich bei beiden Geschlechtern nur unwesentlich –

Frauen erkranken durchschnittlich im Alter von 75 Jahren und Männer im Alter von 71 Jahren [5]. Ein Unterschied bezüglich der Erkrankungshäufigkeit zwischen Männern und Frauen besteht nicht, bei der Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen in Deutschland nimmt das Pankreaskarzinom jedoch bei Frauen die siebte und bei Männern die neunte Stelle ein [1]. Als Grund für die niedrige Überlebensrate wird die späte Diagnosestellung und damit verbundene geringe kurative Resektionsmöglichkeit angenommen [1]. Zudem spielt die frühe und aggressive Metastasierung eine Rolle [1].

In der Entstehung eines Pankreaskarzinoms gilt Tabakkonsum als gesicherter Risikofaktor [5, 8]; Passivrauchen [5, 8] hat ebenso einen hohen Stellenwert. Weitere Risikofaktoren sind ein Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas [5, 8]. Hohes Lebensalter gilt zudem als prädisponierender Faktor für ein Pankreaskarzinom [2]. Mit 80 Jahren ist das Erkrankungsrisiko etwa 40-fach höher als mit 40 Jahren [2]. Bei Patienten, die unter einer hereditären Pankreatitis leiden, besteht ein vielfach höheres Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln [2]. Im Vergleich dazu haben Patienten mit chronischer Pankreatitis durch Alkoholabusus lediglich ein Risiko von 4% ein Pankreaskarzinom zu entwickeln [2]. Hereditäre Tumorsyndrome, wie das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom [2], das familiäre Pankreaskarzinom [2], Peutz-Jegher-Syndrom [2], Li-Fraumeni-Syndrom [2], Fanconi-Anämie [2] und Hippel-Lindau-Syndrom weisen eine gesteigerte Inzidenz des Pankreaskarzinoms auf [2].

1.1.2 Verlauf und Metastasierung

Bei Diagnosestellung haben bereits etwa 60% der Patienten mit duktalem Pankreaskarzinom Fernmetastasen [9]. Für diese Patienten kommt nur noch eine palliative Chemotherapie in Frage [9]. Bei 20% der Patienten liegt ein lokal begrenzter Tumor vor, welcher mittels chirurgischer Therapie primär kurativ behandelt werden kann [10]. Weitere 10-20% erhalten die Diagnose eines lokal fortgeschrittenen Tumors, welcher primär nicht resektabel ist und zunächst mit einer Chemotherapie behandelt wird [10].

Das peripankreatische Fettgewebe ist häufig von einer Infiltration durch den Tumor betroffen [2]. Dazu gehört die Pfortader, die Vena mesenterica superior und die Mesenterialwurzel [2]. Liegt eine solche Infiltration vor, müssen die betroffenen Gefäße im Rahmen des operativen Eingriffs für eine R0-Resektion mit entfernt werden [10].

Sind der Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior infiltriert, wird dies häufig als Kontraindikation für einen Eingriff angesehen und der Patient daher palliativ behandelt [2]. Im Rahmen einer Appleby Operation besteht bei einer Infiltration des Truncus coeliacus dennoch die Möglichkeit eine chirurgische Therapie durchzuführen [11]. Es werden sodann eine Pankreaskorpus sowie -schwanzresektion inklusive Entfernung des Truncus coeliacus, eine Splenektomie, die Entfernung der linken Nebenniere, eine subtotale Gastrektomie sowie eine Übernähung des Pankreaskopfes und eine Pfortaderresektion durchgeführt [12]. Anschließend erfolgt eine Gastrojejunostomie nach Roux-Y sowie eine Duodenojejunostomie mit End-zu-End Anastomose der Pfortader [12]. Die Appleby Operation kann für den Patienten ein besseres Langzeitüberleben bedeuten, geht jedoch mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität einher [11]. Daher ist für eine Appleby Operation eine sehr gute Expertise des Operateurs notwendig [12]. Zudem sollte ein guter Allgemeinzustand des Patienten vorliegen [12]. Bei Infiltration der A. mesenterica superior ist eine chirurgische Therapie ebenso möglich, wenn eine Ummauerung bis maximal 180° der Gefäßzirkumferenz vorliegt [11].

Beim Pankreaskarzinom kommt es zudem früh zu einer perineuralen Infiltration im Bereich der Aorta und des Retroperitoneums [2]. Intraoperativ zeigen sich bei über 70% der Patienten eine lymphogene Metastasierung entlang der Arteria gastroduodenalis [2], Arteria hepatica communis [2], Arteria mesenterica superior [2], der Arteria lienalis [2] und des Truncus coeliacus [2]. Intraorocavale Metastasen, sowie Metastasen in Leber und ferner in der Lunge werden als Fernmetastasen klassifiziert [2].

1.1.3 Therapie

Zu den Therapieoptionen beim Pankreaskarzinom gehören die Chemotherapie, die kurativ chirurgische Therapie und die palliative Therapie [2]. Eine adjuvante Chemotherapie kommt zum Einsatz, wenn zuvor bei lokal resektablem Befund kurativ reseziert wurde [2]. Sie hat den Vorteil, dass die Überlebensrate sowie das krankheitsfreie Überleben des Patienten verbessert werden kann [13, 14].

Conroy et. al zeigten in einer Studie, dass durch die Gabe von modifiziertem Folfirinox im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin ein

verlängertes krankheitsfreies Überleben sowie ein verlängertes Gesamtüberleben erzielt werden kann [15]. So zeigte sich mit modifiziertem Folfirinox ein krankheitsfreies Überleben von 21,6 Monaten im Vergleich zu 12,8 Monaten mit Gemcitabin und ein Gesamtüberleben von 54,4 Monaten vs. 35 Monaten [15]. Hier ist jedoch anzuführen, dass in Zusammenhang mit modifiziertem Folfirinox mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen zu rechnen ist, weshalb die Empfehlung zu modifiziertem Folfirinox nur für Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand ausgesprochen wurde [15]. So kam es unter der Gabe von modifiziertem Folfirinox zu gehäuftem Auftreten von Diarrhoe [15], Fatigue [15], Mukositis [15], Erbrechen [15] und sensorischer Polyneuropathie [15]. Für Patienten, die sich in einem schlechterem Allgemeinzustand befinden, kann eine Kombination aus Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin evaluiert werden [16].

Neoptolemos et. al verdeutlichte ebenso, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin in der Kombination mit Capecitabin sinnvoll ist [14]. Sie zeigten durch ESPAC-4 demnach, dass durch diese Kombination in der adjuvanten Gabe ein längeres Überleben bei Pankreaskarzinompatienten besteht [14]. So liege die 5-Jahres Überlebensrate für Gemcitabin in der adjuvanten Therapie bei 16,3%, in der Kombination Gemcitabin und Capecitabin adjuvant hingegen bei 28,8% [14]. Eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens konnte durch die Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin jedoch nicht gezeigt werden [10].

Zu den chirurgischen Therapieformen zählen im Falle eines Pankreaskopfkarcinoms die partielle Duodenopankreatektomie nach Transverso-Longmire und die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Whipple [13]. Im Falle eines Pankreaskorpuskarzinoms oder Pankreasschwanzkarzinoms kommt die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie oder die totale Pankreatikoduodenektomie zum Einsatz [13]. Diese chirurgischen Therapiemöglichkeiten werden bei Patienten mit einem lokal begrenzten und damit primär resektablen Befund durchgeführt [10]. Die primäre Resektion wird auch angewendet, wenn eine venöse Infiltration oder eine Infiltration von Nachbarorganen vorliegt [2]. Tumoren, die primär nicht-resektabel und somit lokal fortgeschritten sind, werden zunächst mit einer präoperativen Chemotherapie behandelt [2]. Diese soll eine Verkleinerung des Tumors bewirken, sodass anschließend eine sekundäre Resektion durchgeführt werden kann [2]. Führt die präoperative Chemotherapie nicht zum Erfolg und liegt

folglich ein nicht resektabler Befund vor, wird eine palliative medikamentöse Tumorthherapie empfohlen [10].

Eine palliative Chemotherapie erfolgt zum einen, wenn Fernmetastasen vorliegen und damit ein nicht resektabler Befund besteht oder zum anderen, wenn sich der Verdacht auf eine Peritonealkarzinose durch die Tumorbiopsie erhärtet hat [2]. In der palliativen Chemotherapie wird Gemcitabin [17], Folfirinox [18] sowie Gemcitabin und nab-Paclitaxel [19] als Standard empfohlen. In Kombination kann ein chirurgischer Bypass in Form einer Gastroenterostomie oder eine biliodigestive Anastomose zur Verbesserung des Galleflusses angelegt werden [2].

1.2 Pankreaseingriffe am Beispiel der Pankreaslinksresektion

1.2.1 Indikation und chirurgisches Vorgehen

Die Pankreaslinksresektion wird bei Tumoren im Bereich des Pankreaskorpus und – kaudabereiches durchgeführt [2, 20]. Liegen maligne Tumore vor, so wird eine systematische Lymphadenektomie inklusive einer Splenektomie mit zentraler Gefäßdarstellung angewendet [2]. In der Explorationsphase erfolgt zunächst die Durchtrennung der Bursa omentalis sowie das Darstellen des Pankreas [2]. Danach wird das Ligamentum gastrolienale durchtrennt und die linke Kolonflexur mobilisiert [2]. Im nächsten Schritt erfolgt die Darstellung der Arteria lienalis, der Arteria gastrica sinistra und der Arteria hepatica communis [2]. Darüber hinaus müssen Vena mesenterica superior sowie die Pfortader dargestellt werden, um das Pankreas sodann zu durchtrennen [2]. Der nächste Schritt beinhaltet die Durchtrennung der Milzgefäße [2]. Danach werden der Pankreasschwanz inklusive der Milz und der umliegenden Lymphgefäßen abgetrennt [2]. Ebenso wird auf Bluttrockenheit kontrolliert und eine Drainage eingelegt [2]. Abschließend erfolgt ein schichtweiser Wundverschluss [2].

1.2.2 Komplikationen

Zu den allgemeinen Komplikationen bei Resektionen am Pankreas zählen eine Magenentleerungsstörung, intraabdominale Abszesse, eine Anastomosensuffizienz beziehungsweise (bzw.) eine postoperative Pankreasfistel [2, 20]. Die postoperative Pankreasfistel ist eine Hauptkomplikation nach Eingriffen am Pankreas, die eine erhöhte Morbidität mit sich bringt [21-23]. Sie wird durch die International Study

Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) als pathologische Kommunikation zwischen dem Pankreasgang und der epithelialen Oberfläche definiert [24]. Diagnosekriterien stellen eine dreifach erhöhte Amylasekonzentration im Serum und eine dunkelbraun bis grünlich verfärbte Drainageflüssigkeit am oder nach dem dritten postoperativen Tag dar [24]. Zudem können Symptome wie Fieber über 38°C [24], ein erhöhtes c-reaktives Protein (CRP) [24], ein Leukozytenwert über 10000 Zellen/mm³ [24], verminderte Darmgeräusche [24], Bauchschmerzen und eine verzögerte Magenentleerung bestehen [24].

Die postoperative Pankreasfistel wird durch die ISGPS in die zwei Grade B und C eingeteilt [25]. Eine vormals als Grad A bezeichnete postoperative Pankreasfistel wird durch die ISGPS nun nicht mehr als postoperative Grad A Pankreasfistel, sondern als „biochemisches Leck“ bezeichnet [25]. In diesem Fall liegt weiterhin eine dreifach erhöhte Amylasekonzentration im Serum vor [25]. Der Patient befindet sich jedoch im Vergleich zu einer Grad B Pankreasfistel in einem guten klinischen Zustand und erholt sich postoperativ schnell [25]. Der Patient benötigt des Weiteren keine parenterale Ernährung oder spezielle Diät, sodass hieraus kein verlängerter postoperativer Aufenthalt resultiert [25]. Der Zustand eines „biochemischen Leck“ hat laut Bassi et. al keine klinische Relevanz für den postoperativen Verlauf des Patienten, stellt somit keine postoperative Komplikation dar und wird daher nicht mehr als postoperative Pankreasfistel angesehen [25].

