

Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am
Universitätsklinikum Augsburg
ehemaliges akademisches Lehrkrankenhaus der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Matthias Anthuber



Einfluss der intraoperativen endoluminalen Pyloromyotomie auf die Häufigkeit der Magenentleerungsstörung nach pyloruserhaltender Duodenohepankreatektomie – eine retrospektive Studie

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

vorgelegt von
David Rafael Marques Pinto
aus
Coimbra

Jahr
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Matthias Anthuber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Jan G. D'Haese Prof. Dr. Werner Hartwig
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Matthias Schrempf
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	09.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract (English)	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung.....	12
1.1 Tumore des Pankreas und der periampullären Region	12
1.2 Epidemiologie und Pathologie.....	12
1.3 Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom	15
1.4 Klinik.....	18
1.5 Diagnostik	19
1.6 Therapie des Pankreas- und periampullären Karzinoms.....	21
1.6.1 Kriterien zur Resektion.....	21
1.6.2 Chirurgische Therapie bei kurativer Intention	23
1.6.3 Multimodale Therapie	25
1.6.4 Palliative Therapie und „best supportive care“ bei Fernmetastasierung.....	26
1.7 Komplikationen nach PD	27
1.7.1 Postoperative Blutung nach PD	28
1.7.2 Postoperative Pankreasfistel (POPF) nach PD	28
1.7.3 Magenentleerungsstörung nach PD.....	29
1.8 Ziele der Arbeit.....	31
2 Material und Methoden	33
2.1 Studienpopulation und Studiendesign	33
2.2 Die Duodenohepatopankreatektomie.....	33
2.2.1 Pyloromyotomie und -dehnung.....	34
2.3 Definitionen.....	36
2.3.1 Verzögerte Magenentleerung (engl. delayed gastric emptying, DGE)	36
2.3.2 Feste Kost	36
2.3.3 Intraabdominellen Komplikation	36
2.3.4 Postoperative Pankreasfistel – POPF	37
2.3.5 Lymphfistel	37
2.3.6 Clavien-Dindo Klassifikation und CCI.....	38
2.3.7 ASA-Klassifikation.....	38
2.3.8 Adipositas.....	38
2.3.9 Präoperativer Diabetes mellitus.....	38
2.3.10 Präoperative Niereninsuffizienz	39
2.4 Endpunkte	39
2.4.1 Primärer Endpunkt.....	39
2.4.2 Sekundäre Endpunkte	39
2.5 Statistische Auswertung.....	39
3 Ergebnisse	41
3.1 Studienpopulation.....	41

3.2	Charakteristika der Pyloromyotomie- und der Dehnungs-Gruppe.....	42
3.3	Peri- und postoperativer Verlauf	44
3.3.1	Intraoperativer Verlauf.....	44
3.3.2	Kostaufbau und Notwendigkeit einer Magensonde.....	44
3.3.3	Postoperative Komplikationen	45
3.4	Risikofaktoren und protektive Faktoren für die DGE.....	47
3.4.1	Präoperative Charakteristika.....	47
3.4.2	Operationstechnik und DGE	47
3.4.3	Postoperative Komplikationen und DGE.....	48
3.5	Histopathologie	51
3.6	Aufenthaltsdauer	53
4	Diskussion.....	55
4.1	Vergleich der pyloruserhaltenden Duodenohepatektomie und der klassischen Duodenohepatektomie in Bezug auf die Häufigkeit des postoperativen DGE	55
4.2	Chirurgische Ansätze zur Reduktion der DGE nach PD und ppPD	56
4.2.1	„Single-Loop“ vs. Roux-Y vs. BII-Rekonstruktion.....	56
4.2.2	Antekolische versus retrokolische Rekonstruktion.....	58
4.2.3	Pylorusresektion.....	59
4.2.4	Pyloromyotomie und DGE.....	61
4.2.5	Dehnung.....	62
4.2.6	Anastomosentechniken	62
4.3	Pharmakologische Ansätze zur Reduktion der DGE	63
4.3.1	Hydrokortison.....	63
4.3.2	Octreotid	63
4.3.3	Intraoperative Flüssigkeitsrestriktion	63
4.4	Einfluss von Komplikationen auf DGE-Rate	64
4.5	Laparoskopische Pankreasresektion	66
4.6	Roboter-assistierte PD.....	66
4.7	Letalität und Morbidität.....	67
4.8	Sicherheit der Pyloromyotomie.....	68
4.9	Limitationen dieser Arbeit.....	68
4.10	Schlussfolgerung.....	69
4.11	Zusammenfassung.....	69
5	Publikation	70
	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung.....	88
	Eidesstattliche Versicherung.....	89
	Lebenslauf.....	Erro! Indicador não definido.
	Publikationsliste.....	90

Zusammenfassung

Die Inzidenz von Pankreaskopfkarzinomen, distalen Gallengangskarzinomen und Papillenkarcinomen stieg in den letzten Jahrzehnten an. Die Duodenohemipankreatektomie (PD) stellt die einzige kurative Therapieoption dar.

In „High Volume Zentren“ wird heute eine Letalität von unter 5% erreicht, allerdings bleibt die Morbidität dieses Eingriffs hoch. Eine der häufigsten Komplikationen nach PD ist die verzögerte Magenentleerung („delayed gastric emptying“ – DGE), welche mit einer reduzierten Lebensqualität, verlängertem Krankenhausaufenthalt und erhöhten Kosten assoziiert ist.

Die Ätiologie der DGE ist multifaktoriell und ihre Pathophysiologie ist noch nicht vollständig verstanden. Eine mögliche Ursache für die DGE nach pyloruserhaltender PD (ppPD) ist eine Störung der Pylorusfunktion.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es zu untersuchen, ob die intraoperative endoluminale Pyloromyotomie vor der Anlage der Duodenojejunostomie während der ppPD, die Inzidenz der DGE reduziert. Zudem sollte in der vorliegenden Arbeit die Rate an postoperative Komplikationen, der Schweregrad der DGE, die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Sterblichkeit untersucht werden.

Patienten, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2017 eine ppPD erhielten, wurden anhand der durchgeführten OP-Schritte vor der Anlage der Duodenojejunostomie in zwei Gruppen eingeteilt (Pyloromyotomie-Gruppe und Dehnungs-Gruppe). Der primäre Endpunkt war die DGE-Rate nach ISGPS-Definition. Sekundäre Endpunkte waren die Rate an postoperativen Komplikationen, Schweregrad der DGE, Aufenthaltsdauer und Letalität.

Es wurden 110 Patienten in diese Studie eingeschlossen, wobei eine Pyloromyotomie bei 44 Patienten durchgeführt wurde (40%). Die Inzidenzrate der DGE bei den untersuchten Patienten betrug 56,4% (62 von den 110 Patienten). Die Pyloromyotomie war in dieser Arbeit im Vergleich mit der Dehnung mit einer signifikanten Reduktion der Rate an DGE assoziiert (40,9% vs. 66,7%; OR 0,35, 95% KI 0,16-0,76; $p = 0,008$). Diese Assoziation konnte in der multivariaten Analyse bestätigt werden (OR 0,32, 95% KI 0,13-0,77; $p = 0,011$). Das Vorhandensein mindestens einer intraabdominellen Komplikation war mit einem erhöhten Risiko für eine DGE verbunden (OR 5,54, 95% KI 2,00-15,36; $p < 0,001$). Die Inzidenz einer primären DGE, also dem Auftreten einer DGE ohne gleichzeitiges Vorliegen einer intraabdominellen Komplikation, war in der Pyloromyotomie-Gruppe signifikant geringer als in der Dehnungs-Gruppe (29% vs. 53,7%, OR 0,35, 95% KI, 0,13-

0,95, $p=0,037$). Hinsichtlich Morbidität, Letalität und Aufenthaltsdauer zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken.

Zusammenfassend war in der vorliegenden Arbeit die intraoperative endoluminale Pyloromyotomie im Rahmen einer ppPD mit einer reduzierten DGE-Rate assoziiert.

Diese einfache und sichere Technik kann potentiell das Auftreten einer DGE reduzieren.

Abstract (English)

The incidence of pancreas head tumors and periampullary tumors has been increasing in the last decades, in particular the incidence of the ductal adenocarcinomas of the head of the pancreas. The partial pancreaticoduodenectomy (PD) is the therapeutic gold standard and represents the only curative therapy option for patients with a resectable tumor.

With the improvements in surgical techniques, intensive care and handling of complications, mortality rates are less than 5% in high-volume centers. However, perioperative morbidity remains high after PD. One of the most common complications after PD or pylorus-preserving PD (ppPD), is delayed gastric emptying (DGE), which is associated with a reduction of quality of life, longer hospital stay and higher costs. The etiology of the DGE is multifactorial and pathophysiological not yet fully understood. A possible cause of DGE after ppPD is a dysfunction of the pylorus.

The aim of this retrospective study, was to assess whether an intraoperative endoluminal pyloromyotomy during ppPD prior to the duodenojejunostomy reduces the rate of DGE. Another objective of this study, was to investigate the rate of postoperative complications, DGE grades, duration of hospital stay and postoperative mortality.

In this study patients who underwent a ppPD between January 2015 and December 2017 were included. They were divided in two different groups according to the operation technique that was performed: pyloromyotomy group and dilatation group (no pyloromyotomy). The primary endpoint was the rate of DGE according to the definition of the International Study Group of Pancreas Surgery (ISGPS). Secondary endpoints were the incidence of postoperative complications, grade of the DGE, duration of hospital stay and mortality. The confirmatory analysis of the primary endpoint was performed using multivariate analysis.

There were 110 patients included in this study. A ppPD was performed in 44 patients (40%). DGE of any grade was present in 56,4% of all patients (62 from 110 patients). The DGE rate was significantly lower in the group that received a pyloromyotomy (when compared with the group that do not receive a pyloromyotomy (40,9% vs. 66,7% respectively, $p=0,008$). Not only was the pyloromyotomy associated with a risk reduction of DGE in the univariate analysis (OR 0,35, 95% CI 0.16-0,76; $p = 0,008$) but this could also be demonstrated in the multivariate analysis (OR 0.32, 95% CI 0,13-0,077; $p = 0,011$). The presence of postoperative complications was significantly associated with a higher risk of developing DGE (OR 5,54, 95% CI 2.00-15.36; $p < 0,001$). The incidence of primary DGE, that means DGE in the absence of an intraabdominal complication, was also

significantly lower in the pyloromyotomy group (29% vs. 53,7%, OR 0,35, 95% KI, 0,13-0,95, $p=0,037$).

Regarding secondary endpoints, there was no statistically significant differences between both groups.

In this retrospective study, the intraoperative endoluminal pyloromyotomy during ppPD was associated with a reduced risk of DGE. Endoluminal pyloromyotomy seems to be a simple and safe technique to reduce the rate of DGE after ppPD.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Endoluminale Pyloromyotomie bei 6 Uhr und 12 Uhr	35
Abbildung 2 - Atraumatische Pylorusdehnung mit Kornzange.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Inzidenz von periampullären Tumoren (1-5,10,11,13-15,17)	15
Tabelle 2 - Umwelt- / modifizierbare Risikofaktoren für das PDAC (22-31).....	16
Tabelle 3 - Genetische Risikofaktoren für PDAC (40-50)	18
Tabelle 4 - Resektionskriterien eines PDAC und periampullären Karzinome	22
Tabelle 5 - ISGPS-Definition für DGE.....	36
Tabelle 6 - ISGPS-Definition für POPF	37
Tabelle 7 - Pankreaseingriffe im Klinikum Augsburg zwischen Januar 2015 und Dezember 2017.....	41
Tabelle 8 - Charakteristika der Studienpopulation.....	42
Tabelle 9 - Charakteristika der Pyloromyotomie- und der Dehnungs-Gruppe	43
Tabelle 10 - Intraoperative Verlauf beider Operationstechniken	44
Tabelle 11 - Postoperativer Kostenaufbau und Notwendigkeit einer Magensonde.....	45
Tabelle 12 - Postoperative Komplikationen beider Operationstechniken.....	46
Tabelle 13 - Risiko- und Schutzfaktoren für DGE.....	50
Tabelle 14 - Einfluss der Operationstechnik in Bezug auf DGE	48
Tabelle 15 - Postoperative Komplikationen und DGE.....	48
Tabelle 16 - Postoperative Histologie	52
Tabelle 17 - Operationstechnik und Histologie	53
Tabelle 18 - Postoperative Histologie und UICC-Stadium in Bezug auf DGE	53
Tabelle 19 - Operationstechnik und Aufenthaltsdauer.....	54
Tabelle 20 - Einfluss der DGE auf die Aufenthaltsdauer	54

Abkürzungsverzeichnis

AHC – Arteria hepatica communis
AJCC - American Joint Committee on Cancer
AMS – Arteria mesenterica superior
ASA - American Society of Anesthesiologists
AT – Ataxia teleangiectatica
BD-IPMN – Seitenast-Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
BMI – Body mass index
CA – Carbohydrate antigen
CCI – Comprehensive complication index
CF – Zystische Fibrose
CI – engl. confidence interval
CRP – C-reaktives Protein
CT – Computertomographie
DHC – Ductus hepaticus communis
DM – Diabetes mellitus
DW – Durchschnitt
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
EM – endoluminale Pyloromyotomie
ERCP – Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ESMO – European society for medical oncology
EUS – Endoskopische Ultraschalluntersuchung
FAMMM – Familiär atypische multiple mole Melanom
FAP – Familiäre adenomatöse Polyposis
GEP-NEN – Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Neoplasien
GG – Gallengang
GI – Gastrointestinal
GIST – Gastrointestinale Stromatumoren
HBOCS – hereditary breast and ovarian cancer Syndrom
HNPCC – Lynch Syndrom
HP – vererbliche Pankreatitis
IQR – Interquartilabstand
ISGPS – International study group of pancreatic surgery
IPMN – Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie

IPNB – intraduktale papilläre Neoplasien der Gallengänge
KI – Konfidenzintervall
MCN – Muzinös-zystische Neoplasie
MD-IPMN – Hauptgang-Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
MRCP – Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie
MRT – Kernspintomographie
MS – Magensonde
MT-IPMN – Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom Mischtyp
MW – Durchschnittswert
NEN – Neuroendokriner Tumor
NI – Niereninsuffizienz
NSTEMI - Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt
OP – Operation
PD – Duodenohepatektomie
PDAC – Duktales Adenokarzinom des Pankreas
PJS – Peutz-Jeghers Syndrom
pNEN – Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas
POPF – Postoperative Pankreasfistel
PPH – Postoperative Blutung nach Pankreasresektion
ppPD – Pylorerhaltende Duodenohepatektomie
prPD – Duodenohepatektomie mit Pylorusresektion
SPN – pseudopapilläre Neoplasie
Tbc – Tuberkulose
TC – Truncus coeliacus
UICC – Union for international cancer control
V1G – Verwandt 1. Grades
VL – Vena lienalis
VMS – Vena mesenterica superior
Vor-OPs – Voroperationen
VP – Vena porta

1 Einleitung

1.1 Tumore des Pankreas und der periampullären Region

Periampulläre Tumore sind eine heterogene Gruppe von Neoplasien, die im Pankreaskopf und im Bereich der Ampulla Vateri des Duodenums entstehen. Zu diesen gehören nicht nur Tumore, die vom Pankreasgewebe und Strukturen der Ampulla Vateri ausgehen, sondern auch Tumore des distalen Gallengangs und des Duodenums. Periampulläre Tumore sind in der Bildgebung nur schwer voneinander zu differenzieren, sie zeichnen sich allerdings durch einen ähnlichen chirurgischen Therapieansatz aus. Der größte Anteil der periampullären Tumore sind maligne Adenokarzinome. Andere seltene Neoplasien des Pankreas und der periampullären Region sind neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNEN), das Azinarzellkarzinom, die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN), die muzinös-zystische Neoplasie (MCN), die solide pseudopapilläre Neoplasie (SPN) und Pankreasmetastasen.