Eine Grad B Pankreasfistel unterscheidet sich im Vergleich zu einem „biochemischen Leck“ durch eine mögliche Therapie in Form von Antibiotika, totaler parenteraler Ernährung, Somatostatinanaloga und/oder der Notwendigkeit einer minimal invasiven Drainage [25]. Des Weiteren liegen bei einer Pankreasfistel vom Grad B Infektionszeichen ohne Hinweis auf Organversagen vor [25]. Zudem kann eine Wiederaufnahme im Krankenhaus bestehen [25]. Die Grad C Pankreasfistel weist zusätzlich in jedem Fall eine spezifische Therapie auf; zudem eine erneute Operation und eine Sepsis infolge der Pankreasfistel. Der Tod kann als schwerwiegendste Komplikation infolge einer Grad C Pankreasfistel eintreten [24].

1.3 Postoperative Lymphfisteln nach Pankreaseingriffen

1.3.1 Definition

Die postoperative Lymphfistel ist bei chirurgischen Eingriffen durch erweiterte Resektionen und Lymphknotendissektionen von zunehmender Bedeutung [26]. Die ISGPS stellt eine erste internationale Definition der postoperativen Lymphfistel vor [27, 28]. Dabei äußert sich die Lymphfistel als eine milchige Verfärbung der Drainage- oder Wundflüssigkeit am oder nach dem dritten postoperativen Tag mit einer Triglyceridkonzentration von $>110\text{mg/dl}$ oder $>1,2\text{mmol/l}$ [27]. Die milchige Verfärbung der Drainage- bzw. Wundflüssigkeit gilt als ein gängiges Kriterium für eine Lymphfistel; in Bezug auf das Drainagevolumen gibt es je nach Studie Abweichungen von bis zu 500ml pro Tag [27]. In den meisten Studien wird 200 ml pro Tag als Untergrenze angegeben [26]. Pan et al. definiert eine Lymphfistel ab einem Drainagevolumen von $>110\text{ ml/Tag}$ und einer Triglyceridkonzentration von $>110\text{ mg/dl}$ [29]. Malik et al. bezieht sich auf ein Drainagevolumen von $>600\text{ml/Tag}$ ohne eine Erhöhung der Triglyceridkonzentration oder eine milchige Verfärbung der Drainageflüssigkeit [30]. Zusätzlich können bei einer postoperativen Lymphfistel erhöhte Chylomikronenkonzentrationen in der Drainageflüssigkeit vorliegen [30].

1.3.2 Ätiologie und Epidemiologie

Zu einer Lymphfistel kommt es in etwa $1,3\text{-}10,8\%$ der Pankreasresektionen [31]. Als Hauptursache für eine postoperative Lymphfistel wird die Verletzung von Ductus thoracicus, Cisterna chyli und deren Abgänge durch chirurgische Eingriffe angenommen [26, 32-34]. Die Verletzung des Ductus thoracicus kommt insbesondere bei Pankreasresektionen vor, da hier eine enge anatomische Beziehung zwischen Pankreaskopf und den großen Lymphstämmen vorliegt [32]. Leibovitch et. al beschreibt in einer Studie, dass bei einer postoperativen Lymphfistel durch das chirurgische Trauma eine gesteigerte Produktion von Lymphe sowie eine Verschlechterung des Lymphabflusses im Abdomen vorliegt [32]. Zur Inzidenz der postoperativen Lymphfistel gibt es in der aktuellen Literatur je Operation und Fachgebiet unterschiedliche Angaben. Sie kann zwischen $0,17\text{-}2\%$ bei gynäkologischen Eingriffen [35], $1,0\text{-}6,6\%$ bei kolorektalen Eingriffen [36, 37], $4,7\%$ bei hepatischer Chirurgie und Lebertransplantationen [38] und $3,8\text{-}5,1\%$ bei Nephrektomien variieren [26, 39]. Laut einer Studie von Lim et. al gibt es bei Patienten mit einer abdominalen Drainage keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz der Lymphfistel im Vergleich zu Patienten ohne abdominaler Drainage [40]. Laparoskopische Gastrektomien mit D1 oder D2 Lymphknotendissektionen weisen

eine Lymphfistelrate von 0,3-0,7% [41, 42] auf, wohingegen bei D3 Lymphknotendissektionen 11,7% [43] eine Lymphfistel entwickelten [26]. Wurde eine Gastrektomie mit einer Pankreatosplenektomie kombiniert, so konnte eine Inzidenz von 2,4% [44] gezeigt werden [26]. Bei 7% [33] der Patienten mit Hodenkarzinom trat nach einer retroperitonealen Lymphknotendissektion eine Lymphfistel bei Zustand nach Chemotherapie auf [26].

1.3.3 Die Anatomie des Lymphsystems

Die Komponenten des Lymphgefäßsystems sind die Lymphkapillaren, die in der Peripherie zu finden sind, die Lymphgefäße mit den dazwischen liegenden Lymphknoten und die beiden Hauptlymphgänge. Zu den Hauptlymphgängen gehören der Ductus lymphaticus dexter und der Ductus thoracicus [45].

Lymphflüssigkeit gelangt aus dem Interstitium über Lymphgefäßverbindungen ins Mesenterium, wo es zu einem Anschluss an die Cisterna chyli kommt. Danach folgt der Abfluss in den Ductus thoracicus und schließlich in das venöse Gefäßsystem. Der Ductus thoracicus und die Cisterna chyli transportieren Lymphflüssigkeit aus allen Lymphstämmen, außer aus dem oberen rechten Körperquadranten [32].

Im Bereich des ersten und zweiten lumbalen Wirbelkörpers liegt die Cisterna chyli mit ihren Hauptabgängen. Ebenso liegen hier auch der Pankreaskopf und der Pankreashals. Durch Pankreasresektionen, speziell bei der Pankreatikoduodenektomie, kann es zu einer Verletzung der Cisterna chyli und deren Abgängen kommen. Erweiterte Resektionen und zum Teil damit verbundene Lymphgefäßverletzungen können laut Besselink et. al zu einem ansteigenden Risiko für eine postoperative Lymphfistel führen [27].

Lymphflüssigkeit ist eine Flüssigkeit, die wässrigen und milchigen Charakter zeigt [46]. Sie besteht unter anderem aus Elektrolyten, Enzymen wie Amylasen und Lipasen, Chylomikronen und Triglyceriden [31, 47] [46]. Erhöhte Triglyceride können sich in der Lymphflüssigkeit als milchige Verfärbung darstellen [47].

1.3.4 Risikofaktoren

In der Literatur findet man unterschiedliche Risikofaktoren, die mit einer postoperativen Lymphfistel zusammenhängen können. Evans et. al geben eine präoperative Chemotherapie und einen erhöhten intraoperativen Blutverlust als Risikofaktor an [33]. Laut Kuboki et. al scheint ebenso eine retroperitoneale

Tumorinvasion sowie paraaortale Sektionen mit der Entwicklung einer Lymphfistel assoziiert zu sein [48]. Unabhängige Risikofaktoren für eine Lymphfistel können Sektionen im Bereich der Wurzel der Arteria mesenterica superior und Portal- und Mesenterialvenenthrombosen darstellen [27]. Des Weiteren zählen laut Strobel et. al ein bereits bestehender Diabetes mellitus, eine distale Pankreatektomie, die Dauer einer Operation von 180 Minuten und länger, eine begleitende Pankreasfistel oder ein Abszess zu den unabhängigen Risikofaktoren für eine postoperative Lymphfistel [49].

1.3.5 Grade der Lymphfistel

Durch die ISGPS wird ein erster, noch nicht evaluierter Versuch einer internationalen Klassifikation der Lymphfistel vorgestellt. Diese Klassifikation bezieht sich auf eine isolierte Lymphfistel und teilt sie in die drei Grade A, B und C [27]. Wesentliche Unterscheidungskriterien bestehen in der therapeutischen Konsequenz [27], der Entlassung mit oder ohne Drainage [27], der Wiederaufnahme ins Krankenhaus aufgrund einer aufgetretenen Lymphfistel [27] und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt [27].

Eine Lymphfistel des Grades A weist keine oder nur eine orale Diät in Form einer fettarmen Kost auf. Es darf kein verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund der Lymphfistel entstehen, der Patient muss ohne liegende Drainage entlassen werden und ebenso darf keine Wiederaufnahme durch die Lymphfistel vorliegen [27].

Mindestens eines der beiden folgenden Kriterien muss bei Vorliegen einer Lymphfistel des Grades B erfüllt sein: Eine nasoenterale Ernährung in Form einer fettarmen Kost mit oder ohne medium-chain-triglyceride Diät (MCT-Diät) [27] und/oder eine totale parenterale Ernährung (TPE) [27], eine radiologische Intervention in Form einer perkutanen Katheterdrainage [27], eine liegende chirurgische Drainage oder eine medikamentöse Therapie mit Octreotid (Sandostatin) [27]. Zusätzlich kann bei Entlassung eine liegende Drainage bestehen oder eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus aufgrund der Lymphfistel erfolgen [27]. Ein verlängerter Krankenhausaufenthalt durch die Lymphfistel ist ebenso möglich [27].

Eine Lymphfistel vom Grad C unterscheidet sich von Grad A und B durch eine weitere invasive Behandlung im Krankenhaus, eine Verlegung auf die Intensivstation und/ oder den Tod durch die Lymphfistel [27].

1.3.6 Therapieansätze

Die postoperative Lymphfistel kommt in etwa 11% der Pankreasresektionen vor [26]. Die Therapie der Lymphfistel in Form einer Diät ist in ihrer Wirkung nicht sicher belegt und kann die Rekonvaleszenz des Patienten behindern [50]. Die MCT-Diät oder totale parenterale Ernährung wird jedoch trotzdem häufig angewendet [50]. Je höher der Fettanteil der Diät ist, desto stärker wird der Lymphfluss beeinflusst [32]. Eine bis zu 200-fache Erhöhung des Lymphflusses kann durch eine fettreiche Mahlzeit bewirkt werden, sodass dieser auf 200ml/kg/h ansteigen kann [32]. Die Diät mit langkettigen Triglyceriden beeinflusst den Lymphfluss enorm, da diese das venöse System über den Weg durch die Lymphdrüsen erreichen [32]. Mittelkettige Triglyceride hingegen erreichen das venöse System direkt, ohne die Lymphdrüsen zu passieren und verhindern so eine Steigerung des Lymphflusses [32]. Ein hoher Proteinanteil, ein niedriger Fettanteil und mittelkettige Triglyceride sind Hauptbestandteil der konservativen Therapie der Lymphfistel [32]. Diese Zusammensetzung soll einen erhöhten Lymphfluss in den Hauptlymphgängen verhindern und die Behandlung der Lymphfistel verbessern [32]. Die Therapie mit totaler parenteraler Ernährung kann als Alternative zur MCT Diät verwendet werden [32]. Die totale parenterale Ernährung verfolgt das Ziel, den Lymphfluss weiter zu senken und die Produktion von Lymphe zu vermindern [32]. Zusätzlich zur konservativen Therapie mit MCT oder TPN kann Octreotid (Sandostatin) in Kombination oder als Monotherapie gegeben werden [26, 51]. Octreotid ist ein Analogon des Somatostatins [52], welches sich im zentralen Nervensystem, genauer im Hypothalamus, im Gastrointestinaltrakt und im Pankreas befindet [53]. Es ist ein Peptidhormon und besteht aus circa 14 bis 28 Aminosäuren [53]. Somatostatin hemmt unter anderem die Sekretion des Wachstumshormons STH (Somatotropes Hormon bzw. growth hormone), des Thyrosin stiumlierenden Hormons (TSH), des Insulins, des Glukagons und einigen gastrointestinalen Hormonen, wie Gastrin, Sekretin und vasoaktivem intestinalen Peptid (VIP) [32, 53]. Der pharmakologische Mechanismus des Octreotids ist bislang nicht eindeutig geklärt und die Funktion in der Therapie der Lymphfistel noch nicht belegt. Es konnte gezeigt werden, dass Somatostatin die Aufnahme von Fetten im Interstitium hemmt [48, 54], die Triglyceridkonzentration senkt und zudem den Lymphfluss in den Hauptlymphgängen vermindert. Dieser Mechanismus ist von Vorteil bei der Therapie der Lymphfistel [32].

Laut Leibovitch et. al kann die Octreotidtherapie bereits perioperativ subkutan mit einer Dosis von 100 µg begonnen werden und dann postoperativ fortgesetzt werden [32]. Dabei muss auf den Blutzucker geachtet werden, da Somatostatin mit dessen Regulation interagiert [32].

1.3.7 Komplikationen

Eine postoperative Lymphfistel kann laut aktueller Literatur eine Dehydratation, eine Unterernährung, eine Immunsuppression sowie eine Sepsis bedingen [26, 55-57]. Sie kann sich zudem in einer Dyspnoe, einer Steatorrhoe und in einer Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Abdomen äußern [58, 59]. Ein verlängerter Krankenhausaufenthalt steht ebenso in Zusammenhang mit einer Lymphfistel [47, 60]. So wird für Patienten nach kolorektalen laparoskopischen Eingriffen ohne eine postoperative Lymphfistel ein Krankenhausaufenthalt von circa zehn Tagen angegeben, bei Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel kann dieser bis zu 14 Tage andauern [61]. Auch im Zustand nach Pankreatektomien wird ein verlängerter Krankenhausaufenthalt durch eine postoperative Lymphfistel dokumentiert. Patienten mit einer Lymphfistel liegen im Durchschnitt etwa drei Tage länger im Krankenhaus [26, 47]. Des Weiteren können laut Strobel et. al eine begleitende Pankreasfistel oder ein Abszess mit einer Lymphfistel zusammenhängen [49].

1.4 Fragestellung

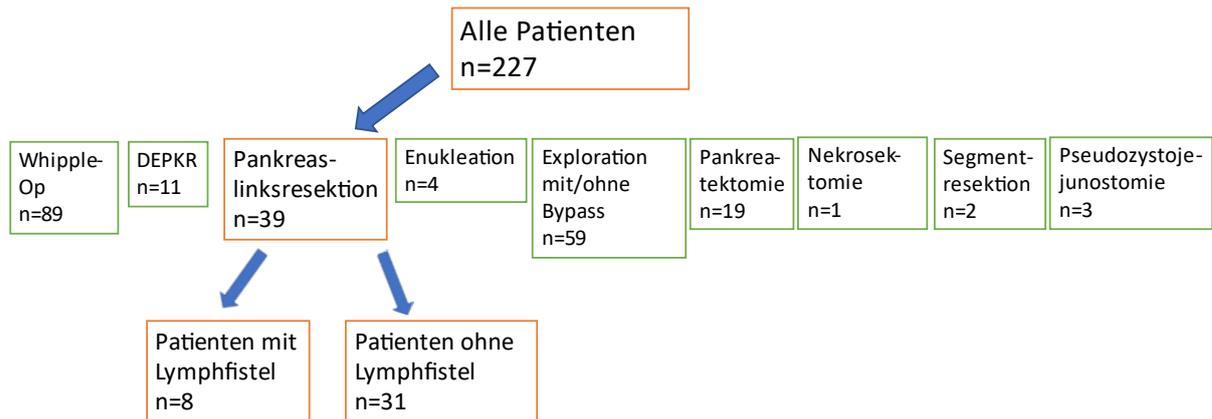
Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Therapie der postoperativen Lymphfistel nach Pankreaslinksresektionen untersucht. Es wird die Frage diskutiert, ob der frühe Drainagezug (≤ 5 . postoperativer Tag) mit einer erhöhten Morbidität und vermehrten Komplikationen einhergeht. Zudem wird analysiert, ob eine prophylaktische perioperative Gabe von Octreotid einer postoperativen Lymphfistel vorbeugen kann. Darüber hinaus wird untersucht, ob die Therapie der postoperativen Lymphfistel notwendig ist und im Falle einer Therapie, die alleinige Therapie mit einer MCT-Diät ausreichend ist oder ob eine Kombination mit einer totalen parenteralen Ernährung (TPE) als sinnvoll zu erachten ist.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden retrospektiv die Daten von 227 Patienten, die in der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum zwischen Januar 2014 und März 2016 am Pankreas operiert wurden, erhoben. Hierbei wurde zwischen einer Whipple-Operation, einer Duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion (DEPKR), einer Pankreaslinksresektion, einer Enukleation, einer Exploration mit oder ohne Bypass, einer Nekrosektomie, einer Pankreatektomie, einer Segmentresektion sowie einer Pseudozystojejunostomie unterschieden. Von 227 Patienten wurden 89 mittels Whipple-Op, elf Patienten mit einer DEPKR, 39 mit einer Pankreaslinksresektion, vier mittels Enukleation, 59 mit einer Exploration mit oder ohne Bypass, 19 mittels Pankreatektomie, ein Patient mit einer Nekrosektomie, zwei Patienten mit einer Segmentresektion und drei Patienten mittels Pseudozystojejunostomie versorgt.

In vorliegender Arbeit wurden die 39 mittels Pankreaslinksresektion operierten Patienten für die statistische Analyse weiter untersucht. Hierzu wurde zwischen einer Gruppe mit acht Patienten, die eine Lymphfistel entwickelten und einer Kontrollgruppe, bei welcher lediglich eine seröse Drainage und somit keine Lymphfistel festgestellt werden konnte (n=31).



Die postoperative Lymphfistel wurde nach der Klassifikation der ISGPS als milchige Erscheinung der Drainage- oder Wundflüssigkeit am bzw. nach dem dritten postoperativen Tag mit einer Triglyceridkonzentration von $>110\text{mg/dl}$ bzw. $>1,2\text{mmol/l}$ oder dem Nachweis von Chylomikronen in der Drainage [27] definiert.

Die Lymphfistel galt als ausgeheilt, wenn am Tag des Drainagezugs in der Drainage keine milchige Verfärbung mehr zu sehen war, der Patient nicht bzw. nicht mehr unter fettarmer Diät stand, in der Drainageflüssigkeit keine erhöhten Triglyceride ($>110\text{mg/dl}$) zu finden waren oder kein Nachweis von Chylomikronen vorlag.

Eine persistierende Lymphfistel zeigte am Tag des Drainagezugs eine milchige Verfärbung der Drainageflüssigkeit, erhöhte Triglyceride ($>110\text{mg/dl}$) oder den Nachweis von Chylomikronen. Patienten mit einer Lymphfistel wurden nur bei Vorliegen von Daten bis drei Monate nach der Operation mit in die Auswertung aufgenommen. Eine seröse Drainage lag vor, wenn kein Nachweis für eine Lymphfistel bestand und der Amylase- sowie der Lipasewert nicht drei Mal so hoch wie der Normwert war [25].

Folgende weitere Parameter wurden bei der Datenerhebung berücksichtigt:

1. Die erweiterte Reaktion an Gefäßen, Organen oder Lymphknoten
2. Das Vorliegen einer postoperativen Lymphfistel (ja vs. nein)
3. Der Grad der Lymphfistel (Grad A vs. Grad B vs. Grad C)

4. Die Art und Dauer der Therapie bei Vorliegen einer Lymphfistel (MCT Diät vs. totale parenterale Ernährung; in Kombination vs. Monotherapie vs. keine Therapie; Therapie mit Octreotid mono)
5. Folgende Laborparameter am dritten postoperativen Tag: die maximale Leukozytenzahl in G/l, der maximale Wert von Interleukin-6 (IL-6) in pg/ml, der maximale Wert von CRP in mg/dl und die Amylase- und Lipasewerte in U/l
6. Das maximale Drainagevolumen in Liter
7. Die Anzahl der Tage von der Operation bis zur Entlassung
8. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes
9. Die Sandostatinprophylaxe
10. Der Drainagezugtag sowie das Volumen am Drainagezugtag
11. Falls zutreffend der Tod des Patienten und die Todesursache

Zur genauen Betrachtung der Lymphfistel wurden zusätzlich die folgenden Merkmale analysiert, da diese mögliche Risikofaktoren für eine Lymphfistel darstellten:

1. Das Alter zum Operationsdatum
2. Das Geschlecht
3. Der Body-Mass-Index ($>30\text{kg/m}^2$ vs. $<30\text{kg/m}^2$)
4. Die Art und Dauer der neoadjuvanten Radiochemotherapie
5. Eine offene oder laparoskopische Operation
6. Der Blutverlust während der Operation
7. Die Dauer der Operation in Minuten
8. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten
9. Die postoperative Histologie

Es wurde der Einfluss des frühen Drainagezugs in Bezug auf die Inzidenz der Lymphfistel untersucht. Ein vorzeitiger Drainagezug galt als bestätigt, wenn die Drainage vor bzw. am fünften postoperativen Tag gezogen wurde. Zusätzlich musste eines der folgenden Kriterien für das Vorliegen einer postoperativen Lymphfistel am Tag des Drainagezugs bzw. einen Tag vor Drainagezug erfüllt sein: Der milchige Aspekt in der Drainageflüssigkeit, ein Volumen von $>200\text{ml}$, Triglyceride von $>110\text{mg/dl}$ und der Nachweis von Chylomikronen. Als Ersatz für den milchigen Aspekt galt die Therapie mit einer MCT-Diät. Wurde die Drainage nach dem fünften postoperativen Tag gezogen, galt dies als später Drainagezug. Im Allgemeinen

wurde die Drainage entfernt, wenn kein Nachweis für eine postoperative Lymphfistel vorlag und wenn das Drainagevolumen unter 400ml war. Darüber hinaus wurde eine Gruppe erstellt, in der nur persistierende Lymphfisteln vorlagen. Dabei wurde beobachtet, wie viele CT-Drainagen notwendig waren und ob der Nachweis einer Lymphfistel (Drainageflüssigkeit positiv sowie eine Triglyceridkonzentration von >110 mg/dl) gezeigt werden konnte.

Des Weiteren wurden folgende Parameter bei Drainagezug dokumentiert: Ein Drainagezug trotz persistierender Lymphfistel, die Entlassung mit liegender Drainage, das Vorliegen einer Nachsorgeuntersuchung im Klinikum Großhadern und Komplikationen, die durch die Lymphfistel entstanden sind.

Die Komplikationen wurden anhand der Clavien Dindo Klassifikation in Clavien Dindo Grad I-V eingeteilt [62]. Bei jeglichen Abweichungen von einem regulären stationären Aufenthalt, jedoch ohne medikamentöse Behandlung oder invasive Intervention, liegt Grad I vor [62]. Die medikamentöse Behandlung mit Antipyretika, Analgetika, Antiemetika, Elektrolyten, Diuretika und die Behandlung durch Physiotherapie zählt ebenso zu Grad I [62]. Liegt Grad II vor, wurde mit anderen Medikamenten als den bei Grad I genannten therapiert. Zusätzlich kann eine parenterale Ernährung vorliegen oder eine Bluttransfusion gegeben werden [62]. Grad III beinhaltet eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention ohne Allgemeinanästhesie (Grad IIIa) oder mit Allgemeinanästhesie (Grad IIIb) [62]. Liegen lebensbedrohliche Zustände mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung vor, spricht man bei Einzelorganversagen von Grad IVa und bei Multiorganversagen von Grad IVb. Verstirbt der Patient, liegt Clavien Dindo Grad V vor [62]. Die perioperative Gabe von Sandostatin und die Fortsetzung von mindestens drei Tagen waren als Sandostatinprophylaxe definiert.

2.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurde die Software SPSS in der Version 7.00 verwendet. Die Tabellen dieser Dissertation wurden mittels Microsoft Office Word 2013 Version 15.0 für Windows erstellt.

Der t-Test wurde für nicht-normalisierte oder ordinal skalierte Parameter, wie den Median oder den Interquartilsabstand (IQR) verwendet. Für kategoriale Parameter wurde der Chi-Quadrat Test nach Karl Pearson benutzt [63]. Es wurden jeweils

zweiseitige p -Werte berechnet, wobei eine statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$ angenommen wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Insgesamt wurden 39 Patienten (20 weiblich, 19 männlich), die zwischen Januar 2014 und März 2016 in der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München vorstellig wurden und mittels einer Pankreaslinksresektion operiert wurden, mit in die statistische Analyse aufgenommen. Die Kontrollgruppe, bestehend aus 31 Patienten, die keine Lymphfistel hatten und die Gruppe mit acht Patienten, bei denen eine Lymphfistel vorlag, wurden für die weitere Analyse verwendet. Zwei der acht Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel hatten eine Lymphfistel Grad A, vier Patienten wiesen eine Lymphfistel vom Grad B auf und zwei Patienten zeigten eine Grad C Lymphfistel.