1.2 Epidemiologie und Pathologie

Die häufigsten malignen Tumore im periampullären Bereich sind Adenokarzinome mit einer Inzidenz von 65-80% [1]. Die histopathologische Aufarbeitung von Duodenohepatektomie-Präparaten aus high-volume Zentren ergab, dass der häufigste Tumor mit 40-66% das duktales Adenokarzinom des Pankreas (engl. pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) ist, gefolgt von Adenokarzinomen der Ampulla Vateri (6-19%), des distalen Gallengangs (8-12%) und des Duodenums (3-10%) [2-5].

Die überwiegende Mehrheit (85%) der bösartigen Pankreastumoren geht vom Gangepithel der kleinen Pankreasgänge aus und wird als duktales Adenokarzinom des Pankreas bezeichnet. Etwa 70-80% dieser Tumoren sind im Pankreaskopf lokalisiert, 20-30% befinden sich im Pankreaskorpus beziehungsweise im Pankreasschwanz [6]. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland über 17000 Menschen an einem Pankreaskarzinom und nahezu ebenso so viele verstarben an dieser Erkrankung. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 9% für Männer und 10% für Frauen weist das Pankreaskarzinom damit eine der niedrigsten Überlebensraten aller Krebserkrankungen auf [7]. Die selteneren malignen Tumoren, die von den endokrinen Zellen des Pankreas ausgehen, weisen im Vergleich eine bessere Prognose auf [8]. Zur schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms tragen die meist späte Diagnosestellung und die aggressive Tumorbilologie des PDAC bei. Weltweit

stellt das Pankreaskarzinom die siebthäufigste und in Deutschland die vierthäufigste Krebstodesursache dar [7,9]. In den Entwicklungsländern hat das Pankreaskarzinom eine zunehmende Inzidenz bei Männern und Frauen. Aufgrund der weltweit zunehmenden Lebenserwartung wird prognostiziert, dass das Pankreaskarzinom das Mammakarzinom als dritthäufigste Krebstodesursache weltweit in Zukunft übertreffen wird [9]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 75 Jahren [7].

Die anderen periampullären Karzinome haben im Vergleich zum PDAC eine deutlich geringere Inzidenz. Das Papillenkarzinom ist nur für 0,2% der gastrointestinalen Karzinome und 6-19% aller periampullären Karzinome verantwortlich [10]. Das distale Gallengangskarzinom macht 30-42% aller cholangiozellulären Karzinome aus [11,12]. Im Gegensatz zu anderen Tumoren der periampullären Region entwickeln die Patienten mit einem Papillenkarzinom in der Regel Symptome in früheren Tumorstadien. Dies hat zur Folge, dass 80% dieser Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose resektabel sind [10,13].

Im Vergleich zu den anderen periampullären Karzinome hat das Duodenalkarzinom die geringste Inzidenz und stellt 0,5% aller gastrointestinalen Tumoren dar [2,14].

Die zweithäufigsten malignen periampullären Tumoren sind gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN). Neuroendokrine Neoplasien NEN sind eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren, welche entweder eine Hormonproduktion aufweisen und dann als funktionelle NEN bezeichnet werden oder bei fehlender Hormonproduktion als nicht-funktionelle Tumore bezeichnet werden. Etwa 2-4 % aller NEN entstehen im Duodenum und davon befinden sich 10-20% im periampullären Bereich. Nur 1-2% aller Pankreasneoplasien sind NEN, allerdings zeigt sich in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz [15,16]. Obwohl die NEN des Pankreas eine bessere Prognose im Vergleich zu den Adenokarzinomen des Pankreas aufweisen, haben die Pankreas-NEN 5-Jahres-Überlebensraten von 27-37% in den USA und 43-78% in europäischen Ländern, und besitzen damit die schlechteste Prognose von allen GEP-NEN [17].

Zystischen Pankreasläsionen können ebenfalls eine Indikation zur ppPD darstellen. Mit der zunehmenden Anwendung von leistungsfähigen Schnittbildverfahren werden zystische Pankreasläsionen immer häufiger identifiziert. Von besonderem Interesse ist die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) des Pankreas, die 24-82% aller zystischen Pankreasläsionen ausmacht und aufgrund nachgewiesener Adenom-Karzinom-Sequenz als Präkanzerose eines PDAC gilt [18]. Histologisch besteht ein neoplastisches

intraduktales Gangepithel mit Schleimproduktion und konsekutiver Erweiterung des Pankreasganges. Je nach Lokalisation werden die IPMNs in drei Gruppen eingeteilt: Hauptgang-IPMN (MD-IPMN), Nebengang / Seitenast IPMN (BD-IPMN) und Mischtyp-IPMN (MT-IPMN). Eine MD-IPMN wird definiert als Dilatation des Hauptpankreasganges > 5 mm ohne Nachweis einer Obstruktion. Der Pankreaskopf ist die bevorzugte Lokalisation (64-67%). Die MD-IPMN stellt 15-21% aller IPMNs dar und weist das höchste Risiko einer bösartigen Differenzierung auf (28-81%). BD-IPMNs kommunizieren mit dem Hauptpankreasgang, können multifokal auftreten (40%), und finden sich am häufigsten im Processus uncinatus. Sie stellen 41-64% aller IPMNs dar. Diese haben das geringste Entartungspotential (7-42%). Bei 22-38% der Patienten zeigt sich eine MT-IPMN, welche Eigenschaften von MD- und BD-IPMNs besitzt. In 20-65% aller MT-IPMN wird ein Malignom nachgewiesen [18].

Ähnliche Präkanzerosen wurden in den letzten Jahren auch für Cholangiozelluläre Karzinome identifiziert. Sie werden als intraduktales papilläre Neoplasien der Gallengänge (IPNB) bezeichnet.

Die häufigsten benignen periampullären Tumore sind duodenale Adenome [19]. Diese sind Präkanzerosen mit einem Entartungsrisiko von 30-40%.

Zu den seltenen periampullären Tumoren zählen Metastasen und Sarkome wie GIST, Leiomyosarkome, Histiozytome und Fibrosarkome. Die histologische Abgrenzung zwischen diesen unterschiedlichen Sarkomen ist für die entsprechende Therapie besonders wichtig. Nur 3-5% der GISTs treten im Duodenum auf und sprechen in der Regel gut auf eine Immuntherapie mit Imatinib an [20]. Aufgrund der großen Menge an lymphatischem Gewebe im Bereich des Pankreas und Leberhilus treten vereinzelt auch Lymphome im periampullären Bereich auf. In einer retrospektiven Studie mit 1123 Patienten mit Gallengangsverschlüssen, hatten nur 0,35% dieser Patienten ein Non-Hodgkin Lymphom als Ursache des Gallengangsverschlusses [21]. Andere Arbeiten zeigen eine Inzidenz von 1-2% [22,23]. Das folliculäre Lymphom ist dabei die häufigste hämatologische Neoplasie in der periampullären Region [24].

Tabelle 1 - Inzidenz von periampullären Tumoren [1–5,11,13–15,17]

Periampullärer Tumor	Häufigkeit (%)
<u>Maligne</u>	
Adenokarzinome	65-80%
- Pankreaskopfkarzinom	40-66%
- Distales Gallengangkarzinom	8-12%
- Karzinom der Ampulla vateri	6-19%
- Duodenalkarzinom	3-10 %
NET	5-6 %
GIST	1 %
Andere	<1 %
<u>Benigne / Präkanzerosen</u>	
IPMN	8 %
MCN	3-4 %
Duodenaladenome / Papilläre Adenome	5 %
Andere	<1 %

NET – Neuroendokriner Tumor; GIST – Gastrointestinaler Stromatumor; IPMN – intraduktal papillär muzinöse Neoplasie; MCN – muzinös-zystische Neoplasie

1.3 Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom

Wie bei allen Karzinomen existieren zum einen genetische Faktoren und zum anderen Umweltfaktoren und modifizierbare Risikofaktoren. Die Mehrheit der PDAC entstehen auf dem Boden von spontanen Mutationen und nur bei einer geringen Zahl an PDAC liegen Keimbahnmutationen vor.

Die wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren und Umweltfaktoren und die damit verbundene Risikoerhöhung werden in Tabelle 2 dargestellt, die genetischen Faktoren sind Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 2 - Umwelt- / modifizierbare Risikofaktoren für das PDAC [25–34]

Umwelt-/ modifizierbare Risikofaktoren	Risikoerhöhung (Odds Ratio)
Chronische Pankreatitis	13,3
Alkoholabusus	1,2-1,4
Nikotinkonsum	
Zigaretten	1,7-2,2
Pfeife und Zigarre	1,5
BMI > 40 Kg/m ²	
Männer	1,5
Frauen	2,8
DM	
Typ 1	2
Typ 2	1,8
Infektion mit Helicobacter pylori	1,4
Lebensmittel	unklar

Werte sind OR

BMI - Body mass index; DM – Diabetes mellitus

Multiple modifizierbare Faktoren wurden durch mehreren Studien mit einem erhöhten Risiko an ein PDAC zu erkranken in Verbindung gebracht [35]. In der Literatur zeigt sich eine signifikante Assoziation zwischen Rauchen und PDAC [28,29]. In einer 2008 durchgeführten Metaanalyse, welche 82 Studien zusammenfasst, zeigte sich ein erhöhtes PDAC-Risiko für Zigaretten-, Pfeiffen- und Zigarren-Raucher [28]. Diese Risikoerhöhung durch Rauchen bleibt auch bei ehemaligen Rauchern bestehen. 10 Jahre nach der Rauchentwöhnung besteht mit einem relativen Risiko von 1,48 immer noch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an einem PDAC zu erkranken [28]. Andere Studien zeigten, dass erst 15-20 Jahre nach Entwöhnung das Risiko dem von Nicht-Rauchern entspricht [29,36,37]. Ein relatives Risiko von 13.3 für die Entwicklung eines PDAC wurde bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis in einer 2010 publizierten Metaanalyse nachgewiesen [25]. Exzessiver Alkoholkonsum ist in 60-90% der Fälle die Ursache einer chronischen Pankreatitis, und ist folglich auch mit einem erhöhten Risiko für ein PDAC assoziiert. Das relative Risiko korreliert positiv mit der Alkoholmenge [26,27]. Ein BMI von mehr als 40 Kg/m² geht mit einem erhöhten relativen Risiko (Männer 1,49 und Frauen 2,76) für ein PDAC einher. [30]. Larsson et al. demonstrierten in ihrer Metaanalyse, dass mit jeder Zunahme des BMI um 5 Kg/m² das relative Risiko um den Faktor 1,12 steigt [38]. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte ein erhöhtes PDAC-Risiko für Männer, die rotes Fleisch

konsumieren und für Männer und Frauen, die industriell verarbeitete Lebensmittel konsumieren nachweisen [34]. Zur Assoziation eines Diabetes mellitus (DM) Typ 1 und 2 mit dem PDAC gibt es mehrere Studien und Metaanalysen, die ein erhöhtes Risiko für Patienten mit DM nachweisen [31,32]. Etwa 25-50% der Patienten, die an einem PDAC erkranken, entwickelten 1 bis 3 Jahre vor der Diagnosestellung einen DM. Interessanterweise fällt das relative Risiko für die Entstehung eines PDAC mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Diagnose des DM wieder ab. Dies kann bedeuten, dass ein DM ein Frühsymptom des PDAC sein kann [32,39,40]. Zudem zeigte sich in mehreren Studien, dass nach Resektion der kurz vor Diagnose des PDAC neu aufgetretener DM wieder verschwinden kann [41,42].