Bei Patienten mit einer Lymphfistel lag der Mittelwert des Alters bei rund 65 Jahren, bei den Patienten ohne Lymphfistel lag der Mittelwert bei 58 Jahren ($p=0,24$). Eine neoadjuvante Therapie, die einer Chemotherapie oder einer Radiochemotherapie entsprach, erfolgte bei acht Patienten. Sechs Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Von diesen sechs Patienten hatten drei Patienten eine Lymphfistel und drei Patienten keine Lymphfistel. Es wurde ein p -Wert von $p=0,052$ errechnet und somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt. Zwei Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiotherapie, davon hatte ein Patient eine Lymphfistel und ein Patient keine Lymphfistel. Hier wurde ein p -Wert von $p=0,289$ ermittelt und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen berechnet. Bei zwei der 39 Patienten lag ein Body-Mass-Index (BMI) von $>30\text{kg/m}^2$ vor. Diese beiden Patienten hatten keine Lymphfistel. In der Gruppe der Lymphfisteln lag bei keinem Patienten ein BMI $>30\text{kg/m}^2$ vor. Im Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen konnte für den Risikofaktor BMI $>30\text{kg/m}^2$ kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p=0,461$). Von den insgesamt 39 mit in die Analyse aufgenommenen Patienten waren 20 weiblich. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Lymphfistel ($n=7$) und der Gruppe ohne eine postoperative Lymphfistel ($n=13$), konnte bei einem p -Wert von $p=0,022$ gezeigt werden.

3.2 Inzidenz der postoperativen Lymphfistel

Die Inzidenz der Lymphfistel wurde hinsichtlich der postoperativen Histologie, den intraoperativen Parametern und der perioperativen Sandostatinprophylaxe beurteilt.

Innerhalb der postoperativen Histologie wurde zwischen einem Pankreaskarzinom, einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) und anderen zystischen Neoplasien, einer chronischen Pankreatitis sowie anderen histologischen Diagnosen unterschieden. Hierbei ergab sich folgende Zusammensetzung:

Von 39 erhobenen Patienten erhielten 21 die Diagnose eines Pankreaskarzinoms, vier entwickelten eine postoperative Lymphfistel und 17 Patienten gehörten der Kontrollgruppe an, die keine Lymphfistel hatten (keine LF). Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab sich ein p-Wert von $p=0,807$ und damit kein statistisch signifikanter Unterschied. Acht Patienten zeigten eine IPMN und andere zystische Neoplasien. Zwei dieser Patienten hatten eine Lymphfistel, sechs Patienten hatten keine Lymphfistel. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab für dieses Merkmal bei einem p-Wert von $p=0,724$ keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Pankreatitis wurde bei insgesamt vier von 39 Patienten festgestellt. In der Gruppe der Lymphfisteln wies kein Patient eine Pankreatitis auf. In der Gruppe ohne Lymphfisteln zeigten vier Patienten eine Pankreatitis. Auch hier konnte bei einem p-Wert von $p=0,284$ kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Sechs Patienten zeigten eine andere postoperative Histologie als die bisher aufgelisteten Patienten. Zwei der sechs Patienten hatten eine postoperative Lymphfistel entwickelt, vier hatten keine postoperative Lymphfistel entwickelt. Zwischen den beiden Gruppen konnte bei einem p-Wert von $p=0,398$ kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Eine Laparoskopie wurde bei 18 von 39 Patienten durchgeführt. Drei Patienten entwickelten eine Lymphfistel und 15 entwickelten keine postoperative Lymphfistel ($p=0,582$). 21 Patienten erhielten eine Laparotomie. Hier kam es bei fünf Patienten zu einer postoperativen Lymphfistel, 16 Patienten entwickelten keine postoperative Lymphfistel. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte bei einem p-Wert von $p=0,582$ nicht ermittelt werden.

Bei Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel lag der Mittelwert der Operationszeit bei 217 Minuten und bei Patienten ohne eine Lymphfistel bei rund 214 Minuten. So ergab sich eine mediane Operationszeit von 205 Minuten. Bei Patienten mit einer Lymphfistel lag die mediane Operationszeit bei 207 Minuten, bei Patienten ohne Lymphfistel lag diese bei 205 Minuten (p-Wert $p=0,919$).

Der mediane Blutverlust während der Operation lag für Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel bei 725 ml (Mittelwert 570ml) und für Patienten ohne eine Lymphfistel bei 600ml (Mittelwert 813ml). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht gezeigt werden ($p=0,44$).

Bei 26 Patienten wurden intraoperativ Lymphknoten entfernt. Vier Patienten entwickelten im postoperativen Verlauf eine Lymphfistel, 22 Patienten entwickelten keine Lymphfistel. Der Mittelwert der entfernten Lymphknoten lag bei den Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel bei $n=20$, für Patienten, die keine postoperative Lymphfistel entwickelten bei $n=20,91$. Der Vergleich der beiden Gruppen (mit Lymphfistel vs. keine Lymphfistel) ergab in Bezug auf die Anzahl der entfernten Lymphknoten bei einem p-Wert von $p=0,898$ ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die perioperative Sandostatinprophylaxe galt als bestätigt, wenn Sandostatin perioperativ gegeben wurde und die Therapie für mindestens drei weitere Tage fortgesetzt wurde.

Von den insgesamt 39 erhobenen Patienten, wurde bei 17 Patienten eine perioperative Sandostatinprophylaxe durchgeführt. Vier von acht Patienten mit einer Lymphfistel und 13 von 31 Patienten, die keine Lymphfistel hatten, erhielten jene Prophylaxe. Der Vergleich der soeben genannten Gruppen zeigte bei einem p-Wert von $p=0,795$ ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied.

3.3 Grade der Lymphfistel

Acht von insgesamt 39 Patienten entwickelten eine postoperative Lymphfistel. Hierbei wurde zwischen einer Grad A, Grad B und Grad C Lymphfistel unterschieden. Daraus ergab sich folgender Zusammenhang:

Insgesamt kam es bei acht von 39 Patienten zu einer postoperativen Lymphfistel. Zwei der acht Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel hatten eine Lymphfistel Grad A, vier Patienten wiesen eine Lymphfistel vom Grad B auf und zwei Patienten zeigten eine Grad C Lymphfistel.

Der postoperative Krankenhausaufenthalt unterschied sich je nach Grad der Lymphfistel und ob der Patient der Kontrollgruppe, welche keine Lymphfistel hatte, angehörte:

Für Patienten mit einer Lymphfistel ($n=8$) lag der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt bei 19,25 Tagen (Median: 18 Tage) und damit im Vergleich

länger als für Patienten ohne Lymphfistel ($n=31$), welche einen postoperativen Krankenhausaufenthalt von 13 Tagen (Mittelwert; Median: 12 Tage) hatten (Abbildung 8). Laut der Chirurgischen Universitätsklinik Lübeck aus dem Jahr 2004 belaufen sich die Betriebskosten für ein Klinikbett auf der Normalstation im Durchschnitt auf 200 Euro pro Tag [64]. Auf einer Intermediate Care Station liegen die Kosten bei 450 Euro pro Tag (bei sechs Betten) und auf einer Intensivstation bei 1400 Euro (bei zwölf Betten) [64]. In vorliegenden Daten ergeben sich hieraus bei einem im Median um sechs Tage verlängerten Krankenhausaufenthalt bei Vorliegen einer postoperativen Lymphfistel Mehrkosten um 1200 Euro auf Normalstation. Bei einer Behandlung auf der Intermediate Care Station Mehrkosten von 2700 Euro und bei einer Behandlung auf einer Intensivstation 8400 Euro.

Für eine Grad A Lymphfistel war der Krankenhausaufenthalt 18,5 Tage (Mittelwert; IQR: 16-21). Bei einer Lymphfistel vom Grad B war der Patient hingegen 16 Tage im Krankenhaus (Mittelwert; IQR: 13-19) und bei einer Lymphfistel vom Grad C 26,5 Tage (Mittelwert; IQR: 23-30 Tage). Im Vergleich innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel je Grad der Lymphfistel konnte bei einem p-Wert von $p=0,057$ ein statistisch signifikanter Unterschied errechnet werden.

3.4 Therapie

Für die Therapie der postoperativen Lymphfistel standen folgende Optionen zur Verfügung: Eine MCT-Diät, eine totale parenterale Ernährung (TPE), eine Kombination beider Therapien oder eine Therapie mit Octreotid mono. In diesem Kollektiv von acht Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel erhielten alle Patienten eine Therapie.

Die MCT-Diät wurde bei drei von acht Patienten angewendet, eine Kombination aus MCT-Diät und TPE erfolgte ebenso bei drei Patienten. Eine alleinige Therapie mit einer totalen parenteralen Ernährung erhielt kein Patient. Eine Therapie mit Octreotid mono erfolgte bei zwei Patienten.

Vor allem am Tag des Drainagezugs war das Volumen in der Drainage wichtig, um zu beurteilen, ob die Drainage zu früh gezogen wurde. Hierbei wurde auf den postoperativen Tag des Drainagezugs, auf einen milchigen Aspekt in der Drainageflüssigkeit, den Nachweis von Chylomikronen und auf einen Wert von Triglyceriden $>110\text{mg/dl}$ geachtet. Zusätzlich galt ein vorzeitiger Drainagezug als bestätigt, wenn die Drainage vor dem fünften postoperativen Tag gezogen wurde.

Bei Patienten, bei denen eine Lymphfistel vorlag (n=8), wurde die Drainage am rund 14. postoperativen Tag (Mittelwert) bei einem Volumen von 172ml (Mittelwert; IQR: 25-250) gezogen. Bei Patienten, die keine Lymphfistel entwickelt hatten (n=31) wurde die Drainage am siebten postoperativen Tag (Mittelwert) mit einem Volumen von rund 187ml (Mittelwert; IQR: 28,75-312,5) gezogen. Für den Drainagezugtag konnte zwischen den beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von $p=0,018$ berechnet werden. Bezüglich des Volumens am Drainagezugtag konnte keine statistische Signifikanz errechnet werden ($p=0,853$).

Insgesamt wurde bei sieben Patienten ein Drainagezug vor dem fünften postoperativen Tag bzw. am fünften postoperativen Tag durchgeführt. Von diesen sieben Patienten hatte ein Patient eine postoperative Lymphfistel und sechs Patienten keine postoperative Lymphfistel. Bei 29 Patienten erfolgte der Drainagezug nach dem fünften postoperativen Tag. 22 Patienten entwickelten keine postoperative Lymphfistel, sieben Patienten entwickelten eine postoperative Lymphfistel. Es ergab sich bei einem p-Wert von $p=0,574$ kein statistisch signifikanten Unterschied. Bei keinem Patienten mit einem frühen Drainagezug (≤ 5 . postoperativen Tag) trat eine Komplikation nach Clavien-Dindo $>IIIa$ auf. Bei Patienten mit einem Drainagezug nach dem fünften postoperativen Tag trat bei einem Patienten eine Komplikation $>IIIa$ auf, bei 28 Patienten trat keine Komplikation nach Clavien-Dindo $>IIIa$ auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich bei einem p-Wert von $p=0,618$ nicht. Das maximale Drainagevolumen betrug bei allen Patienten 0,656 Liter (Mittelwert; IQR: 0,4-0,897; Median: 0,6). Bei Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel betrug das maximale Drainagevolumen bei 0,826 Liter (Mittelwert; QR: 0,6-1,05; Median: 0,88) und für Patienten ohne postoperative Lymphfistel bei 0,576 (Mittelwert; IQR: 0,4-0,8; Median: 0,5). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich bei einem p-Wert von $p=0,547$ nicht.

Patientencharakteristika	Lymphfistel (LF)	Keine Lymphfistel (keine LF)	p-Wert LF vs. keine LF
Alter, Jahre; Mittelwert	64,87	57,88	0,242
Weiblich (n)	7	13	0,022
BMI>30kg/m ² (n)	0	2	0,461
Neoadjuvante Chemotherapie (n)	3	3	0,052

Neoadjuvante Radiotherapie (n)	1	1	0,289
Postoperative Histologie			
IPMN und andere zystische Neoplasien (n)	2	6	0,724
Pankreaskarzinom (n)	4	17	0,807
Pankreatitis (n)	0	4	0,284
Andere (n)	2	4	0,398
Inzidenz Lymphfistel			
Grad A (n)	2		
Grad B (n)	4		
Grad C (n)	2		
Intraoperative Parameter			
Laparotomie (n)	5	16	0,582
Laparoskopie (n)	3	15	0,582
Blutverlust, ml, Mittelwert	570	813,04	0,444
Blutverlust, ml, Median	725	600	
min.= Minuten			
Operationsdauer, min, Mittelwert	217,43	213,88	0,919
Operationsdauer, min., Median	207	205	
Entfernte Lymphknoten, n, Mittelwert	20	20,91	0,898
Sandostatinprophylaxe			
Sandostatinprophylaxe erfolgt (n)	4	13	0,795
Länge postoperativer Aufenthalt (LPA)			
LPA Mittelwert	19,25	13,32	
LPA Median	18	12	
LPA je Grad der LF (A-B-C)	Grad A	Grad B	Grad C
Median + Mittelwert	18,5	16	26,5
LPA je Grad der LF			p-Wert LPA je Grad der LF
			0,057
Therapie der Lymphfistel	Lymphfistel		
MCT-Diät (n)	3		
Totale parenterale Ernährung (TPE) (n)	0		
MCT-Diät + TPE (n)	3		
Octreotid mono (n)	2		
Keine Therapie (n)	0		

Drainagezugtag	Lymphfistel (LF)	Keine Lymphfistel (Keine LF)	p-Wert LF vs. keine LF
IQR	10,5-17	6-8,75	0,018
Mittelwert	13,5	7	
Median	13,5	7,893	
Volumen am Drainagezugtag, ml			
IQR	25-250	28,75-312,5	0,853
Mittelwert	172,1	186,8	
Median	200	125	
Früher Drainagezugtag (≤5. postop. Tag)	Lymphfistel	Keine Lymphfistel	
	1	6	0,574
Morbidität bei frühem Drainagezug	Clav.Dindo >IIIa	Keine Komplikation	
Früher Drainagezug (≤5. postop. Tag)	0	7	0,618
Maximales Drainagevolumen, ml	Lymphfistel (LF)	Keine Lymphfistel (keine LF)	p-Wert LF vs. keine LF
IQR	0,6-1,05	0,4-0,8	0,547
Mittelwert	0,826	0,576	
Median	0,88	0,5	

Tabelle 1 Lymphfistel vs. Keine Lymphfistel

3.5 Vergleich Persistierende vs. Ausgeheilte postoperative Lymphfistel

Eine persistierende postoperative Lymphfistel wurde wie folgt definiert: Am Tag des Drainagezugs lag eine milchige Verfärbung der Drainageflüssigkeit, erhöhte Triglyceride (>110mg/dl) oder der Nachweis von Chylomikronen vor. Eine postoperative Lymphfistel galt als ausgeheilt, wenn am Tag des Drainagezugs in der Drainageflüssigkeit keine milchige Verfärbung mehr zu sehen war, keine erhöhten Triglyceride (>110mg/dl) und kein Nachweis von Chylomikronen vorlag. Des Weiteren stand der Patient nicht bzw. nicht mehr unter Diät.

3.5.1 Patientencharakteristika

Von insgesamt acht Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel, lag bei zwei Patienten eine persistierende Lymphfistel und bei sechs eine ausgeheilte postoperative Lymphfistel vor. In Bezug auf die Patientenmerkmale ergab sich folgender Zusammenhang:

Für Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel lag der Median des Alters bei 58,5 Jahren für Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel bei 57,67 Jahren. Ein BMI > 30 kg/m² wurde bei keinem der acht Patienten nachgewiesen. Eine neoadjuvante Therapie erfolgte bei einem Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel und bei drei Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel. Eine neoadjuvante Radiotherapie erhielt ein Patient mit einer ausgeheilten Lymphfistel und kein Patient mit einer persistierenden Lymphfistel. Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgte bei zwei Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel und bei einem Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel. Sieben der acht Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel sind weiblich. Sechs Patienten hatten eine ausgeheilte Lymphfistel und ein Patient eine persistierende Lymphfistel. Es ergab sich ein p-Wert von $p=0,064$ und damit kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für keines der Patientenmerkmale, außer für das Geschlecht, im Vergleich zwischen einer ausgeheilten und einer persistierenden Lymphfistel konnte ein statistisch signifikanter Unterschied errechnet werden (Alter: $p=0,955$; Neoadjuvante Radiotherapie: $p=0,537$ und neoadjuvante Chemotherapie: $p=0,673$).

3.5.2 Intraoperative Parameter und postoperativer Aufenthalt

Die intraoperativen Parameter spielten sowohl bei einer ausgeheilten als auch bei einer persistierenden Lymphfistel eine Rolle und wurden mit in die Analyse aufgenommen.

Vier von sechs Patienten, die eine ausgeheilte Lymphfistel aufwiesen, erhielten eine Laparatomie, zwei Patienten eine Laparoskopie. Im Falle einer persistierenden Lymphfistel wurde bei einem Patienten eine Laparotomie und bei einem Patienten eine Laparoskopie durchgeführt ($p=0,673$). Die mediane Operationszeit bei einer persistierenden Lymphfistel betrug 263 Minuten (Mittelwert: 263 Minuten) und bei einer ausgeheilten Lymphfistel 190 Minuten (Mittelwert: 196,17 Minuten). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich bei einem p-Wert von $p=0,715$ nicht. Für den Blutverlust während der Operation konnte ein Median von 500ml (Mittelwert: 500ml) bei einer persistierenden Lymphfistel und

500ml (Mittelwert: 587,5ml) bei einer ausgeheilten Lymphfistel errechnet werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich nicht ($p=0,878$). Die Anzahl der entfernten Lymphknoten lag im Fall einer persistierenden Lymphfistel bei 26 und für eine ausgeheilte Lymphfistel bei 18 Lymphknoten (Mittelwert). Auch hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,758$) nicht nachgewiesen werden.

Es wurde weiter die Dauer des postoperativen Aufenthalts analysiert. Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel hatten einen postoperativen Aufenthalt von 18,5 Tagen (Mittelwert; Median: 16 Tage; IQR: 15-23,5 Tage). Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel waren postoperativ 21,5 Tage im Krankenhaus (Mittelwert; Median: 21,5 Tage; IQR: 20-23 Tage).

3.5.3 Postoperative Histologie

Die postoperative Histologie war ein weiterer Parameter, der bei der Datenerhebung der persistierenden und der ausgeheilten Lymphfistel berücksichtigt wurde. Hierbei ergab sich folgender Zusammenhang:

Die postoperative Histologie zeigte bei vier Patienten ein Pankreaskarzinom, davon hatten je zwei eine ausgeheilte Lymphfistel und zwei eine persistierende Lymphfistel. Eine IPMN bzw. andere Läsionen lag bei zwei Patienten mit einer ausgeheilten und bei keinem Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel vor. Eine Pankreatitis konnte bei keinem Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel gezeigt werden. Andere als soeben genannte Histologien zeigten sich bei zwei Patienten mit einer ausgeheilten postoperativen Lymphfistel und bei keinem Patienten mit einer persistierenden postoperativen Lymphfistel. Für alle Parameter in Bezug auf die Histologie zeigte sich im Vergleich zwischen der Gruppe der ausgeheilten Lymphfistel vs. der persistierenden Lymphfistel kein statistisch signifikanter Unterschied. (Pankreaskarzinom: $p=0,102$; IPMN und andere Läsionen: $p=0,346$; Andere Histologien: $p=0,346$).

3.5.4 Grade der Lymphfistel

Die Verteilung der Lymphfistel auf die Grade A, B und C erfolgte sowohl für die persistierende als auch für die ausgeheilte postoperative Lymphfistel. Hieraus ergab sich folgender Zusammenhang:

Bei Patienten mit einer postoperativen persistierenden Lymphfistel lag bei keinem Patienten eine Grad A Lymphfistel und je eine Grad B Lymphfistel und eine Grad C Lymphfistel vor. Bei Patienten mit einer postoperativen ausgeheilten Lymphfistel hatten zwei Patienten eine Grad A Lymphfistel, drei Patienten eine Grad B Lymphfistel und ein Patient eine Grad C Lymphfistel.

3.5.5 Therapie und Details zur Drainage

Folgende Therapie standen sowohl bei einer ausgeheilten als auch bei einer persistierenden Lymphfistel zur Verfügung: Die Therapie mit einer MCT-Diät, die totale parenterale Ernährung, die Kombination aus MCT-Diät und TPE sowie die Therapie mit Octreotid mono. Ebenso bestand die Möglichkeit, keine Therapie durchzuführen.

Alle acht Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel erhielten eine Therapie. Die MCT-Diät wurde bei einem Patienten mit einer persistierenden und bei zwei Patienten mit einer ausgeheilten postoperativen Lymphfistel durchgeführt. Kein Patient erhielt eine alleinige Therapie mit einer TPE. Eine Kombination aus MCT-Diät und TPE fand bei drei Patienten statt. Hiervon hatten zwei Patienten eine ausgeheilte Lymphfistel und ein Patient eine persistierende Lymphfistel. Die Therapie mit Octreotid mono erfolgte bei zwei Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel und bei keinem Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel. Es erfolgte sodann der Vergleich zwischen den Patienten mit einer Kombination aus MCT und TPE und den Patienten mit einer alleinigen MCT-Diät. Hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von $p=0,64$ errechnet werden.

Der Median des Drainagezugtags lag bei Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel bei 17 Tagen und bei Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel bei 12,5 Tagen (IQR: 8,5-15,75 Tage). Das Volumen am Drainagezugtag betrug bei Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel 215 ml (Mittelwert; IQR: 200-230ml; Median: 215ml) und bei Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel 155ml (Mittelwert; IQR: 12,5-275ml; Median: 200ml). Das maximale Drainagevolumen lag bei Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel bei 1,05 Liter (Mittelwert) und bei Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel bei 0,78 Liter (Mittelwert; IQR: 0,55-1,01 Liter). Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von $p=0,145$ gezeigt werden.

Weiter wurde analysiert, ob im postoperativen Verlauf bei einer Lymphfistel Komplikationen >IIa nach Clavien-Dindo auftreten. Bei lediglich einem Patienten mit einer ausgeheilten Lymphfistel und bei keinem Patienten mit einer persistierenden Lymphfistel konnte eine postoperative Komplikation >IIa nach Clavien-Dindo gezeigt werden. Es ergab sich ein p-Wert von $p=0,495$ und somit kein statistisch signifikanter Unterschied. Es wurde zudem der postoperative Verlauf bis drei Monate nach der Operation beurteilt. Hierbei wurde festgestellt, dass bei keinem Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel eine CT-Drainage notwendig war.