In 10% der PDAC-Fälle zeigt sich eine genetische Ursache, wobei 20% eine Keimbahnmutation aufweisen. Zu den genetischen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für eine PDAC gehören das „hereditary breast and ovarian cancer Syndrom“ (HBOCS), das Lynch Syndrom (HNPCC), die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Peutz-Jeghers Syndrom (PJS), das familiäre atypische multiple Muttermal- und Melanom (FAMMM), familiäre Pankreatitis (HP), Nicht-0 Blutgruppe, Ataxia teleangiectatica (AT) und Zystische Fibrose (CF) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 - Genetische Risikofaktoren für PDAC [43–54]

Genetische Risikofaktoren	Erhöhtes PDAC Risiko
PJS mit Mutation in STK11 [43]	132
HP mit Keimbahnmutationen in PRSS1 oder SPINK1 [43,44]	69
FAMMM mit Mutationen in p16INKA-oder CDKN2a Genen [47,48]	13-22; 47
Verwandt 1. Grades mit PDAC [44]	
≥3 V1G	32
2 V1G	6,4
1 V1G	4,6
HNPCC [49]	8,6
FAP [50]	4-6
CF [51]	5,3
HBOCS mit Mutationen in BRCA1-, BRCA2- oder PALB2-Genen [52][53]	2-3,5
Nicht-0 Blutgruppe [54][45]	1,3
AT [46]	Erhöht

PJS - Peutz-Jeghers Syndrom; HP - vererbliche Pankreatitis; FAMMM - familiäre atypische multiple Muttermal- und Melanom; PDAC – duktales Adenokarzinom des Pankreas; V1G - Verwandt 1. Grades; HNPCC - Lynch Syndrom; FAP - familiäre adenomatöse Polyposis; CF - Zystische Fibrose; HBOCS - hereditary breast and ovarian cancer Syndrom.

1.4 Klinik

Aufgrund ihrer anatomischen Lage verursachen die bösartigen Neubildungen des Pankreas in den frühen Stadien oft keine oder nur unspezifische Symptome, so dass Pankreastumore häufig erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden. Die klinische Symptomatik ist abhängig von der Tumorlokalisation. Bei Pankreaskorpus und – Schwanzkarzinomen stehen unspezifische Beschwerden im Vordergrund. Hierzu zählen Oberbauchschmerzen, die gelegentlich in den Rücken ausstrahlen, Gewichtsabnahme, Völlegefühl, Inappetenz, Unverträglichkeit von fettreichen Speisen, Steatorrhoe sowie ein Leistungsknick. Durch das Fehlen eines charakteristischen Leitsymptoms wird die Früherkennung des Pankreaskarzinoms erschwert. Aus diesem Grund sind nur 15-20% der Pankreaskarzinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung resektabel [55]. Aufgrund ihrer anatomischen Nachbarschaft zum distalen Gallengang ist das häufigste Symptom bei

periampullären Tumoren der schmerzlose Ikterus, welcher durch die Kompression des Ductus choledochus (DHC) entsteht. Ein Gallengangverschluss ist mit dunklem Urin, Pruritus, Sklerenikterus und hellen Stühlen verbunden. In fortgeschrittenen Tumorstadien kann ein Pankreaskopfkarcinom zu einer Magenausgangsstenose führen. Ein neu aufgetretener DM kann auf ein Pankreaskarcinom hinweisen [56], sollte allerdings laut aktueller S3-Leitlinie zum Pankreaskarcinom bei fehlenden weiteren Symptomen, die auf ein Pankreaskarcinom hinweisen könnten, keine weiteren diagnostischen Untersuchungen nach sich ziehen [57]. Selten können sich Pankreastumore durch eine akute Pankreatitis, eine Cholangitis, obere gastrointestinale Blutungen sowie rezidivierende Thrombosen manifestieren.

1.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Pankreas- oder periampullären Karzinoms sollte eine stufenweise diagnostische Abklärung stattfinden. Eine ausführliche Anamnese mit Erkennung von möglichen Risikofaktoren inklusive einer positiven Familienanamnese sowie eine körperliche Untersuchung sollten zu Beginn der diagnostischen Maßnahmen durchgeführt werden. Laborchemisch können sich Veränderungen der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und der Bilirubin-Werte ergeben. Bei Vorhandensein einer Cholestase durch Tumorverschluss des DHC sind diese Werte deutlich erhöht. Die Bestimmung des Tumormarkers carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) wird in den Leitlinien als Teil der Primärdiagnostik empfohlen [55,57,58]. Ein niedriger CA 19-9 Wert ist mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Darüber hinaus ist ein Abfall des CA 19-9 Ausgangswerts nach Resektion mit einem besseren Prognose verbunden [59,60]. Jedoch ist der CA 19-9 Wert bei Patienten, welche keine funktionierenden Lewis-Enzyme produzieren (Genotyp Le^{a-b} , 6-22% der Bevölkerung) im Serum nicht nachweisbar beziehungsweise unter 1 U/ml [61]. Zudem korreliert der CA 19-9 Wert mit dem Bilirubin-Wert im Serum. Deshalb kann jede Cholestase Ursache einen falsch-positiven Anstieg des CA 19-9 Wertes verursachen [62]. Aufgrund seines niedrig positiv prädiktiven Wertes ist er als Screeningbiomarker nicht geeignet. Ist der CA 19-9 Wert jedoch initial erhöht, ist dies wichtig zur Beurteilung des Tumorsprechens im Verlauf der Therapie und zur Verlaufskontrolle im Rahmen der Tumornachsorge.

Die Hauptziele der bildgebenden Diagnostik sind die Sicherung einer Raumforderung sowie den Nachweis von Fernmetastasen und die Überprüfung der Resektabilität des Tumors.

Den ersten Hinweis auf eine Raumforderung liefert häufig die Sonographie des Abdomens. Hiermit können auch eine Cholestase und Lebermetastasen zuverlässig diagnostiziert werden. Das bildgebende Verfahren der Wahl zum Staging ist die Kontrastmittel-Computertomographie mit nativer, arterieller und portal-venöser Phase [57]. Mittels triphasischer Dünnschicht-Kontrastmittel-Computertomographie kann die lokale Resektabilität der periampullären Karzinome bei über 90% der Fälle beurteilt werden [63]. Die Sensitivität für die Diagnose von PDAC mit einer Größe über 3 cm liegt bei 85-97%, allerdings fällt diese auf 65-75% für Tumore unter 2 cm Durchmesser [44,57]. Der endoskopische Ultraschall (EUS) stellt heutzutage eines der wichtigsten Diagnostikverfahren zum Staging der periampullären Karzinome dar. Ergänzend zur triphasischen Computertomographie (CT) kann der EUS zusätzliche Information über die Tumorausdehnung, mögliche Beteiligung der lokoregionären Lymphknoten und Gefäßinfiltration liefern [64]. Der Hauptvorteil der EUS liegt auch darin gezielt eine Gewebeprobe zu entnehmen, welche in bis zu 95% der Fälle die Diagnosestellung ermöglicht. Dies ist besonders für diejenigen Patienten von Bedeutung, bei welchen eine primäre Tumorsektion nicht in Frage kommt und eine histologische Sicherung die Voraussetzung für eine Chemotherapie darstellt [57]. Somit stellt die endosonografisch gesteuerte Feinnadelpunktion eine hochsensitive Diagnostik zur histologischen Sicherung lokal-inoperabler Karzinome dar.

Die Kernspintomographie (MRT) ist besonders wichtig für die Beurteilung von hepatischen Läsionen, welche mittels Computertomographie nicht eindeutig eingeordnet werden können. Die MRT und die Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) können auch zur Beurteilung von zystischen Neoplasien verwendet werden.

Die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) ist für die Diagnosestellung eines periampullären Tumors von geringer Bedeutung. Allerdings ist sie besonders relevant bei Patienten, welche durch die Obstruktion des DHC einen symptomatischen Ikterus oder eine Cholangitis entwickeln. In Fällen in denen keine zeitnahe Operation erfolgt, ist die präoperative Einlage eines Stents in den DHC mittels ERCP empfohlen.

Falls die Histologiegewinnung durch EUS nicht möglich ist und die Operabilität des Tumors fraglich ist, z.B. bei Verdacht auf eine Peritonealkarzinose, kann die diagnostische Laparoskopie eine Alternative darstellen [57].

1.6 Therapie des Pankreas- und periampullären Karzinoms

Die chirurgische Therapie mit einer Resektion im Gesunden (R0-Resektion), verbunden mit einer adäquaten lokoregionären Lymphknotendissektion ist die einzige potenziell kurative Therapie bei Pankreas- und periampullären Karzinome [65,66].

Leider besteht aufgrund der späten Diagnosestellung und der frühen und aggressiven Metastasierung nur bei einer geringen Anzahl von Patienten mit einem PDAC die Option einer kurativen Resektion [5]. Während bei nur 15-20% der Patienten mit einem PDAC die Kriterien für eine kurative Resektion erfüllt werden, besteht bei 80% der Patienten mit anderen periampullären Karzinome die Möglichkeit einer R0-Resektion [55,67].

1.6.1 Kriterien zur Resektion

Die Operationsindikation muss für jeden Patienten individuell unter Berücksichtigung von lokaler Tumorausdehnung, Komorbiditäten und Wunsch des Patienten gestellt werden. Das kalendarische Alter stellt für sich keine Kontraindikation zur kurativen Resektion dar. Allerdings gibt es eine direkte Korrelation zwischen Alter und Komorbiditäten, welche eine Kontraindikation für einen großen chirurgischen Eingriff darstellen können. Aus diesem Grund ist ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 eine relative Kontraindikation für die Resektion eines Pankreaskarzinoms [57].

Zur Beurteilung der anatomischen Resektabilität ist die triphasische Dünnschicht-CT die Methode der Wahl. Diese sollte nicht länger als 4 Wochen vor dem chirurgischen Eingriff durchgeführt werden [68]. Bei Nachweis von Fernmetastasen, Infiltration des Truncus coeliacus (TC) und/ oder der Arteria mesenterica superior (AMS) über 180° der Zirkumferenz sollte in der Regel keine Resektion des Primarius durchgeführt werden, da eine arterielle Gefäßrekonstruktion mit einer deutlich höheren Letalität und Morbidität vergesellschaftet ist, und zur keiner Verlängerung des Überlebens der Patienten führt [69]. Ebenfalls sollte bei einer Infiltration der Aorta oder bei Infiltration der Arteria hepatica comunis mit Tumorkontakt zu Arteria hepatica propria oder Truncus coeliacus keine primäre Resektion durchgeführt werden.

Im Gegensatz hierzu stellt eine venöse Gefäßinfiltration der Vena Portae (VP) und /oder Vena mesenterica superior (VMS) oder Vena lianalis (VL) kein Ausschlusskriterium zur Resektion dar [57]. Diese Patienten haben im Vergleich zu denjenigen mit einer arteriellen Gefäßinfiltration eine günstigere Prognose und eine venöse Rekonstruktion kann in den meisten Fällen erfolgen [70]. Eine Infiltration von Nachbarorganen stellt ebenso kein Ausschlusskriterium für einen großen chirurgischen Eingriff dar. Es wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass eine erweiterte R0-Resektion (*en bloc* Resektion des Primarius mit den entsprechenden Nachbarorganen) eine identische Prognose im Vergleich zur Standardresektion zeigt [57].

Die Resektionskriterien werden zusammenfassend in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 - Resektionskriterien eines PDAC und periampullären Karzinome (modifiziert nach [57] und [58])

Resektabilitäts-status	Arteriell	Venös
Resektabel	- Kein Tumorkontakt zum TC, AMS oder AHC.	- Kein Tumorkontakt zur VMS oder VP oder Kontakt $\leq 180^\circ$ ohne irreguläre Venenkontur.
Borderline resektabel	- Tumorkontakt zum TC / AMS $\leq 180^\circ$; - Tumorkontakt zur AHC wenn AHB und TC frei;	- Tumorkontakt zur VMS oder Vena Porta $> 180^\circ$, Kontakt $\leq 180^\circ$ mit irregulärer Venenkontur oder Venenthrombose; - Tumorkontakt zur VCI.
Nicht resektabel	- Fernmetastasierung - Tumorkontakt zum TC und/oder AMS $> 180^\circ$; - Infiltration der AHC mit Kontakt zu AHP oder TC- Infiltration der Aorta	- Rekonstruktion der VMS / VP durch Tumordinfiltration oder Obstruktion (tumor-bedingt oder Thrombus) nicht möglich; - Tumorkontakt zum proximalsten jejunalen Ast, die in VMS drainiert.

AHC - Arteria hepatica communis; AHP- Arteria hepatica propria AMS – Arteria mesenterica superior; TC - Truncus coeliacus; VCI - Vena cava inferior; VMS - Vena mesenterica superior; VP - Vena porta

Falls die Resektabilitätskriterien nicht erfüllt sind und es keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung gibt, spricht man von einem lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Karzinom. Ein grenzwertig resektabler Tumor („borderline Tumor“) ist definitionsgemäß ein im Prinzip resektabler Tumor. Die Kriterien zum grenzwertig resektablen Tumor

werden in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei diesen Tumoren ist aufgrund der anatomischen und tumorbiologischen Besonderheiten oder schlechtem funktionellen Status eine R1-Resektion wahrscheinlicher. Damit steigt auch das Rezidivrisiko und das Risiko für eine ausgedehnte Operation mit Gefäßresektion [71]. Da die Chance einer primären R0-Resektion bereits eingeschränkt ist, wird in diesen Fällen eine neoadjuvante Behandlung empfohlen [55,57].

Bei Nachweis einer Fernmetastasierung ist eine Resektion des Primarius nicht indiziert [57].

Aufgrund seiner hohen Entartungswahrscheinlichkeit stellt ein Hauptgang-IPMN über 10 mm eine absolute Indikation zur Resektion dar [72].

1.6.2 Chirurgische Therapie bei kurativer Intention

Anatomisch werden drei Pankreasabschnitte unterschieden, der Pankreaskopf (*caput pancreatis*), der Pankreaskorpus (*corpus pancreatis*) und der Pankreasschwanz (*cauda pancreatis*). Je nach Lokalisation des Tumors werden unterschiedliche Operationstechniken durchgeführt. Liegt das Karzinom im Bereich des Pankreasschwanzes wird die Indikation zur Pankreaslinksresektion gestellt. Bei Karzinomen des Pankreaskorpus ist eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine Duodenopankreatektomie indiziert [57].

Bei benignen und malignen Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes oder im periampullären Bereich, ist die Duodenohepatektomie nach Kausch-Whipple (PD) der Goldstandard [57].

Die erste erfolgreiche Resektion eines periampullären Tumors wurde 1898 von William Stewart Halsted durchgeführt. Er beschrieb eine lokale Resektion bei einem Patienten mit tumorbedingter Cholestase [73].

1909 wurde zum ersten Mal eine PD bei einem periampullären Tumor von Walter Kausch erfolgreich durchgeführt und 3 Jahre später beschrieben [74]. Er beschrieb eine *en bloc* Resektion des Duodenum mit dem Pankreaskopf und die Wiederherstellung durch eine Gastroenterostomie, Cholezystoenterostomie und eine End-zu-Ende Anastomose zwischen dem Restpankreas und dem abgesetzten Ende des Duodenum [74,75]. 25 Jahre später im Jahr 1934, wurde diese Operationstechnik von Allen Oldfather Whipple verfeinert und beschrieben [76]. Die Operation bestand aus drei Eckpunkten: die komplette Resektion des Duodenum mit distaler Gastrektomie und Resektion des

Pankreaskopfes, die Wiederherstellung der pankreatikoenterischen Kontinuität durch eine Anastomose zwischen dem Ductus pancreaticus und einer jejunalen Schlinge und die Durchführung einer Choledochoenterostomie nach Cholezystektomie anstatt einer Cholezystoenterostomie wie bei Kausch, um aufsteigende Entzündungen der Gallenblase und Gallengänge zu vermeiden [75,76]. Diese gilt als die klassische Whipple'sche Operation, die noch heute vor allem bei Minderdurchblutung des distalen Magens oder Tumorerkrankung des Pylorus durchgeführt wird. Diese Operation repräsentierte eine neue Ära in der Pankreaschirurgie. Obwohl die Operation im Allgemeinen als Operation nach Whipple bekannt ist, wird insbesondere im deutschen Sprachraum häufig auch der Begriff Operation nach Kausch-Whipple verwendet, da wesentliche Schritte bereits in der Beschreibung von Walter Kausch enthalten sind. Im Jahr 1944 modifizierte Watson die klassische Whipple Operation (cPD) durch den Erhalt des Pylorus bei einem Patienten mit einem Karzinom der Ampulla vateri [77]. Die pyloruserhaltende Duodenohepato pankreatektomie (engl. pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, ppPD) wurde dann durch Traverso und Longmire popularisiert [78].

Beide Operationstechniken (cPD und ppPD) waren anfangs mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden, und der radikale chirurgische Eingriff erbrachte zunächst keine statistisch relevante Lebensverlängerung bei gleichzeitig wesentlich höheren Kosten im Vergleich zur Anlage eines biliodigestiven Bypass [79,80]. Mit Fortschritten in der Pankreaschirurgie und der Behandlung ihrer Komplikationen, der Weiterentwicklung der Intensivtherapie, der Entstehung einer interventionellen Radiologie und dem Aufbau von „high-volume Zentren“, verbesserten sich insbesondere die Letalität der PD in den letzten Jahrzehnten deutlich. Aktuell liegt die Letalität nach PD in „high-volume Zentren“ unter 5% [3,81–83]. Somit unterscheiden sich heute die postoperative Letalität und Morbidität nach radikaler Resektion im Vergleich zur Anlage eines biliodigestiven Bypass kaum [84,85]. Die perioperative Morbidität bleibt jedoch weiterhin hoch und erreicht 30%-45% [3,86–88].

Seit ihrer Einführung ist die ppPD die Operation der Wahl für resektable maligne Pankreaskopf- und periampulläre Tumoren. Im Vergleich zur cPD gibt es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Letalität, Morbidität, R0-Resektion und 5-Jahres-Überleben. Allerdings ist die ppPD mit einer kürzeren Operationszeit, einem geringeren intraoperativen Blutverlust und besserer endoskopischer Zugänglichkeit der biliodigestiven Anastomose assoziiert [89,90].

Eine adäquate Lymphknotendisektion spielt bei der Operation eine zentrale Rolle, da der Lymphknotenbefall einer der wichtigsten Prognosefaktoren ist. Das Ausmaß der Lymphknotendisektion bei Patienten mit PDAC wurde 2014 durch die „International Study Group on Pancreatic Surgery“ (ISGPS) definiert [91]. Die Standard Lymphknotendisektion bei der PD beinhaltet die Lymphknoten-Stationen 5 und 6 (peripylorisch), 8a (entlang der Arteria hepatica), 12b-c (im Ligamentum hepatoduodenale), 13a-b und 17a-b (Hinter- und Vorderseite des Pankreaskopfes), sowie 14a-b (rechtslaterale Seite der Arteria mesenterica superior). Bei der Pankreaslinksresektion umfasst die Lymphknotendisektion die Gruppen 10 (im Milzhilus), 11 und 18 (Ober- und Unterrand des Pankreasschwanzes entsprechend). Nach der aktuellen S3-Leitlinie wird eine Mindestzahl von 10 Lymphknoten empfohlen, während das „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) 12 Lymphknoten empfiehlt und die Empfehlung des „Royal College of Pathologists“ in Großbritannien bei 15 Lymphknoten liegt [57,92].

1.6.3 Multimodale Therapie

1.6.3.1 nach R0-Resektion

Um das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu verlängern, ist nach R0-Resektion eine adjuvante Chemotherapie nötig [57]. Nach R0-Resektion beträgt das 5-Jahrsüberleben ohne eine adjuvante Chemotherapie circa 10% [93,94]. Die CONKO-001, JASPAC-02 Studie und ESPAC-3 Studie zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben der Patienten, welche nach R0-Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5 FU/Folinsäure erhielten (11,3 bis 15,3 Monate progressionsfreies Medianüberleben). Allerdings war die Rezidivrate in den ersten zwei Jahren mit 69-75% weiterhin hoch [93–95]. Die 2017 veröffentlichte Studie ESPAC-4 ergab eine signifikante Erhöhung des Medianüberlebens der Patienten unter der Kombinationstherapie Gemcitabin mit Capecitabin, verglichen mit den Patienten, die eine Gemcitabin-Monotherapie erhielten (28 Monate vs. 25,5 Monate, $p = 0,032$) [96]. Nach der aktuellen S3-Leitlinie sollte nach R0-Resektion in den Tumorstadien I-III und nach Ausschluss von Kontraindikationen eine adjuvante 6-monatige Therapie mit Gemcitabin oder FU/Folinsäure erfolgen, welche innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation begonnen werden sollte [57].

2018 wurde die Studie PRODIGE 24-ACCORD veröffentlicht. In dieser Arbeit wurde Gemcitabin gegen modifiziertes FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) bei kurativ resezierten PDAC-Patienten verglichen. Es ergab sich ein signifikant verlängertes

progressionsfreies Medianüberleben von 21,6 Monaten in der mFOLFIRINOX-Gruppe versus 12,8 Monaten in der Gemcitabin-Gruppe [97]. Ebenso war das Medianüberleben der Patienten in der mFOLFIRINOX-Gruppe mit 19,4 Monate signifikant höher (54,4 Monate vs. 35 Monate) [97]. Allerdings zeigten sich vermehrt Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten bei den Patienten, die das mFOLFIRINOX-Schema erhielten [97].

1.6.3.2 Bei lokal fortgeschrittenem Befund

Das Ziel der Behandlung bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und primär nicht resektablen Karzinom ist es, sekundäre Resektabilität zu erreichen. In der aktuellen S3-Leitlinie und der ESMO-Leitlinie wird bei grenzwertig resektablem Befund eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen [55,57].

Wang et al. publizierten 2017 eine Studie, welche FOLFIRINOX, Gemcitabine mit nab-Paclitaxel und eine Gemcitabine-Monotherapie verglich [98]. Das Medianüberleben war signifikant unterschiedlich und betrug für die drei Gruppen 14,1, 10,5 und 4,2 Monate. Insgesamt können ca. 10 % der Patienten mit einem primär nicht resektablen Befund nach neoadjuvanter Therapie kurativ reseziert werden [99]. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt zur Behandlung von grenzwertig resektablen Tumoren, eine neoadjuvante Therapie mit anschließender chirurgischen Exploration bei anhaltendem grenzwertig resektablen Befund [55,57].

1.6.4 Palliative Therapie und „best supportive care“ bei Fernmetastasierung

Mehr als 50 % der Patienten mit einem PDAC zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Fernmetastasierung. Das Behandlungsziel bei diesen Patienten ist eine Verzögerung der Tumorprogression und eine symptomkontrollierte Verlängerung des Überlebens. Die ACCORD11/PRODIGE24-Studie zeigte einen deutlichen Vorteil des FOLFIRINOX Schemas im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabine [100]. Es zeigte sich ein verlängertes Überleben (11,1 vs. 6,8 Monate), progressionsfreies Überleben (6,4 vs. 3,3 Monate) und ein Anstieg der Ansprechrates von 9,4% auf 31,6 % durch die Gabe von FOLFIRINOX im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie. Aufgrund der klinisch relevanten Toxizität und Nebenwirkungen sollte FOLFIRINOX nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1) und mit einem günstigen Komorbiditätsprofil verabreicht werden. Bei Patienten mit einem ECOG-Score von 2 wird eine Gemcitabine-Monotherapie empfohlen [55,57].

Neben der Chemotherapie spielt „best supportive care“ zur Symptomkontrolle eine zentrale Rolle. Die häufigsten Symptome bei Patienten mit einem metastasierten Tumorleiden sind Schmerzen, Müdigkeit, Kachexie und Depression, welche behandelt werden sollten. Bei Patienten mit einem ECOG-Score von 3-4, Multimultimorbidität oder mit einer kurzen Lebenserwartung wird „best supportive care“ ohne zusätzliche Systemtherapie empfohlen [55,57].

1.7 Komplikationen nach PD

Trotz großer Fortschritte in der chirurgischen Behandlung der periampullären Karzinome und niedriger postoperativer Letalität ist die Komplikationsrate weiterhin hoch und beträgt 40-61% [101–110].

Die verzögerte Magenentleerung (engl. „delayed gastric emptying“, DGE), die postoperative Pankreasfistel (POPF) und die postoperative Blutung nach Pankreasresektion (PPH) gehören zu den relevantesten PD-spezifischen Komplikationen. Eine Zusammenfassung der häufigsten postoperativen Komplikationen nach PD ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 - Postoperative Komplikationen nach PD [101–110]

Postoperative Komplikationen nach PD	Häufigkeit (%)
DGE	19-61%
POPF	2-29%
Postoperative Blutung	1-17,8%
Galleleck	1,8-12,4%
Cholangitis	0,7-6,5%
Intraabdomineller Abszess	3,7%-11,3%
Wundheilungsstörung	4,6%-19,4%
Insuffizienz der Duodeno- /Gastrojejunostomie	0,3-0,4%
Pneumonie	1,9%-26,47%
Postoperative Komplikationsrate	40-61%

Werte sind n (%)

DGE – Magenentleerungsstörung; POPF – Postoperative Pankreasfistel

1.7.1 Postoperative Blutung nach PD

Mit einer Inzidenz von 1-17,8% und einer hohen Mortalität ist die postoperative Blutung eine der bedeutendsten Komplikationen nach PD [111–114]. 2007 hat die ISGPS die Definition der postoperativen Blutung nach Pankreasresektion (PPH) standardisiert, um die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien zu erhöhen [115]. Nach dem Zeitpunkt des Auftretens (früh oder spät), der Lokalisation (intra- und extraluminal) und dem Schweregrad (mild oder schwer) werden die PPH in drei Grade unterteilt (A, B und C). Während eine PPH, die in den ersten 24 h auftritt (früh), in den meisten Fällen mit einem intraoperativen technischen Problem assoziiert ist, ist die spät auftretende PPH (mehr als 24h) meistens mit einer postoperativen Pankreasfistel oder einem intraabdominellen Abszess assoziiert (Arrosionsblutung) [116,117]. Mit der Ausnahme von schweren extraluminalen Blutungen, welche eine notfallmäßige chirurgische Behandlung erfordern, stellen die Endoskopie und die interventionelle Angiographie die Therapie der Wahl dar [113,118,119].

1.7.2 Postoperative Pankreasfistel (POPF) nach PD

Die postoperative Pankreasfistel (POPF) ist eine der häufigsten Komplikationen nach PD. Eine POPF ist eine Verbindung zwischen den Pankreasgängen und der Umgebung. Diese kann sowohl im Rahmen einer Anastomoseninsuffizienz oder aufgrund einer Parenchymverletzung der Bauchspeicheldrüse entstehen. Aufgrund seiner hohen enzymatischen Konzentration ist das Pankreassekret sehr aggressiv und kann das umgebende Gewebe andauern und zu intraabdominellen Arrosionsblutungen führen. Die POPF zeigt die stärkste Assoziation mit der postoperativen Letalität von allen postoperativen Komplikationen nach PD [81,86,120,121]. Bis 2015 gab es mehr als 26 verschiedene Definitionen für die POPF. Daher gibt es eine erhebliche Schwankungsbreite der Inzidenz in der Literatur, die mit 2% bis 29% angegeben wird [122]. Im Jahr 2005 wurde die POPF durch die ISGPS definiert. Die ISGPS Definition stellt für den klinischen Alltag und für wissenschaftliche Publikationen die gebräuchlichste Definition dar. In der ursprünglichen Definition wurde die POPF in drei Schweregrade eingeteilt (A, B und C). Die klinische Verdachtsdiagnose einer POPF besteht bei Nachweis einer trüben Sekretion über die intraoperativ eingelegten Drainage oder bei klinischen Zeichen wie abdominelle Schmerzen, Ileus, Fieber, Leukozytose oder erhöhtem C-reaktiven Protein (CRP). Nach der ISGPS-Definition wird die Diagnose bestätigt, wenn ab dem 3. postoperativen Tag die Amylasekonzentration in der intraoperativ eingelegten Drainage dreifach höher als im

Serum ist. Die Menge der Drainagesekretion ist dabei irrelevant [121]. Im Jahr 2016 wurde die initiale POPF-Definition überarbeitet. Der Schweregrad A, der initial als nicht klinische relevante Erhöhung der Amylasekonzentration im Drainagesekret definiert war, wird nun nicht mehr als POPF, sondern als biochemisches Leck bezeichnet.