Patientencharakteristika	Ausgeheilte Lymphfistel (Ausgeh.LF)	Persistierende Lymphfistel (Persist. LF)	p-Wert Ausgeh. LF vs. Persist. LF
Alter, Jahre; Mittelwert	57,67	58,5	0,955
Weiblich (n)	6	1	0,064
BMI>30kg/m ² (n)	0	0	
Neoadjuvante Chemotherapie (n)	2	1	0,673
Neoadjuvante Radiotherapie (n)	1	0	0,537
Postoperative Histologie			
IPMN und andere zystische Neoplasien (n)	2	0	0,346
Pankreaskarzinom (n)	2	2	0,102
Pankreatitis (n)	0	0	
Andere (n)	2	0	0,346
Inzidenz Lymphfistel			
Grad A (n)	2	0	
Grad B (n)	3	1	
Grad C (n)	1	1	
Intraoperative Parameter			
Laparotomie (n)	4	1	0,673
Laparoskopie (n)	2	1	0,673
Blutverlust, ml; Mittelwert	587,5	500	0,878
Blutverlust, ml; Median	500	500	
min.= Minuten			
Operationsdauer, min; Mittelwert	196,17	263	0,715
Operationsdauer, min.; Median	190	263	

Entfernte Lymphknoten, n; Mittelwert	18	26	0,758
Länge postoperativer Aufenthalt, Tage	Ausgeheilte Lymphfistel	Persistierende Lymphfistel	p-Wert Ausgeh. LF vs.Persist.LF
IQR	15-23,5	20-23	
Mittelwert	18,5	21,5	
Median	16	21,5	
Therapie bei einer Lymphfistel			
MCT-Diät	2	1	
MCT-Diät + TPE	2	1	
MCT-Diät + TPE vs. MCT-Diät			0,64
TPE	0	0	
Octreotid mono	2	0	
Keine Therapie	0	0	
Drainagezugtag			
IQR	8,5-15,75	17	
Mittelwert	12,33	17	
Median	12,5	17	
Volumen am Drainagezugtag			
IQR	12,5-275	200-230	
Mittelwert	155	215	
Median	200	215	
Maximales Drainagevolumen, ml			
IQR	0,55-1,013	1,05-1,05	0,145
Mittelwert	0,7892	1,05	
Median	0,8425	1,05	
Follow-up: CT-Drainage/ Clavien-Dindo>IIIa			
CT-Drainage	0	0	
Clavien Dindo>IIIa	1	0	0,495

Tabelle 2 Ausgeheilte vs. Persistierende Lymphfistel

4 Diskussion

Ziel dieser klinischen Studie war es, die Inzidenz und Risikofaktoren sowie aktuelle Therapiemöglichkeiten der postoperativen Lymphfistel zu analysieren.

Allgemein wird angenommen, dass die postoperative Lymphfistel im Rahmen von chirurgischen Eingriffen hauptsächlich durch die Verletzung der Cisterna chyli und deren Abgängen entsteht [48]. Durch dieses Trauma am Lymphgefäßsystem kann es zu einem Übertritt von Lymphe ins Peritoneum kommen, was folglich die Entwicklung einer postoperativen Lymphfistel begünstigt [26].

In der Inzidenz der postoperativen Lymphfistel nach Pankreaseingriffen besteht eine große Schwankungsbreite zwischen den verschiedenen Studien. Die Literatur gibt eine Lymphfistelrate von bis zu 11% an [26]. Es gibt jedoch in Bezug auf die Inzidenz, die Risikofaktoren und die Therapie der Lymphfistel bislang nur wenige Daten. Assumpcao et al. beschreibt die postoperative Lymphfistel als eine seltene Komplikation, die nach chirurgischer Intervention am Pankreas beobachtet werden kann. So belief sich die Inzidenz in dieser Analyse auf 1,3% [55]. Weitere Analysen zur postoperativen Lymphfistel nach Pankreaschirurgie demonstrierten eine Lymphfistelrate von 1% [48], 6,7% [30] und 8% [65]. Die starken Unterschiede in der Inzidenz könnten daran liegen, dass es bislang noch keine einheitliche Definition der postoperativen Lymphfistel gab und so Anzeichen einer Lymphfistel nicht erkannt wurden. Dies könnte infolgedessen zu einer Unterschätzung der wahren Inzidenz in den jeweiligen Studien geführt haben. Bei vorliegender Arbeit entwickelte circa jeder fünfte Patient eine postoperative Lymphfistel. In Anbetracht der Daten dieser Arbeit kann angenommen werden, dass die Lymphfistel möglicherweise häufiger auftritt als in der Literatur angegeben. Ein Grund für die hohe Inzidenz in dieser Studie könnte sein, dass der Drainagezug auch bei Patienten ohne Anzeichen für eine Lymphfistel nach dem Beginn der enteralen Ernährung erfolgte. Die frühe enterale Ernährung ist laut Literatur mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative Lymphfistel assoziiert [26, 48]. Folglich ist ersichtlich, dass durch den späten Drainagezug in Kombination mit früher enteraler Ernährung mehr Lymphfisteln diagnostiziert und therapiert wurden als durch einen früheren Drainagezug. Dies wird durch eine Studie aus unserer Arbeitsgruppe untermauert, in der gezeigt werden konnte, dass die Inzidenz der Lymphfistel durch den frühen Drainagezug sinkt [66].

In vorliegender Arbeit konnte diese Erkenntnis nicht bestätigt werden. Ein früher Drainagezug war nicht mit einer sinkenden Inzidenz assoziiert. Dies könnte hier daran liegen, dass das Patientenkollektiv mit 39 Patienten relativ gesehen gering ist. Basierend auf eben genannter Erkenntnis könnte nun vermutet werden, dass eine verringerte Detektionsrate von Lymphfisteln mit einer erhöhten Inzidenz an

infektiösen Komplikationen assoziiert ist. In vorliegender Analyse war ein früher Drainagezug jedoch nicht mit einer erhöhten Morbidität verbunden. So zeigte sich bei keinem Patienten mit einem frühen Drainagezug (≤ 5 . postoperativen Tag) eine Komplikation $>$ Grad IIIa nach Clavien Dindo. Dies lässt möglicherweise dadurch erklären, dass sich ansammelnde Flüssigkeiten im Abdomen vom Peritoneum aufgenommen werden könnten. Man könnte daher die Vermutung anstellen, dass der beschriebene Mechanismus ebenso für die postoperative Lymphfistel gilt. So könnte auch diese Flüssigkeit vom Peritoneum resorbiert werden und mögliche Infektionen damit verhindert werden.

In der Literatur findet man unterschiedliche Risikofaktoren, die mit einer postoperativen Lymphfistel assoziiert sein können. Zwei retrospektive Arbeiten konnten in ihren Studien zeigen, dass die Anzahl der entfernten Lymphknoten mit der Entwicklung einer Lymphfistel korreliert [55, 58]. In der Studie von van der Gaag et. al konnte eine chronische Pankreatitis als möglicher Risikofaktor ermittelt werden [47]. Yilmaz et. al gaben den präoperativen Aszites und ein präoperativ erniedrigtes Albumin als Risikofaktoren an [38]. Für Baek et. al spielte ein erhöhtes Alter, eine rechtsseitige Hemikolektomie und der jeweilige Operateur eine Rolle [37]. Bei dieser Arbeit waren die meisten angenommenen Parameter nicht mit einer erhöhten Inzidenz der postoperativen Lymphfistel assoziiert. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass die Anzahl der Patienten in diesem Kollektiv zu gering war oder dass andere Parameter für die Entstehung der postoperativen Lymphfistel verantwortlich sind, die in dieser Analyse nicht untersucht wurden. Lediglich das Geschlecht zeigte eine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen. Dies lässt in vorliegendem geringem Kollektiv mit 39 Patienten vermuten, dass kein kausaler Zusammenhang vorliegt, sondern lediglich eine zufällige Korrelation bestand. Hinweise auf das weibliche Geschlecht als möglichen Risikofaktor konnte bereits durch eine Studie von van der Gaag et. al gezeigt werden. Hier wurde das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für eine postoperative Lymphfistel beschrieben ($p=0,034$) [47].

In der aktuellen Literatur wird zwar unter anderem das chirurgische Trauma als Risikofaktor angegeben – die frühe enterale Ernährung scheint jedoch mit einem deutlich höheren Risiko für die Entstehung einer postoperativen Lymphfistel behaftet zu sein [30, 48, 65].

In Anbetracht dieses Hintergrundes kommt nun die Frage auf, ob eine Therapie der postoperativen Lymphfistel notwendig ist oder ob diese in Form eines frühen Drainagezugs verhindert werden kann. Bei Notwendigkeit einer Therapie der postoperativen Lymphfistel stellt sich zudem die Frage, ob eine Therapie mittels alleiniger MCT-Diät als sinnvoll zu erachten ist oder ob eine Kombination mit einer totalen parenteralen Ernährung erfolgen sollte.

In vorliegender Arbeit erhielten alle Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel eine Therapie. Es wurden eine Diät mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT), die totale parenterale Ernährung (TPE) in Kombination mit einer MCT-Diät und die Therapie mit Octreotid mono durchgeführt. Hilal et. al beschreibt die MCT-Diät als eine sichere und effektive Methode in der Therapie der postoperativen Lymphfistel, da die Produktion von Lymphe durch die Gabe von mittelkettigen Triglyceriden verringert werden kann [31]. In einer Studie von Kaas et. al führte diese Diät innerhalb von sechs Tagen zu einer Ausheilung der postoperativen Lymphfistel [67].

In vorliegender Arbeit zeigte die MCT-Diät ebenso Erfolg. So konnte eine postoperative Lymphfistel bei allen Patienten, die mittels einer MCT-Diät behandelt wurden, komplikationslos ausheilen. Führt diese Therapieform nicht zum Erfolg kommt laut Literatur die totale parenterale Ernährung erst als zweite Wahl zum Einsatz [68, 69]. Anhand einer Studie von Evans et. al führte die totale parenterale Ernährung ebenso zum Erfolg - jedoch im Median erst nach 29 Tagen [33]. Weitere Studien gaben an, dass die postoperative Lymphfistel infolge einer Operation am Pankreas durch die TPE nach 5-19 Tagen ausheilen kann [26, 30, 65]. Wie soeben beschrieben wird die Therapie mit einer TPE in der Literatur kontrovers diskutiert und man kann daher annehmen, dass es hier noch keine klare Empfehlung in der Therapie der postoperativen Lymphfistel mittels einer MCT-Diät oder TPE gibt. In vorliegender Arbeit kam die alleinige Therapie mit einer TPE bei keinem Patienten zum Einsatz. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass sich die Patienten in einem guten klinischen Zustand befanden und es hier keiner Therapie mittels TPE bedarf und bzw. oder am geringen Kollektiv mit acht postoperativen Lymphfisteln in vorliegender Arbeit lag. Folglich kann hier keine Aussage über die Effektivität der TPE als alleinige Therapieform getroffen werden.

Van der Gaag et. al zogen die MCT Diät der TPE als Therapie bei einer postoperativen Lymphfistel jedoch ebenso vor [47]. Es erhielten 47 Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel eine MCT-Diät, drei Patienten erhielten eine TPE

[47]. Hier wurde angenommen, dass in der Gruppe mit der TPE eine MCT-Diät als Therapieform möglicherweise ausreichend gewesen wäre [47].

In vorliegender Arbeit wurde ebenso untersucht, ob eine alleinige Therapie mit einer MCT-Diät oder eine Kombination aus MCT-Diät und TPE als sinnvoll zu erachten ist. So wurde ein Vergleich zwischen einer Gruppe, die nur eine MCT-Diät erhielt und einer Gruppe, die eine MCT-Diät in Kombination mit einer TPE erhielt, durchgeführt. Zudem wurde unterschieden, ob es sich um eine persistierende oder eine ausgeheilte Lymphfistel handelte. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Auf Basis dieser Ergebnisse kann man daher vermuten, dass sich mit einer alleinigen Therapie mittels einer MCT-Diät im Falle einer postoperativen Lymphfistel kein Unterschied im Vergleich zur Kombination aus MCT-Diät mit TPE ergibt.

Die Therapie mittels MCT-Diät wird in der Literatur jedoch vorgezogen. So schlägt Besselink et. al in einer Studie vor, dass der Einsatz der MCT-Diät vor einer TPE vorgezogen werden sollte [27]. Eine Therapie mit einer TPE wird hier zwar als wirksam beschrieben; sie ziehe jedoch auch mehr Komplikationen als die Therapie mittels einer MCT-Diät nach sich [27].

Eine alleinige Therapie mittels einer MCT-Diät anstatt der Kombination aus MCT-Diät und TPE kann dadurch weiter bestärkt werden, dass die Therapie mit einer TPE in der Literatur mit einer erhöhten Komplikationsrate im Vergleich zur enteralen Ernährung assoziiert ist [70]. Zudem wurde bei der Behandlung mit einer TPE ein erhöhtes Infektionsrisiko über den Katheter festgestellt [47]. Die Annahme, dass eine alleinige Therapie mittels MCT-Diät sinnvoller ist und vor der Kombination aus MCT-Diät und TPE vorgezogen werden sollte, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen und sollte in zukünftigen Studien erörtert werden.

Zur Prophylaxe der postoperativen Pankreasfistel konnte die Hypothese, dass die prophylaktische Gabe von Octreotid bei Pankreasresektionen die Inzidenz der Pankreasfistel signifikant senkt, bereits bestätigt werden [71, 72]. Kuboki et. al wies zudem nach, dass Octreotid in der Therapie der Lymphfistel Wirkung zeigt, da das Drainagevolumen nach einem Tag signifikant sank und die Lymphfistel so schneller ausheilen konnte [48]. Daher kommt nun die Frage auf, ob eine prophylaktische Gabe von Octreotid bei der postoperativen Lymphfistel ebenso wie bei der postoperativen Pankreasfistel einen positiven Effekt auf die Inzidenz hat und daher als gängige Maßnahme erfolgen sollte.

Bei der Betrachtung der Patienten mit einer postoperativen in Kuboki et. al's Studie korrelierte die Gabe von Octreotid zusätzlich zur TPE mit einem signifikant früheren Drainagezug. So konnte die Drainage bei Patienten mit einer TPE und zusätzlicher Octreotidgabe bereits sieben Tage früher entfernt werden [48].

Es muss allerdings bedacht werden, dass die Anlage einer TPE zwar nachhaltig wirksam ist, sie jedoch Komplikationen nach sich zieht [27] und die postoperative Rekonvaleszenz behindern kann [50].

In diesem Kollektiv erwies sich in Bezug auf die Inzidenz keine statistische Signifikanz in der Octreotidprophylaxe der Lymphfistel. Dieses Ergebnis kann durch weitere Studien bestärkt werden, in denen gezeigt werden konnte, dass die Prophylaxe mit Somatostatin keinen vorbeugenden Effekt auf die Entwicklung einer Lymphfistel hat [47, 73, 74].

Die vorausgehend beschriebenen Erkenntnisse der Literatur und der vorliegenden Analyse implizieren, dass die postoperative Lymphfistel in den meisten Fällen zwar erfolgreich austherapiert werden kann – sie verdeutlichen aber auch, dass die bisher angewendeten Therapieformen für den Patienten einen längeren stationären Aufenthalt bedeuten. Van der Gaag et. al konnten in einer Studie bei Patienten im Zustand nach einer Pankreatikoduodenektomie zeigen, dass sich der Krankenhausaufenthalt für Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel im Vergleich zu Patienten ohne Lymphfistel, um drei Tage verlängert [47]. In einer Studie zur laparoskopischen kolorektalen Chirurgie von Matsuda et. al wurde ein vier Tage längerer stationärer Aufenthalt für Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel ermittelt [26, 61]. Dieses Phänomen konnte auch bei vorliegender Arbeit demonstriert werden. Hier blieben Patienten mit einer postoperativen Lymphfistel im Median sechs Tage länger stationär im Krankenhaus. Ein möglicher Grund dafür könnten die zusätzlichen Therapiemaßnahmen sein, welche einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bedingen. Durch diesen Zusammenhang stellt sich nun die Frage, ob durch den prolongierten Krankenhausaufenthalt und die resultierenden Therapiemaßnahmen infolge einer postoperativen Lymphfistel vermehrte Kosten anfallen.

Die Chirurgische Universitätsklinik Lübeck zeigte in einer Studie, dass sich die Betriebskosten für ein Klinikbett durch einen Aufenthalt auf einer Intermediate Care Station sowie auf einer Intensivstation signifikant erhöhen [64]. In vorliegendem Kollektiv ergeben sich hieraus bei einem im Median um sechs Tage verlängerten

Krankenhausaufenthalt Mehrkosten von ca. 1200 Euro, sofern der Patient auf einer Normalstation behandelt werden kann. Wird eine Behandlung auf einer Intermediate Care Station notwendig, belaufen sich die Mehrkosten für zusätzliche sechs Tage auf ca. 2700 Euro, auf einer Intensivstation sogar auf ca. 8400 Euro.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund aktueller Literatur der Schluss ziehen, dass durch eine postoperative Lymphfistel der Krankenhausaufenthalt signifikant verlängert wird [61] und zudem erhöhte Kosten durch die Therapie mit einer MCT-Diät und einer totalen parenteralen Ernährung anfallen [26]. Darüber hinaus kann vermutet werden, dass der verlängerte Krankenhausaufenthalt in Kombination mit den ausgedehnten Behandlungsmaßnahmen in Einzelfällen eine psychische Belastung für den Patienten darstellen.

In vorliegender retrospektiver Studie stellte der frühe Drainagezug – das heißt vor bzw. am fünften postoperativen Tag - einen hohen Stellenwert in der Therapie der postoperativen Lymphfistel dar. Dabei stellt sich nun die Frage, ob der frühe Drainagezug als mögliche Therapie ausreicht und ob postoperative Komplikationen bzw. eine erhöhte Morbidität durch eine fehlende Behandlung entstehen. Die postoperative Lymphfistel wird in der Literatur allgemein als Komplikation nach einem chirurgischen Eingriff angesehen [48, 55, 67]. Weitere Komplikationen, wie eine Unterernährung oder eine Immunsuppression, können laut Kuboki et. al durch die postoperative Lymphfistel bedingt sein [48]. Assumpcao et. al beschäftigten sich im Rahmen einer Studie ebenso mit der postoperativen Lymphfistel nach Pankreasresektionen und gaben folgende resultierende Komplikationen an: 92% litten unter einer Unterernährung, die mit einem Serumalbuminwert von $<3,5\text{mg/dl}$ einherging, bei 13% kam es zu einer Sepsis, 4% erlitten einen Abszess, 6% eine Peritonitis und 4% entwickelten zudem eine postoperative Pankreasfistel [27, 55].

Auf Basis dieser Ergebnisse in der Literatur könnte man annehmen, dass bei Patienten, bei denen eine unvollständig behandelte Lymphfistel vorlag, das Risiko für postoperative Komplikationen erhöht ist. Um dies weiter zu analysieren, wurde in vorliegendem Kollektiv einer gesonderten Gruppe die chirurgische Drainage trotz einer persistierenden Lymphfistel vorzeitig gezogen. Danach erfolgte der Vergleich mit einer Gruppe, in der nur ausgeheilte Lymphfisteln vorlagen. Dabei konnte gezeigt werden, dass in beiden Gruppen keine Notwendigkeit einer CT-Punktion innerhalb von 90 Tagen postoperativ bestand. Daraus lässt sich erschließen, dass

das Ausbehandeln und das Ignorieren der Lymphfistel als gleichwertig zu erachten ist.

Auf Basis dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass in vorliegendem Kollektiv ein früher Drainagezug nicht mit einer erhöhten Morbidität einherging. Diese Erkenntnisse bestärken den frühen Drainagezug trotz einer persistierenden Lymphfistel als zukünftige Therapieform. Dennoch gilt es zu bedenken, dass es zwar zu keiner erhöhten Morbidität nach frühem Drainagezug kam, die Inzidenz der postoperativen Lymphfistel in vorliegender Arbeit durch einen frühen Drainagezug jedoch nicht sank. Hier lässt sich das geringe Patientenkollektiv mit 39 Patienten und acht postoperativen Lymphfisteln als mögliche Ursache anbringen.

Dennoch gilt es weiter zu bedenken, dass es Schwächen in dieser Arbeit sowie in retrospektiven Studien im Allgemeinen gibt. Es ist wichtig zu erwähnen, dass ein Teil der Patienten mit einem vorzeitigen Drainagezug bereits zuvor eine Therapie erhielt. Man könnte daher vermuten, dass diese Therapie ebenso zur Ausheilung der postoperativen Lymphfistel beigetragen haben könnte. Ferner konnte der postoperative Verlauf nach der Entlassung aus dem Krankenhaus nicht bei allen Patienten erfasst werden, da sich ein geringer Teil der untersuchten Patienten nicht mehr zur Nachsorge im Klinikum Großhadern vorstellte. Ein möglicher Grund dafür könnte zum einen sein, dass der jeweilige Patient nach Entlassung keine Komplikationen entwickelte und so keine Notwendigkeit für eine Nachsorgeuntersuchung sah. Weitere Umstände, wie zum Beispiel ein Umzug in eine andere Stadt oder Region könnten ebenso damit zusammenhängen, dass die Nachsorge nicht oder in einem anderen Haus in Anspruch genommen wurde. Zum anderen könnte der Patient jedoch nach Entlassung Komplikationen entwickelt haben und sich dennoch in einem anderen Haus zur Nachsorge vorgestellt haben. Schlussendlich ist es nicht möglich für diesen Teil des Kollektivs eine Aussage über den weiteren Verlauf nach Entlassung zu treffen.

Allgemeine Schwächen einer retrospektiven Studie könnten darin bestehen, dass keine Kausalzusammenhänge ermittelt werden können und sich die Richtung des Zusammenhangs somit nicht eindeutig belegen lässt. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass ein Ergebnis nicht nur durch eine Ursache bedingt ist, sondern durch einen Dritten (sogenannter Confounder) gestört wird.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Therapie der postoperativen Lymphfistel nach Pankreaslinksresektionen untersucht. Hierbei wurde bei Auftreten einer postoperativen Lymphfistel zwischen vier möglichen Therapieformen unterschieden: Einer MCT-Diät, einer totalen parenteralen Ernährung (TPE), einer Kombination aus MCT-Diät und TPE sowie einer Therapie mit Octreotid mono. Zudem bestand die Möglichkeit, dass keine Therapie erfolgte. In der Literatur wird angenommen, dass eine postoperative Lymphfistel im Rahmen von chirurgischen Eingriffen bei Verletzung der Cisterna chyli und deren Abgängen entsteht [48]. Durch diese Verletzung kann es zu einem Übertritt von Lymphflüssigkeit ins Peritoneum kommen, was eine postoperative Lymphfistel begünstigen könnte [26]. Diese postoperativ auftretenden Lymphfisteln werden zwar häufig mit Diätereinschränkungen behandelt, jedoch sind diese mit einer erheblichen Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation unter anderem untersucht, ob postoperative Lymphfisteln bis zum vollständigen Sistieren der Lymphförderung austherapiert werden müssen oder ob die Drainagen vorzeitig entfernt werden können.

Das Patientenkollektiv in vorliegender Arbeit umfasste 227 Patienten, welche im Zeitraum zwischen 2014 und 2016 in der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München am Pankreas operiert wurden. Für die statistische Analyse wurde speziell eine Gruppe von 39 Patienten ausgewählt, welche mittels einer Pankreaslinksresektion versorgt wurde. Es erfolgte sodann die Unterteilung in zwei weitere Gruppen: Eine Gruppe, die eine postoperative Lymphfistel entwickelte (n=8) und eine Kontrollgruppe, bei welcher lediglich eine seröse Drainage und somit keine Lymphfistel festgestellt werden konnte (n=31).

In vorliegender Arbeit wurde die alleinige Therapie mittels MCT-Diät mit einer Kombination aus MCT-Diät und TPE bei Vorliegen einer ausgeheilten vs. einer persistierenden Lymphfistel verglichen. Hierbei wurde im Vergleich der Therapieformen ein p-Wert von $p=0,64$ errechnet.

Man kann auf Basis dieses Ergebnisses demnach annehmen, dass eine alleinige Therapie mittels MCT-Diät keinen Unterschied gegenüber der Kombination aus MCT-Diät und TPE bringt. Inwieweit eine alleinige Therapie mittels MCT-Diät als sinnvoller

zu erachten ist bedarf weiterer Untersuchungen und sollte in zukünftigen Studien erörtert werden.

In vorliegender Arbeit ist ein weiteres wichtiges Ergebnis, dass ein früher Drainagezug mit keiner erhöhten Morbidität assoziiert ist ($p=0,618$).

Zusammenfassend lässt sich aufgrund vorliegender Ergebnisse der Schluss ziehen, dass das vorzeitige Entfernen der Drainage und somit das Ignorieren der Lymphfistel möglicherweise eine sinnvolle Therapie der Lymphfistel ist. Dies bedarf jedoch weiteren Untersuchungen und sollte in folgenden Arbeiten erörtert werden.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Weniger M, D'Haese JG, Bidlingmaier E, Becker S, Ilmer M, Angele MK, Hartwig W, Werner J. Postoperative chyle leak after pancreatic surgery - Is treatment effective? im Journal Visceral Surgery 2021, PMID: 34023249.