Die Notwendigkeit einer interventionellen Drainage oder Endoskopie sowie eines angiographischen Verfahrens bei POPF-assoziiierter Blutung definiert den Schweregrad B. Im Fall eines Organversagens, einer Revisionsoperation oder Tod im Zusammenhang mit der POPF, wird diese als Schweregrad C definiert [123]. Mit dem Ziel die POPF-Rate zu reduzieren, wurden mehrere randomisierte Studien durchgeführt [124–128]. Obwohl es bislang keine Methode zur Prävention einer POPF gibt, konnten einige Risikofaktoren identifiziert werden [107]. In verschiedenen Studien war die Konsistenz des Pankreas mit dem Auftreten einer POPF assoziiert. Die Inzidenzrate von POPF ist dabei höher bei Patienten mit einem weichen Pankreas im Vergleich zu Patienten mit einem harten Pankreas [129].

1.7.3 Magenentleerungsstörung nach PD

Die häufigste postoperative Komplikation, die mit der PD assoziiert ist, ist das DGE. Das DGE tritt gehäuft nach Pankreaseingriffen auf. Mit einer Inzidenz von 19-61%, trägt das DGE zu einer verlängerten Liegedauer, einer reduzierten Lebensqualität, einem verzögerten Beginn anschließender Therapiemaßnahmen, wie zum Beispiel dem Beginn einer adjuvanten Chemotherapie, höheren Kosten und einer häufigeren Wiederaufnahme bei [130–133]. Im Jahr 2007 wurde eine standardisierte Definition für die DGE durch die ISGPS vorgeschlagen. Anhand der Dauer der Notwendigkeit einer Magensonde und der Dauer bis zur Verträglichkeit von fester Kost, wurde das DGE in drei Schweregrade eingeteilt (A, B und C). Schweregrad A liegt vor, wenn die Patienten eine Magensonde zwischen dem 4. und 7. postoperativen Tag benötigen, oder wenn die Patienten bis zum 7. postoperativen Tag keine feste Kost vertragen. Bei Notwendigkeit einer Magensonde ab dem 8. postoperativen Tag oder bei Intoleranz der festen Kost ab dem 14. postoperativen Tag wird das DGE mit dem Schweregrad B eingestuft. Der Schweregrad C liegt vor bei Patienten, die eine Magensonde nach 14. postoperativen Tag benötigen oder wenn bis zum 21. postoperativen Tag kein Kostaufbau erfolgen konnte [130]. Diese Definition wurde in zwei Studien validiert, wobei eine DGE bei 45% und 33% der Patienten auftrat [134,135].

Tabelle 6 - DGE nach ISGPS-Definition

DGE Schweregrade	Notwendigkeit einer MS am postoperativen Tag	Feste Kost wird nicht toleriert am postoperativen Tag
A	4.-7. Tag nach OP, >3	7
B	8.-14. Tag nach OP, >7	14
C	>14.Tag nach OP	21

DGE – Magenentleerungsstörung; MS – Magensonde; OP - Operation

Die Ursache der verzögerten Magenentleerung nach PD wurde bereits in mehreren Studien diskutiert und bleibt bislang noch unklar. Eine der möglichen Ursachen sind postoperative hormonelle Veränderungen. Motilin wird im Duodenum und proximalem Jejunum produziert und ist für die Phase III der Motilität des (oberen) gastrointestinalen Trakts zuständig [136]. Nach Duodenektomie sinkt die Motilin-Plasmakonzentration, was zu einer Gastroparese führt [137,138]. Es wurde gezeigt, dass Motilin-Rezeptor-Agonisten die Inzidenz von DGE reduzieren [139,140]. Die Tatsache, dass Patienten nach Pankreaslinksresektion seltener ein DGE entwickeln stützt diese Theorie.

Mehrere Studien haben den Einfluss der Operationstechnik auf die DGE-Inzidenz untersucht. Während einige Studien eine reduzierte DGE-Rate nach cPD im Vergleich zur ppPD zeigten, konnten andere Studien diesen Unterschied nicht nachweisen [141–145]. Allerdings wurde in diesen Arbeiten teilweise keine standardisierte Definition der verzögerten Magenentleerung verwendet. Die Einführung der ISGPS Definition der DGE hat die Vergleichbarkeit des Endpunktes „DGE“ zwischen verschiedenen Studien deutlich verbessert. Neueste Arbeiten zeigen keinen Unterschied in der DGE-Rate zwischen ppPD und PD mit Pylorusresektion (prPD) [146–148]. Beim Vergleich der Rekonstruktionsrouten (antekolisch vs. retrokolisch) gibt es aktuell noch keinen Konsensus in der Literatur, welche Route mit einer niedrigeren DGE-Häufigkeit assoziiert ist [149–153]. Zwischen der Durchführung einer Pankreatojejunostomie und einer Pankreatogastrostomie scheint es ebenfalls keinen Unterschied mit Hinblick auf die DGE-Rate zu geben. Trotz bekannter Assoziation zwischen der Gastroparese und demographischen Faktoren, Diabetes mellitus sowie der Niereninsuffizienz scheinen diese nicht die DGE-Rate zu beeinflussen [152,153]. Als weitere mögliche Ursachen werden auch eine postoperative funktionelle Störung der Peristaltik insbesondere des Pylorus bei intraoperativer Verletzung des Nervus vagus und Devaskularisation des Pylorus mit konsekutivem Pylorospasmus diskutiert [154–156]. Kim et al. führten im Rahmen einer

ppPD eine extraluminale Pyloromyotomie mit Pyloroplastik durch [154]. In dieser Arbeit zeigten nur 2,2% der Patienten ein DGE, allerdings lag keine standardisierte Definition des DGE zu Grunde und es erfolgte kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe.

Bei der Durchtrennung der Serosa und Muskularis des Pylorus (extraluminale Pyloroplastik) muss eine Pyloroplastik mit zusätzlicher Naht in der unmittelbaren Nähe der späteren Duodenojejunostomie erfolgen. Die Durchführung einer intraoperativen mechanischen Dilatation des Pylorus zur Pylorospasmus-Prävention erzielte in anderen Arbeiten eine Reduktion der DGE-Häufigkeit [157,158]. Hinweise darauf, dass eine Pyloromyotomie die Magenentleerung beeinflussen kann, zeigen endoskopische Therapieansätze zur Gastroparese. Es wurde gezeigt, dass eine endoskopische, endoluminale Pyloromyotomie die Magenentleerung deutlich beschleunigt und bei Patienten mit Gastroparese die Magenentleerung dauerhaft verbessert [159,160]. Trotz unklarer Ätiologie und Pathogenese weist das DGE eine starke Assoziation mit dem Auftreten von postoperativen intraabdominellen Komplikationen auf [89,151–153,161,162]. Intraabdominelle postoperative Komplikationen, wie POPF, Nachblutungen, Anastomoseninsuffizienzen, intraabdominelle Abszesse und Verhalte verursachen eine reaktive Gastroparese. Aufgrund dieser Assoziation unterscheiden manche Autoren ein primäres DGE ohne begleitende intraabdominelle Komplikationen von einem sekundären DGE bei gleichzeitigem Vorliegen einer intraabdominellen Komplikation [151,163].

1.8 Ziele der Arbeit

Das DGE ist die häufigste postoperative Komplikation nach PD und kann zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, Verzögerung einer möglichen adjuvanten Systemtherapie und Reduktion der Lebensqualität führen. Obwohl die Pyloromyotomie sich seit längerer Zeit in der endoskopischen Behandlung der Gastroparese etablierte, gibt es in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur keine Arbeit, die eine intraoperative Pyloromyotomie während der ppPD zur Reduktion der DGE untersucht hat. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel zu untersuchen, ob eine intraoperative endoluminale Pyloromyotomie während der ppPD im Vergleich zur einfachen Dehnung des Pylorus mit einer Reduktion der Rate an DGE assoziiert ist. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv Daten aller Patienten, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2017 im Universitätsklinikum Augsburg eine ppPD erhielten, ausgewertet. Der intra- und

postoperative Verlauf der Patienten, welche eine Pylorotomie erhielten, wurde dann mit denen, die eine Pylorusdehnung erhielten, verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation und Studiendesign

Die untersuchte Studienpopulation bestand aus Patienten, die im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2017 aufgrund eines periampullären Tumors eine pyloruserhaltende Duodenohepatektomie am Universitätsklinikum Augsburg erhielten.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (Referenznummer 17-620UE) und stand im Einklang mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki [164].

Zur Erfassung der perioperativen Patientendaten wurden die elektronischen Akten von allen eingeschlossenen Patienten analysiert. Arztbriefe, Visitendokumentation, Patientenkurven, Operationsberichte und Diagnostikbefunde wurden ausgewertet. Aus den Akten wurden Alter zum Zeitpunkt der Operation, Geschlecht, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen, Voroperationen, ASA-Klassifikation, Aufnahme- und Operationsdatum, Dauer der Notwendigkeit einer Magensonde, Kostaufbau, postoperative Komplikationen und ihre Behandlung, Histologie sowie Entlassungsdatum entnommen.

Im Rahmen der Operation erhielten alle Patienten vor Anlage der Duodenojejunostomie entweder eine Dehnung des Pylorus oder eine Pyloromyotomie, welche im Abschnitt 7.2 detailliert beschrieben werden. Anhand des durchgeführten Operationsschrittes (Pylorusdehnung oder Pyloromyotomie) wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt.

2.2 Die Duodenohepatektomie

Die Duodenohepatektomie erfolgt nach Indikationsstellung zur Resektion des Tumors und standardisierter perioperativer Vorbereitung. Nachdem intraoperativ die technische Resektabilität sowie nach onkologischen Gesichtspunkten der mögliche Erhalt des Pylorus bestätigt wurde, erhielten alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten eine pyloruserhaltende Duodenohepatektomie

Bei allen Patienten erfolgte eine pyloruserhaltende Duodenohepatektomie mit Lymphadenektomie entlang des Ligamentum hepatoduodenale, des Truncus coeliacus und des proximalen Abschnitts der Arteria lienalis. Das Duodenum wurde 2-4 cm distal des Pylorus (postpylorisch, pyloruserhaltend) abgesetzt.

Im Rahmen der Rekonstruktion erfolgte eine End-zu-Seit Hepatikojejunostomie und eine End-zu-Seit Pankreatojejunostomie. Die gastrointestinale Rekonstruktion wurde mittels antekolisch hochgezogener Omegaschlinge durchgeführt. Vor der Anlage der Duodenojejunostomie wurde, je nach Präferenz des Operateurs, entweder eine intraoperative endoluminale Pyloromyotomie oder eine zirkuläre atraumatische Dehnung des Pylorus, wie im Abschnitt 2.2.1 beschrieben durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte die Anlage einer Seit-zu-Seit Jejunojejunostomie als Braun-Fußpunktanastomose, circa 15 cm distal der Duodenojejunostomie.

2.2.1 Pyloromyotomie und -dehnung

Bei der Pyloromyotomie wurden Mukosa, Submukosa und Muskularis des Pylorus bei 6 Uhr und 12 Uhr scharf mittels monopolarer Diathermie durchtrennt (Abbildung 1), während bei der Pylorusdehnung eine multidimensionale, atraumatische Dehnung des Pylorus mit der Kornzange erfolgte. (Abbildung 2)

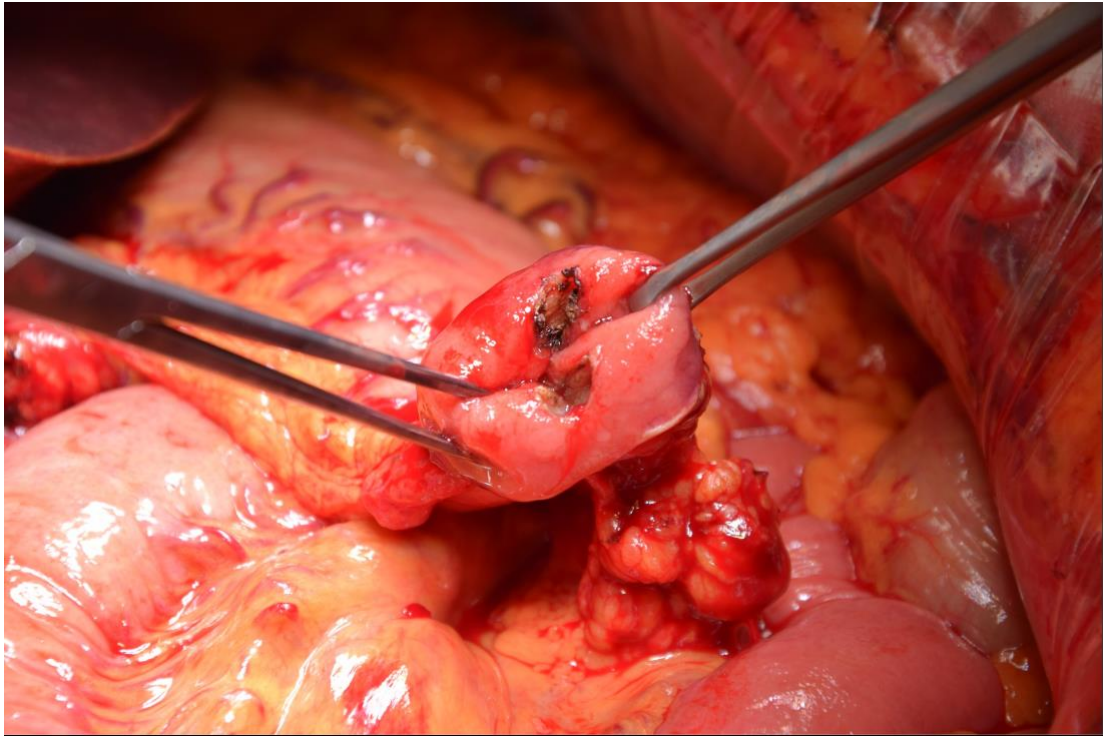


Abbildung 1 – Scharfe endoluminale Pyloromyotomie bei 6 Uhr und 12 Uhr

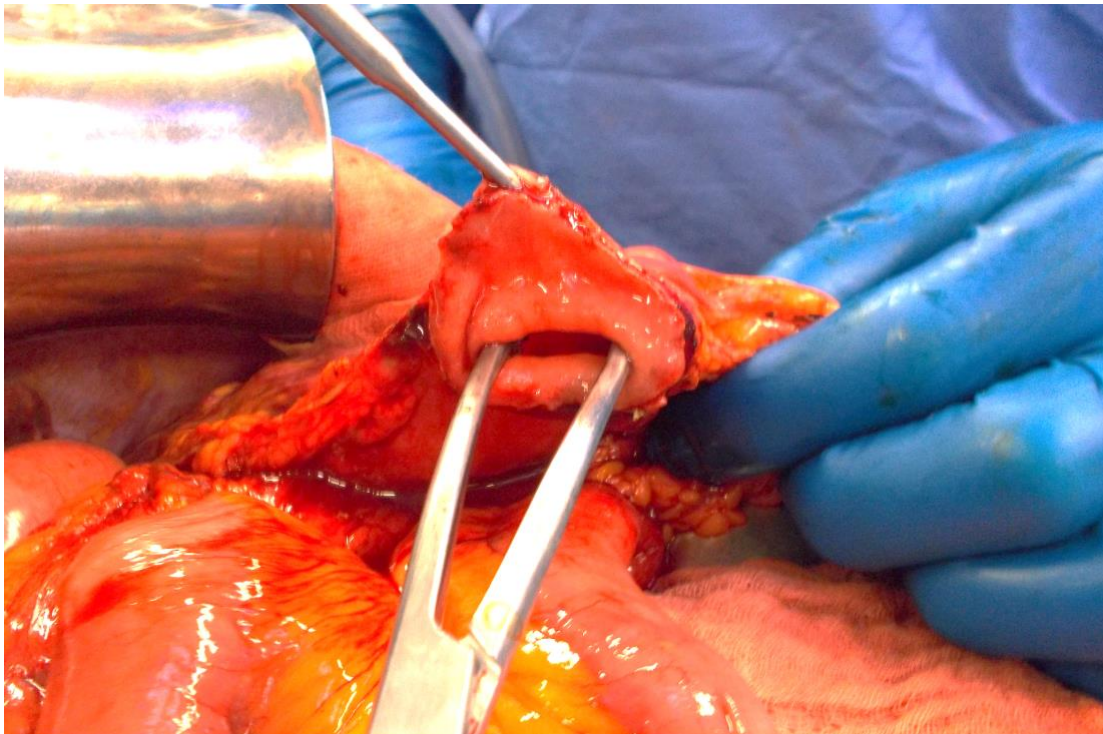


Abbildung 2 - Atraumatische Pylorusdehnung mit Kornzange

2.3 Definitionen

2.3.1 Verzögerte Magenentleerung (engl. delayed gastric emptying, DGE)

In dieser Arbeit wurde die DGE Definition der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) angewendet [130]. Anhand der Dauer der Notwendigkeit einer Magensonde und der Dauer des Kostaufbaus zur festen Kost, wird das DGE in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 5).

Ein primäres DGE wurde definiert als Magenentleerungsstörung ohne Nachweis einer begleitenden intraabdominellen Komplikation. Ein sekundäres DGE wurde definiert als eine Magenentleerungsstörung bei gleichzeitigem Vorliegen einer intraabdominellen Komplikation.

Tabelle 7 - ISGPS-Definition für DGE [130]

	Kein DGE	DGE Schweregrade		
		DGE A	DGE B	DGE C
Entfernung der Magensonde am postoperativen Tag	≤ 3	4-7	8-14	≥ 15
Wiederanlage der Magensonde am postoperativen Tag	-	> 3	> 7	> 14
Feste Kost wird nicht toleriert am postoperativen Tag	-	7-13	14-20	≥ 21

DGE – Delayed gastric emptying; MS - Magensonde

2.3.2 Feste Kost

Feste Kost wurde definiert als Kostaufbaustufe oberhalb von Breikost. Hierzu zählen fettarme, sehr leichte Kost, leichte Vollkost und Vollkost. Breikost und passierte Kost wurden nicht zur festen Kost gezählt.

2.3.3 Intraabdominellen Komplikation

Jede Komplikation in der Bauchhöhle wurde als intraabdominelle Komplikation definiert. Hierzu zählen unter anderem intraabdominelle Verhalte, Anastomosensuffizienzen, Pankreasfisteln, Blutungen, Lymphfisteln, Gallenleckagen und Dehiszenzen der Fasziennaht.

2.3.4 Postoperative Pankreasfistel – POPF

In dieser Arbeit wurde die aktualisierte ISGPS-Definition der postoperativem Pankreasfistel (POPF) angewendet [123]. Nach der ISGPS-Definition wird die POPF in drei Schweregrade eingeteilt (Biochemical Leak, Schweregrad B und Schweregrad C). Diese werden in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Diagnose einer POPF wurde durch die Bestimmung von Lipase aus dem Sekret der intraabdominell eingelegten Drainagen gestellt. In Fällen, in denen keine Lipasebestimmung stattfand, wurde die Diagnose klinisch anhand der Beurteilung des Drainagesekrets durch den operierenden Chirurgen gestellt.

Tabelle 8 - ISGPS-Definition für POPF [123]

	Biochemical Leak	POPF Schweregrade	
		POPF B	POPF C
Amylase / Lipase > 3fach höher als normaler Serumwert	Ja	Ja	Ja
Notwendigkeit einer Drainage > 3 Wochen	-	Ja	Ja
Relevante Abweichung vom normalen klinischen Verlauf aufgrund der POPF	-	Ja	Ja
Perkutane oder endoskopische Intervention zur Behandlung von Verhalten	-	Ja	Ja
Infektion bedingt durch POPF		Ja, ohne Organversagen	Ja, mit Organversagen
Angiographie bei POPF-assoziierter Nachblutung	-	Ja	Ja
Relaparotomie	-	-	Ja
Organversagen	-	-	Ja
POPF-assoziierter Tod	-	-	Ja

ISGPS – International Study Group for Pancreas Surgery; POPF – Postoperative Pankreasfistel;

2.3.5 Lymphfistel

Das Vorliegen einer postoperativen Lymphfistel wurde durch Bestimmung der Triglyceride aus der Drainagesekretion gestellt. Bei einem Triglycerid-Wert höher als der Triglycerid-Wert im Serum wurde die Diagnose einer Lymphfistel gestellt.

2.3.6 Clavien-Dindo Klassifikation und CCI

Für die Einteilung der postoperativen Komplikationen wurde die Clavien-Dindo Klassifikation angewendet [165]. Diese teilt die Komplikationen in 5 verschiedene Schweregrade (I bis V) je nach benötigter Therapie ein.

Der „comprehensive complication index“ (CCI) basiert auf der Clavien-Dindo Klassifikation und schließt nicht nur die schwerste Komplikation, wie bei der Clavien-Dindo Klassifikation, sondern alle postoperative Komplikation eines Patienten ein. Aus allen Komplikationen wird mit Hilfe einer Formel ein Score auf einer Skala von 0 bis 100 berechnet. Der CCI berücksichtigt die Tatsache, dass ein Patient mehrere Komplikationen unterschiedlicher oder gleicher Schweregrade erleiden kann. Dies wird in der Arbeit von Slankamenac et al. 2013 im Detail beschrieben [166].

Um die Auswertung des CCI zu vereinfachen, wurde in dieser Arbeit ein Excel Template mit der integrierten CCI-Formel verwendet. Dieses kann kostenlos unter https://www.assessurgery.com/about_cci-calculator/ heruntergeladen werden.

2.3.7 ASA-Klassifikation

Die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) ist ein 6-stufiges Scoring-System zur Einteilung von Patienten anhand ihres körperlichen Zustands[167].

2.3.8 Adipositas

Anhand des präoperativ erhobenen Gewichts und der Körpergröße wurde der Body Mass Index (BMI) von allen eingeschlossenen Patienten mit der Formel: Gewicht in Kilogramm / (Größe in Meter)² ausgerechnet.

In dieser Arbeit wurden Patienten mit einem BMI über oder gleich 30 kg/m² als adipös definiert.

2.3.9 Präoperativer Diabetes mellitus

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde definiert als Einnahme eines oralen Antidiabetikums oder Anwendung einer Insulintherapie zum Zeitpunkt der Aufnahme.

2.3.10 Präoperative Niereninsuffizienz

Präoperative Niereninsuffizienz wurde definiert als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73m². Für die Abschätzung der GFR wurde die „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) Gleichung verwendet [168].

2.4 Endpunkte

2.4.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit war die Rate an verzögerter Magenentleerung (DGE) in der Pyloromyotomie-Gruppe im Vergleich zur Dehnungs-Gruppe.

2.4.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte waren Rate an postoperativen Komplikationen, Schweregrad der DGE, Rate an DGE in Abwesenheit einer intraabdominellen Komplikation (sog. primäre DGE) Aufenthaltsdauer und Sterblichkeitsrate.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels der Software SPSS Statistical („Statistical Package for Social Sciences“) für macOS in der 26. Version (IBM Corp, Armonk, New York, USA). Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnitt \pm Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Kategorische Variablen wurden als absolute und prozentuale Werte angegeben.

Annähernd normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Nicht normalverteilte Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U Test analysiert. Kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) ausgewertet. Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet falls die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt waren. Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 verwendet.

Patientencharakteristika (Alter, BMI, Geschlecht, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, abdominale Voroperationen, maligne Erkrankungen, ASA III oder höher) und frühe postoperative intraabdominale Komplikationen (Gallenleckage, intraabdominelle Verhalte, Pankreasfistel oder das Vorhandensein mindestens einer beliebigen intraabdominellen Komplikation) wurden in der univariaten Analyse auf eine mögliche

Assoziation mit der DGE getestet. Risikofaktoren mit einer potentiellen Assoziation ($P < 0,15$) mit der DGE in der univariaten Analyse und Risikofaktoren, die in der multivariaten Analyse von prospektiven Studien eine Assoziation mit der DGE gezeigt hatten (BMI, POPF, Geschlecht, benigne Pathologie, intraabdominelle Komplikation) [10, 13, 20, 28] wurden in die multivariate Analyse aufgenommen. Die konfirmatorische Analyse des primären Endpunktes wurde mit einer multivariaten Analyse (binäre logistische Regression) durchgeführt, die alle Risikofaktoren mit potenzieller Assoziation mit der DGE ($P < 0,15$) und Risikofaktoren, die in multivariaten Analysen von prospektiven Studien eine Assoziation mit DGE gezeigt hatten, einschloss.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In dem definierten Zeitraum wurden im Klinikum Augsburg 166 Pankreaseingriffe durchgeführt. Bei 143 der 166 Eingriffe wurde eine Duodenohep pankreatektomie durchgeführt. Hierunter wurden bei 122 eine pyloruserhaltende Operation durchgeführt, 3 Patienten wurden aufgrund fehlender Daten und 9 Patienten aufgrund einer Tumordinfiltration der Nachbarorgane von der Auswertung ausgeschlossen. Die ausgeschlossenen Patienten und deren Ausschlusskriterien sind in Tabelle 9 dargestellt. In dieser Arbeit wurden insgesamt 110 Patienten eingeschlossen.

Tabelle 9 - Pankreaseingriffe im Klinikum Augsburg zwischen Januar 2015 und Dezember 2017

	n
ppPD	122
<u>Ausgeschlossene Patienten</u>	12
- Tumordinfiltration der Nachbarorgane	9
- Unvollständige Dokumentation	3
<u>Eingeschlossene Patienten</u>	110
<u>Andere Pankreaseingriffe</u>	44
- cPD	21
- Pankreaslinksresektion	12
- Totale Pankreatektomie	4
- Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion	3
- Enukleation	2
- Palliativer Doppelbypass	1
- Notfall-Operation bei distaler GG-Perforation nach ERCP	1

ppPD – pyloruserhaltende Duodenohep pankreatektomie; cPD – klassische Whipple Operation (nicht pyloruserhaltend); GG – Gallengang; ERCP – endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie.

In dieser Studie bestand die Studienpopulation (n=110) aus 59 (53,6%) Männern und 51 (46,4%) Frauen mit einem Durchschnittsalter von 69,1 ± 10,9 Jahren. Von den 110 eingeschlossenen Patienten litten 12 an Adipositas, während die restlichen Patienten (n=98) einen BMI unter 30 kg/m² hatten. Die Mehrheit der untersuchten Patienten zeigte präoperativ eine normale Nierenfunktion (n=93) und hatten keinen Diabetes mellitus (n=86). 36 Patienten hatten bereits mindestens eine abdominelle Voroperation in der

Vorgeschichte, bei 74 Patienten war noch nie eine abdominelle Operation durchgeführt worden. Die Patienten wurden präoperativ anhand des ASA-Scores in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. 6 Patienten wurden der Gruppe ASA 1 zugeordnet, 50 Patienten der Gruppe ASA 2 und 54 Patienten der Gruppe ASA 3.

Tabelle 10 - Charakteristika der Studienpopulation

	Variable	n (%)
Geschlecht	Männlich	59 (53,6%)
	Weiblich	51 (46,4%)
Alter		69,1 ± 10,9
BMI	< 30 kg/m ²	98 (89,1%)
	Adipositas	12 (10,9%)
NI	Ja	15 (13,6%)
	Nein	95 (86,4%)
DM	Ja	21 (19,1%)
	Nein	89 (89,9%)
Vor-OPs	Ja	36 (32,7%)
	Nein	74 (67,3%)
ASA	1	6 (5,5%)
	2	50 (45,5%)
	3	54 (49,1%)

Werte sind Durchschnitt ± Standardabweichung oder n (%)

BMI – Body mass index; NI - Niereninsuffizienz; DM – Diabetes mellitus; Vor-OPs - Voroperationen; ASA – American Society of Anesthesiologists -Klassifikation

3.2 Charakteristika der Pyloromyotomie- und der Dehnungs-Gruppe

Nach Analyse aller Operationsberichte wurden die Patienten, je nach intraoperativer Technik, in zwei verschiedenen Gruppen eingeteilt. Bei 44 Patienten (40%) wurde eine intraoperative endoluminale Pyloromyotomie durchgeführt (Pyloromyotomie-Gruppe), während bei 66 Patienten (60%) eine intraoperative Dehnung des Pylorus erfolgte (Dehnungs-Gruppe).