6 Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Kurzversion 1.0, Registernummer: 032-010OL. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2013: p. 22-24.
2. Siewert J. R., Rothmund M., and Schumpelick V., Onkologische Chirurgie. Springer, 2010. 3. Auflage: p. 565-584.
3. Teufel, A., Basics Humangenetik. 2014. 2. Auflage.
4. <http://columbiasurgery.org/news/2015/08/17/pancreatic-cysts>.
5. Daten zur Epidemiologie, verfügbar unter www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html. Robert Koch Institut; Zentrum für Krebsregisterdaten, 2012.
6. Rahib, L., et al., Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. Cancer Research, 2014. 74(11): p. 2913-2921.
7. Ferlay, J., C. Partensky, and F. Bray, More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. Acta Oncologica, 2016. 55(9-10): p. 1158-1160.
8. Herold, G., Innere Medizin. 2017: p. 506-507.

9. Gillen, S., et al., Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Medicine*, 2010. 7(4): p. e1000267.
10. Leitlinie Pankreaskarzinom. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), 2017.
11. Gluth, A.K., Axial Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms - ein Update. *Schwerpunkt*, 2014.
12. Grützmann, R.D., M, Appleby Operation for Locally Advanced Tumour of the Pancreatic Body and Tail – A Video Demonstration. 2015.
13. McGuigan, A., Kelly, Paul, Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, 2018.
14. Neoptolemos, J.P., et al., Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017. 389(10073): p. 1011-1024.
15. Conroy, T., et al., FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 379(25): p. 2395-2406.
16. Yang, F., et al., Modified FOLFIRINOX for resected pancreatic cancer: Opportunities and challenges. *World J Gastroenterol*, 2019. 25(23): p. 2839-2845.
17. Burris, H.A., 3rd, et al., Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1997. 15(6): p. 2403-13.
18. Conroy, T., et al., FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364(19): p. 1817-25.
19. Von Hoff, D.D., et al., Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*, 2013. 369(18): p. 1691-703.
20. Reissfelder, C., et al., Pankreaskarzinom. *Der Chirurg*, 2007. 78(11): p. 1059-1072.
21. Zhou, Y.-M., et al., An evidence-based approach to the surgical interventions for severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *The Surgeon*, 2017.
22. Napoli, N., et al., Robotic versus open pancreatoduodenectomy: a propensity score-matched analysis based on factors predictive of postoperative pancreatic fistula. *Surgical Endoscopy*, 2017.
23. Vollmer, C.M., et al., A Root-Cause Analysis of Mortality Following Major Pancreatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012. 16(1): p. 89-103.

24. Bassi, C.e.a., Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPS) definition. *Surgery*, 2005.
25. 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.
26. Weniger, M., et al., Treatment options for chylous ascites after major abdominal surgery: a systematic review. *The American Journal of Surgery*. 211(1): p. 206-213.
27. Besselink, M.G., et al., Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery*, 2017. 161(2): p. 365-372.
28. van Rijssen, L.B., et al., Reply to a letter to the editor regarding the International Study Group on Pancreatic Surgery definition and classification of chyle leak after pancreatic operation. *Surgery*, 2017.
29. Pan, W., et al., Incidence and risk factors of chylous ascites after pancreatic resection. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015. 8(3): p. 4494-4500.
30. Malik, H.Z., et al., Chyle Leakage and Early Enteral Feeding following Pancreatico-Duodenectomy: Management Options. *Digestive Surgery*, 2007. 24(6): p. 418-422.
31. Hilal, M.A., et al., Postoperative Chyle Leak After Major Pancreatic Resections in Patients Who Receive Enteral Feed: Risk Factors and Management Options. *World Journal of Surgery*, 2013. 37(12): p. 2918-2926.
32. Leibovitch, I., et al., The diagnosis and management of postoperative chylous ascites. *The Journal of Urology*. 167(2): p. 449-457.
33. Evans, J.G., et al., Chylous Ascites After Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection: Review of the M. D. Anderson Experience. *The Journal of Urology*, 2006. 176(4): p. 1463-1467.
34. Zalles-Vidal, C.R., et al., Chylous Ascites in a Newborn with Gastroschisis. Case Report. *Journal of Neonatal Surgery*, 2017. 6(1): p. 16.
35. Han D, W.X., Li J et al., Postoperative chylous ascites in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22.
36. Nishigori, H., et al., Postoperative chylous ascites after colorectal cancer surgery. *Surgery Today*, 2012. 42(8): p. 724-728.
37. Baek, S.-J., et al., Incidence and risk factors of chylous ascites after colorectal cancer surgery. *The American Journal of Surgery*, 2013. 206(4): p. 555-559.

38. Yilmaz M, A.S., Isik B., et al, Chylous ascites after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl*, 2012. 18.
39. Kim, B.S., et al., Chylous Ascites as a Complication of Laparoscopic Nephrectomy. *The Journal of Urology*, 2010. 184(2): p. 570-574.
40. Lim, C., et al., Selective Policy of No Drain after Pancreaticoduodenectomy Is a Valid Option in Patients at Low Risk of Pancreatic Fistula: A Case-Control Analysis. *World Journal of Surgery*, 2013. 37(5): p. 1021-1027.
41. Bo, T., et al., General complications following laparoscopic-assisted gastrectomy and analysis of techniques to manage them. *Surgical Endoscopy*, 2009. 23(8): p. 1860-1865.
42. Kunisaki, C., et al., Predictive factors for surgical complications of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Surgical Endoscopy*, 2009. 23(9): p. 2085-2093.
43. Yol, S., et al., A rare complication of D3 dissection for gastric carcinoma: chyloperitoneum. *Gastric Cancer*, 2005. 8(1): p. 35-38.
44. Lo, S.-S., et al., Higher morbidity and mortality after combined total gastrectomy and pancreaticosplenectomy for gastric cancer. *World Journal of Surgery*, 2002. 26(6): p. 678-682.
45. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, Prometheus, *LernAtlas der Anatomie; Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 2005: p. 68.
46. <https://flexikon.doccheck.com/de/Lymphe>.
47. van der Gaag, N.A., et al., Chylous Ascites after Pancreaticoduodenectomy: Introduction of a Grading System. *Journal of the American College of Surgeons*, 2008. 207(5): p. 751-757.
48. Kuboki, S., et al., Chylous ascites after hepatopancreatobiliary surgery. *British Journal of Surgery*, 2013. 100(4): p. 522-527.
49. Strobel, O., et al., Incidence, risk factors and clinical implications of chyle leak after pancreatic surgery. *British Journal of Surgery*, 2017. 104(1): p. 108-117.
50. Andersen, H.K., S.J. Lewis, and S. Thomas, Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006(4).
51. Capocasale, E., et al., Incidence, diagnosis, and treatment of chylous leakage after laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation*, 2012. 93(1): p. 82-6.
52. Biermasz, N.R., New medical therapies on the horizon: oral octreotide. *Pituitary*, 2017: p. 1-5.
53. Karow, T. and R. Lange-Roth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2017. 25. Auflage(750-751).

54. Berzigotti, A., et al., Octreotide in the outpatient therapy of cirrhotic chylous ascites: A case report. *Digestive and Liver Disease*, 2006. 38(2): p. 138-142.
55. Assumpcao, L., et al., Incidence and Management of Chyle Leaks Following Pancreatic Resection: A High Volume Single-Center Institutional Experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2008. 12(11): p. 1915-1923.
56. McGuigan, J.E., et al., Studies of the immunologic defects associated with intestinal lymphangiectasia: With some observations on dietary control of chylous ascites. *Annals of Internal Medicine*, 1968. 68(2): p. 398-404.
57. Pabst TS 3rd, M.J.K., Schilling JD, et al., Management of chyloperitoneum after abdominal aortic surgery. *Am J Surg.*, 1993. 2(194-8).
58. Tulunay, G., et al., Chylous ascites: Analysis of 24 patients. *Gynecologic Oncology*, 2012. 127(1): p. 191-197.
59. Browse NL, W.N., Russo F, Aetiology and treatment of chylous ascites. *Br. J. Surg.*, 1992. 79.
60. Aoki, H., et al., Milk-Based Test as a Preventive Method for Chylous Ascites following Pancreatic Resection. *Digestive Surgery*, 2010. 27(5): p. 427-432.
61. Matsuda, T., et al., Chylous ascites as a complication of laparoscopic colorectal surgery. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 2013. 6(4): p. 279-284.
62. 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. *Annals of Surgery*, 2004. 240(2): p. 205-213.
63. Gaus, W. and R. Mucbe, *Medizinische Statistik; Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. 2014: p. 282-292.
64. Clade, H., *Krankenhaus-Management: Kompetenzzentren sind zukunftsträchtig*; <https://www.aerzteblatt.de/archiv/43690/Krankenhaus-Management-Kompetenzzentren-sind-zukunftstraechtig>. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2004, October 8. 101(41).
65. Noji T., N.T., Ambo Y., et. al, Early enteral feeding after distal pancreatectomy may contribute to chyle leak. *Pancreas*, 2012. 41(331-3).
66. Weniger M, D'Haese JG, Bidlingmaier E, Postoperative chyle leak after pancreatic surgery - Is treatment effective? *Journal Visceral Surgery* 2021 May 19
67. Kaas, R., L.D. Rustman, and F.A.N. Zoetmulder, Chylous ascites after oncological abdominal surgery: incidence and treatment.

- European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2001. 27(2): p. 187-189.
68. Ablan, C., F.N. Littooy, and R.J. Freeark, Postoperative chylous ascites: Diagnosis and treatment: a series report and literature review. Archives of Surgery, 1990. 125(2): p. 270-273.
 69. Baniel, J., et al., Management of Chylous Ascites after Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Cancer. The Journal of Urology, 1993. 150(5, Part 1): p. 1422-1424.
 70. Goonetilleke KS, S.A., Systematic review of perioperative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. 2006: p. 5-13.
 71. Gurusamy, K.S., et al., Somatostatin analogues for pancreatic surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(4).
 72. Allen, Gonen, and Brennan, Pasireotide for Postoperative Pancreatic Fistula. New England Journal of Medicine, 2014. 371(9): p. 875-876.
 73. Collard, J.-M., et al., Conservative Treatment of Postsurgical Lymphatic Leaks With Somatostatin-14. Chest, 2000. 117(3): p. 902-905.
 74. Rimensberger, P.C., et al., Treatment of a persistent postoperative chylothorax with somatostatin. The Annals of Thoracic Surgery, 1998. 66(1): p. 253-254.

7 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. med. Werner Hartwig für die freundliche Überlassung meines Doktorarbeitsthemas. Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Maximilian Weniger, der mich über die gesamte Zeit begleitet und mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Zudem möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Jan G. D'Haese für die Unterstützung bedanken. Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester, die immer an mich geglaubt und mich in jeglicher Situation unterstützt haben. Mein herzlichster Dank gilt meinem Ehemann Ulrich, der immer für mich da ist und mich auch in den schwierigen Phasen dieser Arbeit motiviert hat. Ebenso möchte ich mich bei meiner Kollegin und Freundin Marissa herzlich für ihre Unterstützung bedanken.

8 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Elisabeth Carolin Bidlingmaier, geb. Faller, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Die Therapie der postoperativen Lymphfistel nach Pankreaslinksresektionen“ selbstständig 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.

München, den 05.04.2023

Ort, Datum

Elisabeth Carolin Bidlingmaier

Unterschrift

9 Lebenslauf

Studium:

10/2012-05/2019	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2014	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2018	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2019	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

02/2015 – 03/2015	Gynäkologie und Geburtshilfe im Marienhospital Stuttgart
09/2015 – 09/2015	Dermatologie und Allergologie im Klinikum Stuttgart
02/2016 – 03/2016	Allgemeinmedizin, multimodale Schmerztherapie und Akupunktur in der Lehrpraxis der LMU von Jochen Pöller, München
02/2017 – 03/2017	Gynäkologie und Geburtshilfe in der München Klinik Harlaching

Praktisches Jahr:

05/2018 – 09/2018	Chirurgie in der München Klinik Neuperlach
09/2018 – 12/2018	Gynäkologie und Geburtshilfe im Helios Klinikum München West
12/2018 – 04/2019	Innere Medizin in der München Klinik Neuperlach

Facharztausbildung:

06/2019 - bis dato	Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe am Helios Klinikum München West
--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------