Um die präoperative Homogenität zu überprüfen, wurden die erfassten präoperativen Charakteristika beider Gruppen verglichen (siehe Tabelle 11).

In der untersuchten Studienpopulation unterschieden sich die Pyloromyotomie-Gruppe und die Dehnungs-Gruppe hinsichtlich der erfassten präoperativen Charakteristika nicht.

Tabelle 11 - Charakteristika der Pyloromyotomie- und der Dehnungs-Gruppe

Variable	Pyloromyotomie-Gruppe (n=44)	Dehnungs-Gruppe (n=66)	<i>p</i>
Geschlecht, n (%)			
Männlich	22 (50%)	37 (56,1%)	0,532
Weiblich	22 (50%)	29 (43,9%)	
Alter	69,6 ± 10,8	68,8 ± 11,6	0,802
BMI, n (%)			
< 30 kg/m ²	41 (93,2%)	57 (86,4%)	0,356
Adipositas	3 (6,8%)	9 (13,6%)	
NI, n (%)			
Ja	7 (15,9%)	8 (12,1%)	0,571
Nein	37 (84,1%)	58 (87,9%)	
DM, n (%)			
Ja	8 (18,2%)	13 (19,7%)	0,843
Nein	36 (81,8%)	53 (80,3%)	
Vor-OPs, n (%)			
Ja	15 (34,1%)	21 (31,8%)	0,803
Nein	29 (65,9%)	45 (68,2%)	
ASA, n (%)			
1	2 (4,5%)	4 (6,1%)	0,621
2	22 (50%)	28 (42,4%)	
3	20 (45,5%)	34 (51,5%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	

Werte sind Durchschnitt ± Standardabweichung oder n (%)

BMI – Body mass index; NI - Niereninsuffizienz; DM – Diabetes mellitus; Vor-OPs - Voroperationen; ASA – American Society of Anesthesiologists -Klassifikation

3.3 Peri- und postoperativer Verlauf

3.3.1 Intraoperativer Verlauf

Die mediane Operationszeit betrug 290 ± 63 Minuten und der mediane Blutverlust betrug 500 ± 429 ml.

Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich Operationszeit und Blutverlust verglichen. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des medianen Blutverlusts in den beiden Gruppen ($p=0,150$). Die mediane Operationszeit war in der Pyloromyotomie-Gruppe signifikant niedriger (258 min vs. 312 min, $p < 0,001$). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12 - Intraoperative Verlauf beider Operationstechniken

Variable	OP-Technik		<i>p</i>
	Pyloromyotomie-Gruppe (n= 44)	Dehnungs-gruppe (n=66)	
Operationszeit, Median (IQR), min	258 (220-290)	312 (268-353)	< 0,001
Geschätzter Blutverlust, Median (IQR), ml	450 (300-675)	600 (400-1000)	0,150

Werte sind Median (IQR) oder n (%)

IQR – Interquartilsabstand (engl. Interquartile range), min – Minuten, ml - Milliliter

3.3.2 Kostaufbau und Notwendigkeit einer Magensonde

Daten zum Kostaufbau und zur Dauer der Notwendigkeit einer Magensonde sowie die Notwendigkeit einer Wiederanlage einer Magensonde wurden den Patientenakten entnommen. Anhand dieser Daten wurde das Vorliegen eines DGE geprüft und der Schweregrad bestimmt. Die Auswertung ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des postoperativen Tags bis zur Entfernung der intraoperativ eingelegten Magensonde ($p=0,019$). Bei den Patienten in der Pyloromyotomie-Gruppe behielten die Patienten die Magensonde $3,4 \pm 4,4$ Tage gegenüber $6,9 \pm 11,3$ bei den Patienten in der Dehnungs-Gruppe.

Unsere Patienten benötigten durchschnittlich $5,5 \pm 9,3$ Tage eine Magensonde und die feste Kost wurde durchschnittlich ab dem $11,3 \pm 10,6$ postoperativen Tag toleriert.

Tabelle 13 - Postoperativer Kostenaufbau und Notwendigkeit einer Magensonde

Variable	OP-Technik		<i>p</i>
	Pyloromyotomie-Gruppe (n= 44)	Dehnungs- Gruppe (n=66)	
MS, (MW, Tage)	3,4 ± 4,4	6,9 ± 11,3	0,019
Feste Kost, (MW, Tage)	9,4 ± 5,9	12,6 ± 12,8	0,108
Wiedereinlage MS, (n (%))	7 (15,9%)	15 (22,7%)	0,381

Werte sind Durchschnitt ± Standardabweichung oder n (%)

OP- Operation; MS - Magensonde

3.3.3 Postoperative Komplikationen

In dieser Studienarbeit betrug die postoperative Letalität während des Krankenhausaufenthaltes 4,5% (n=3). Hierbei handelte es sich ausschließlich um Patienten der Dehnungs-Gruppe, allerdings war der Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Letalität statistisch nicht signifikant ($p=0,273$).

Bei 51,8 % der Patienten (n=57) trat nach dem Eingriff mindestens eine Komplikation (Clavien-Dindo ≥ 1) auf. In dieser Gruppe litten 40,4% (n=23) unter zwei oder mehr postoperativen Komplikationen. 38 Patienten (34,5%) hatten mindestens eine intraabdominelle Komplikation. Der Unterschied in der Inzidenz der intraabdominellen Komplikationen zwischen beiden Operationstechniken war statistisch nicht signifikant ($p=0,368$). Für keine der erfassten Komplikationen ergab sich ein Unterschied zwischen der Pyloromyotomie- und Dehnungs-Gruppe (Tabelle 14). Bei der ausschließlichen Betrachtung schwerer Komplikationen (Clavien-Dindo $\geq III$) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,190$).

16 Patienten (14,5%) benötigten aufgrund der aufgetretenen Komplikationen eine Revisionsoperation, hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,825$).

Die Pyloromyotomie-Gruppe wies ein signifikant niedrigeres CCI im Vergleich zu der Dehnungs-Gruppe (entsprechend $11,9 \pm 16,2$ vs. $21,0 \pm 24,9$; $p=0,003$) auf.

Tabelle 14 - Postoperative Komplikationen beider Operationstechniken

Variable	OP-Technik		<i>p</i>
	Pyloromyotomie-Gruppe (n= 44)	Dehnungs-Gruppe (n=66)	
In-Hospital Mortalität	0 (0%)	3 (4,5%)	0,273
Intraabdominelle Komplikationen, n (%)	13 (29,5%)	25 (37,9%)	0,368
Komplikation Clavien-Dindo \geq III, n (%)	9 (20,5%)	21 (31,8%)	0,190
POPF, n (%)	6 (13,6%)	8 (12,1%)	0,815
Biochemical leak, n(%)	0 (0%)	3 (4,5%)	0,273
Schweregrad B, n (%)	4 (9,1%)	5 (7,6%)	1,000
Schweregrad C, n (%)	2 (4,5%)	3 (4,5%)	1,000
Intraabdomineller Verhalt, n (%)	2 (4,5%)	3 (4,5%)	1,000
Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose, n (%)	3 (6,8%)	5 (7,6%)	1,000
Lymphfistel, n (%)	2 (4,5%)	1 (1,2%)	0,563
Nachblutung, n (%)	5 (11,4%)	8 (12,1%)	0,904
Obere GI-Blutung, n (%)	3 (6,5%)	3 (4,5%)	0,607
Insuffizienz der Duodenojejunostomie, n (%)	0 (0%)	1 (1,5%)	1,000
Aspiration / Pneumonie, n (%)	0 (0%)	4 (6,1%)	0,148
Lungenarterienembolie, n (%)	0	1 (1,5%)	1,000
Wundheilungsstörung, n (%)	3 (6,8%)	7 (10,6%)	0,737
Fasziendehiszenz, n (%)	1 (2,3%)	2 (3%)	1,000
Pfortaderthrombose, n (%)	1 (2,3%)	2 (3%)	1,000
Harnwegsinfekt, n (%)	0 (0%)	3 (4,5%)	0,273
Leberinsuffizienz, n (%)	0 (0%)	1 (1,5%)	1,000
NSTEMI	0 (0%)	1 (1,5%)	1,000
Revisionsoperation, n (%)	6 (13,6%)	10 (15,2%)	0,825

Werte sind n (%)

POPF – postoperative Pankreasfistel; GI – Gastrointestinal; NSTEMI – Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt

3.4 Risikofaktoren und protektive Faktoren für die DGE

3.4.1 Präoperative Charakteristika

Um eine mögliche Auswirkung der erfassten präoperativen Charakteristika auf das Auftreten eines DGE zu überprüfen, wurden deren Inzidenz bei den 62 Patienten, die eine DGE hatten, und die 48 Patienten ohne DGE verglichen.

Hier zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen dem Auftreten von DGE und den präoperativen Charakteristika (Tabelle 15).

3.4.2 Operationstechnik und DGE

In der Studienpopulation trat ein DGE bei 62 Patienten (56,4%) auf. In der Pyloromyotomie-Gruppe entwickelten 18 Patienten (40,9%) ein DGE, während in der Dehnungs-Gruppe ein DGE bei 44 Patienten (66,7%) auftrat. Dies entspricht einem statistischen signifikanten Unterscheid zwischen beiden Gruppen (OR 0,35, 95% KI, 0,16-0,76, $p = 0,008$), wobei die Rate von DGE in der Dehnungs-Gruppe signifikant höher war. Um die Rate des primären DGE nachzuvollziehen, wurde die DGE Rate in einer Subgruppe von 72 Patienten ohne intraabdominelle Komplikationen ausgewertet. Die Rate an primäre DGE war 43,1% (31 von den 72 Patienten). Die Inzidenz eines primären DGE in der Pyloromyotomie-Gruppe war mit 29% (9 von 31 Patienten) signifikant niedriger als in der Dehnungs-Gruppe mit einer Inzidenz von 53,7% (22 von 41 Patienten, OR 0,35, 95% KI, 0,13-0,95, $p=0,037$). Von den 38 Patienten, die an einem DGE litten und zusätzlich eine intraabdominelle Komplikation hatten, waren 9 in der PM- und 22 in der Dehnungs-Gruppe. Allein das sekundäre DGE ergab keinen relevanten statistischen Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,157$).

Der DGE-Schweregrad A trat häufiger ($n=36$) als der Schweregrad B ($n=15$) oder C ($n=11$) auf. Die Pyloromyotomie- und die Dehnungs-Gruppe unterschieden sich nicht hinsichtlich der Verteilung der DGE-Schweregrade ($p=0,465$). Ebenso war der Unterschied bei der kombinierten Betrachtung der Schweregrades B und C nicht statistisch signifikant ($p=0,272$).

Tabelle 15 - Einfluss der Operationstechnik auf das DGE

Variable	Pyloromyotomie-Gruppe	Dehnungs-Gruppe	<i>p</i>
	(n=44)	(n=66)	
DGE, n (%)	18 (40,9%)	44 (66,7%)	0,008
DGE primär, n (%)	9 (29%)	22 (53,7%)	0,037
DGE sekundär, n (%)	9 (23,7%)	22 (57,9%)	0,157
DGE Schweregrade, n (%)			
A	10 (22,7%)	26 (39,4%)	
B	6 (13,6%)	9 (13,6%)	0,465
C	2 (4,5%)	9 (13,6%)	
Kein DGE / Grad A	36 (81,8%)	48 (72,7%)	
Grad B und C	8 (18,2%)	18 (27,3%)	0,272

Werte sind n (%)

DGE – Delayed gastric emptying

3.4.3 Postoperative Komplikationen und DGE

Intraabdominelle Komplikationen (OR 5,86, 95% KI 2,28-15,05, $p < 0,001$) und schwere Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III) (OR 11,57, 95% KI 3,24-41,29, $p < 0,001$) waren signifikant mit dem Auftreten eines DGE assoziiert.

Das Auftreten von intraabdominellen Komplikation war in unserer Auswertung, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse signifikant mit dem DGE assoziiert. Die Notwendigkeit einer Relaparotomie zeigte sich ebenfalls als signifikanter Risikofaktor für ein DGE (OR 6,1, 95% KI 1,31-28,52, $p = 0,011$).

Ein erhöhter CCI war ebenfalls mit dem Auftreten eines DGE assoziiert ($25,9 \pm 22,2$ vs. $6,4 \pm 11,7$, $p < 0,001$).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 16 - Postoperative Komplikationen und DGE

Variable	DGE		<i>p</i>
	Ja (n=62)	Nein (n=48)	
Clavien-Dindo \geq III	27 (43,5%)	3 (6,3%)	< 0,001
RevisionsOP	14 (22,6 %)	2 (4,3%)	0,011
CCI, Mean	$25,9 \pm 22,2$	$6,4 \pm 11,7$	< 0,001
Letalität	3 (4,8%)	0 (0%)	0,122

Werte sind Durchschnitt \pm Standardabweichung oder n (%)

DGE – Delayed gastric emptying; OP – Operation; CCI – „Comprehensive Complication Index

Von den erfassten extraabdominellen Komplikationen war keine mit dem Auftreten eines DGE assoziiert. Das Auftreten eines DGE hatte keine Auswirkung auf die Letalitätsrate.

3.4.3.1 Multivariate Analyse

Es wurden präoperative demographische Eigenschaften und postoperative Komplikationen, die in anderen prospektiven Studien mit einer erhöhten DGE-Rate assoziiert waren, in eine multivariate Analyse eingeschlossen (Tabelle 15).

Das Auftreten von postoperativen intraabdominellen Komplikationen, zeigte in der univariaten Analyse, eine statistische signifikante erhöhte Wahrscheinlichkeit ein DGE zu entwickeln (OR 7,38, 95% KI 2,58–21,16, $p < 0,001$). Nach Korrektur für die OP-Technik Pyloromyotomie, zeigte sich diese weiterhin starke Assoziation mit dem DGE (OR 5,54, 95% KI 2,00–15,36, $p < 0,001$). Die Durchführung der Pyloromyotomie war in der multivariaten Analyse mit einer Reduktion des DGE assoziiert (OR 0,32, 95% KI 0,13–0,77, $p = 0,011$).

Da sich ein signifikanter Unterschied in der Operationszeit zwischen Pyloromyotomie- und Dehnungs-Gruppe zeigte, wurde die Operationszeit in einer multivariaten Analyse als möglicher Risikofaktor für das DGE ausgewertet. Auch nach Einbeziehung der Operationszeit in die multivariate Analyse, war die Pyloromyotomie weiterhin mit einer Reduktion der DGE-Rate assoziiert (OR 0,36, 95% KI 0,14–0,92; $p = 0,032$). Die Operationszeit war in der multivariaten Analyse nicht mit dem DGE assoziiert ($p = 0,36$).

Tabelle 17 - Risiko- und Schutzfaktoren für DGE

Variable	DGE		Univariat <i>p</i>	Multivariat OR (95% KI)	Multivariat <i>p</i>
	Ja (n=62; 56,4%)	Nein (n=48; 43,6%)			
Alter	69,8 ± 10,8	68,2 ± 11,1	0,323	-	
Weiblich*, n (%)	31 (50%)	20 (41,7%)	0,385	1,86 (0,76- 4,55)	0,175
Adipositas*, n %	9 (14,5%)	3 (6,2%)	0,168	1,71 (0,38- 7,69)	0,485
NI, n (%)	11 (17,7%)	4 (8,3%)	0,154	-	-
DM, n (%)	11 (17,7%)	10 (20,8%)	0,682	-	-
Vor-Ops, n (%)	21 (33,9%)	15 (31,3%)	0,771	-	-
ASA ≥ III, n (%)	29 (46,8%)	25 (52,1%)	0,581	-	-
Malignom, n (%)	55 (88,7%)	42 (87,5%)	0,799	1,21 (0,35- 4,24)	0,767
Lymphfistel, n (%)	2 (3,2%)	1 (2,1%)	1	-	-
Intraabdomineller Verhalt, n (%)	2 (3,2%)	3 (6,3%)	0,651	-	-
POPF, n (%)	11 (17,7%)	3 (6,3%)	0,073	2,60 (0,52- 13,04)	0,246
Intraabdominelle Komplikation, n (%)	31 (50%)	7 (14,6%)	< 0,001	5,54 (2,00- 15,36)	< 0,001
Pyloromyotomie, n (%)	18 (29%)	26 (54,2%)	0,008	0,32 (0,13- 0,77)	< 0,001

Werte sind Durchschnitt ± Standardabweichung oder n (%)

BMI – Body mass index; NI - Niereninsuffizienz; DM – Diabetes mellitus; Vor-OPs - Voroperationen; ASA – American Society of Anesthesiologists -Klassifikation; POPF – postoperative Pankreasfistel

3.5 Histopathologie

88,2% der Patienten (n=97) wurden aufgrund einer malignen Neubildung im Bereich der periampullären Region operiert. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (n=53, 48,2%) ergab sich histologisch ein duktales Adenokarzinom des Pankreaskopfes, gefolgt vom Adenokarzinom der Ampulla Vateri (n=19, 17,3%) und dem distalen Cholangiokarzinom (n=16, 14,5%).

13 Patienten (11,8%) wurden aufgrund einer benignen Erkrankung operiert.

Die histologischen Befunde von allen eingeschlossenen Patienten wurden in der Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18 - Postoperative Histologie

	n (%)
<u>Maligne</u>	97 (88,2%)
Adenokarzinome	
- Duktales Adenokarzinom des Pankreas	53 (48,2%)
- Distales Cholangiokarzinom	16 (14,5%)
- der Ampulla Vateri	19 (17,3%)
- Duodenalkarzinom	1 (0,9%)
NET	4 (3,6%)
- des Pankreas	2 (1,8%)
- des Duodenum	2 (1,8%)
GIST des Duodenum	1 (0,9%)
Gallenblasenkarzinom	1 (0,9%)
Solide pseudopapilläre Neoplasie (SPN)	1 (0,9%)
Azinuszellkarzinom des Pankreas	1 (0,9%)
<u>Benigne</u>	13 (11,8%)
IPMN	4 (3,6%)
- Hauptgang -IPMN	2 (1,8%)
- Seitenast IPMN	2 (1,8%)
Chronische Pankreatitis	2 (1,8%)
Adenome	3 (2,7 %)
Seröses Zystadenom des Pankreas	1 (0,9%)
Distale Gallengangsstenose bei rezidivierenden Cholangitiden	1 (0,9%)
Zystischer Pankreaskopftumor bei reaktivierter Tbc	1 (0,9%)
Gefäßmalformation mit Thrombosierung	1 (0,9%)

Werte sind n (%)

NET – Neuroendokriner Tumor; GIST – Gastrointestinaler Stromatumor; SPN – solide pseudopapilläre Neoplasie;

IPMN – Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie; Tbc - Tuberkulose

Die Verteilung der malignen Tumoren, ebenso wie die Verteilung der Tumorstadien unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen (Tabelle 19).

Tabelle 19 - Operationstechnik und Histologie

Variable	OP-Technik		<i>p</i>	
	Pyloromyotomie-Gruppe (n= 44)	Dehnungs- Gruppe (n=66)		
Histologie	Maligne	38 (86,4%)	60 (80,9%)	0,598
	Benigne	6 (13,6%)	6 (9,1%)	
UICC-Stadium	I	5 (13,5%)	11 (18,3%)	0,869
	II	21 (56,8%)	35 (58,3%)	
	III	9 (24,3%)	11 (18,3%)	
	IV	2 (5,4%)	3 (5%)	

Werte sind n (%)

UICC - Unit for International Cancer Control

Die Tumordignität sowie das UICC Stadium waren nicht mit dem DGE assoziiert.

Tabelle 20 - Postoperative Histologie und UICC-Stadium in Bezug auf DGE

Variable	DGE		<i>p</i>	
	Ja (n=62)	Nein (n=48)		
Histologie	Maligne	55 (88,7%)	42 (87,5%)	0,814
	Benigne	7 (11,3%)	6 (12,5%)	
UICC-Stadium	I	12 (21,8%)	4 (9,5%)	0,253
	II	29 (52,7%)	27 (64,3%)	
	III	12 (21,8%)	8 (19,1%)	
	IV	2 (3,6%)	3 (7,1%)	

Werte sind n (%)

DGE – Delayed gastric emptying; OP – Operation; UICC – Unit for International Cancer Control

3.6 Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche postoperative Aufenthaltsdauer betrug 22,6 Tage mit einer Standardabweichung von 12,9. Die kürzeste Aufenthaltsdauer betrug 8 Tage und die längste 79 Tage.

Mit einer Aufenthaltsdauer von $24,1 \pm 14,5$ Tagen in der Dehnungs-Gruppe im Vergleich zu $20,4 \pm 9,9$ Tage in der Pyloromyotomie-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,150$).

Tabelle 21 - Operationstechnik und Aufenthaltsdauer

Variable	OP-Technik		<i>p</i>
	Pyloromyotomie-Gruppe (n= 44)	Dehnungs- Gruppe (n=66)	
Aufenthaltsdauer, Tage	20,4 ± 9,9	24,1 ± 14,5	0,150

Werte sind Durchschnitt ± Standardabweichung

Das Auftreten eines DGE war mit einem signifikant längeren Krankenhausaufenthalt assoziiert ($p<0,001$). Patienten mit einem DGE hatten eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von $27,8 \pm 14,6$ Tagen, während die Patienten, die kein DGE hatten, im Durchschnitt nach $15,9 \pm 5,6$ Tagen entlassen wurden.

Tabelle 22 - Einfluss der DGE auf die Aufenthaltsdauer

Variable	DGE		<i>p</i>
	Ja (n=62)	Nein (n=48)	
Aufenthaltsdauer, Tage	27,8 ± 14,6	15,9 ± 5,6	< 0,001

Werte sind Durchschnitt ± Standardabweichung oder n (%)

DGE – Delayed gastric emptying

4 Diskussion

Die Duodenohepikreatektomie und ihre pyloruserhaltende Variante sind der Goldstandard in der chirurgischen Behandlung von periampullären Tumoren und stellen die einzige potentiell kurative Therapie bei Karzinomen dieser Region dar.

Dank großer Fortschritte in der perioperativen Behandlung und im Management der postoperativen Komplikationen, weisen spezialisierte Zentren eine niedrige Letalität nach Duodenohepikreatektomie auf. Die Morbidität nach dem Eingriff bleibt jedoch weiterhin hoch, und ist mit einer Reduktion der Lebensqualität, verlängerter Liegedauer und erhöhten Kosten assoziiert. Eine der häufigsten postoperativen Komplikationen nach PD ist die DGE mit einer Inzidenz von bis zu 61% [169,170].

In dieser retrospektiven Studie zeigte sich ein statistischer signifikanter Unterschied in der DGE-Inzidenz zwischen den Patienten, die eine intraoperative Pyloromyotomie erhielten und den Patienten, die keine intraoperative Pyloromyotomie erhielten. Insgesamt trat ein DGE bei 56,4% der Patienten in der Studienpopulation auf. Diese liegt im oberen Bereich der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit [169]. Von 44 Patienten, die intraoperativ eine Pyloromyotomie erhielten, entwickelten 40,9% postoperativ ein DGE, während in der Dehnungs-Gruppe 66,7% der Patienten postoperativ unter einem DGE litten (OR 0,35, 95% KI 0,16-0,76, $p=0,008$).

Die mediane Aufenthaltsdauer der Patienten mit einem DGE betrug $23,5 \pm 14,6$ Tage und war damit signifikant länger als die Aufenthaltsdauer von Patienten, die kein DGE entwickelten ($15,0 \pm 5,6$ Tage; $p < 0,001$).

Aufgrund der hohen Inzidenz und Auswirkung auf den postoperativen Verlauf dieser Patienten haben sich bereits zahlreiche Studien mit operativen und nicht-operativen Möglichkeiten zur Reduktion des DGE beschäftigt und versucht Risikofaktoren für das Auftreten eines DGE zu identifizieren.

4.1 Vergleich der pyloruserhaltenden Duodenohepikreatektomie und der klassischen Duodenohepikreatektomie in Bezug auf die Häufigkeit des postoperativen DGE

Zahlreiche Studien, verglichen die ppPD und die cPD bezüglich des Auftretens eines DGE. Ein Großteil der Arbeiten wurde in einer Cochrane Metaanalyse von Hüttner et al.

zusammengefasst. Die initiale Auswertung zeigte einen signifikanten Vorteil der cPD im Vergleich zur ppPD hinsichtlich einer Reduktion des DGE (OR 3,03, 95% KI 1,05-8,70, $p=0,04$). Allerdings verwendete ein Großteil der analysierten Studien individuelle DGE-Definitionen und keine standardisierte Definition, was den Vergleich zwischen den verschiedenen Studien erschwert. Aus diesem Grund erfolgte eine zweite Auswertung, die nur Studien mit der gleichen DGE-Definition einschloss. In dieser zweiten Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken (OR 4,02, 95% KI 0,14-119,16, $p=0,42$) in Bezug auf ein DGE. Die eingeschlossenen Studien definierten DGE als die Notwendigkeit einer Magensonde für 10 oder mehr Tage oder als Unverträglichkeit einer festen Kost am 14. postoperativen Tag [146].

Eine weitere Metaanalyse von Wu et al. wertete 18 Studien mit insgesamt 2451 Patienten aus. Von den eingeschlossenen Patienten erhielten 1209 eine cPD und 1242 eine ppPD. Keine der eingeschlossenen Studien verwendete die ISPGS DGE-Definition. In dieser Metaanalyse ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der DGE-Rate zwischen beiden Techniken (OR 0,64, 95% KI 0,40-1,00, $p=0,05$) [171].

In beiden Metaanalysen war die ppPD mit einer schnelleren Operationszeit, geringerem intraoperativen Blutverlust und einer geringeren Transfusionsrate assoziiert. Bezüglich des onkologischen Ergebnisses, der Morbidität, der Letalität und des Langzeit- und rezidivfreien Überlebens wurde in diesen Metaanalysen und anderen Studien kein Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken nachgewiesen [90].

4.2 Chirurgische Ansätze zur Reduktion der DGE nach PD und ppPD

4.2.1 „Single-Loop“ vs. Roux-Y vs. BII-Rekonstruktion

Nicht nur der Erhalt des Pylorus, sondern auch die Rekonstruktionstechnik der Duodeno-beziehungsweise Gastrojejunostomie und deren Einfluss auf das Auftreten eines DGE wurden ausführlich untersucht.

Aktuell ist die „Single-Loop“-Gastrektomie die Rekonstruktion der Wahl bei der PD.

Klaiber et al. verglichen in ihrer Metaanalyse, welche insgesamt 802 Patienten einschloss, die Sicherheit und Effektivität der „Single-Loop“-Rekonstruktion mit der Roux Y-Rekonstruktion („Double-Loop“). Es ergab sich kein statistischer relevanter Unterschied in Bezug auf DGE-Rate (OR 1,05, 95% KI 0,76-1,45, $p=0,77$) und in Bezug auf andere

Komplikationen zwischen den beiden Gruppen, allerdings war die Operationszeit der Patienten, die eine Roux Y-Rekonstruktion erhielten, durchschnittlich 36,7 Minuten länger (95% KI 7,10-66,30 Minuten, $p=0,02$) [128].

Die Billroth II- (BII) Rekonstruktion und die Roux Y-Gastrojejunostomie werden zunehmend seltener angewendet, da der Erhalt des Pylorus und die „Single-Loop“-Gastroenterostomie in verschiedenen Studien und Metaanalysen nicht mit einer erhöhten DGE-Rate assoziiert waren, dafür aber mit kürzeren Operationszeiten und geringerem Blutverlust [146,172]. Dennoch werden PD mit Resektion des Magenantrums mit BII- oder Roux Y-Rekonstruktionen bei Infiltration des distalen Magens weiterhin durchgeführt. Herrera-Cabezón et al. untersuchten in ihrer prospektiven randomisierten Arbeit, ob die Roux Y-Rekonstruktion oder die BII-Rekonstruktion mit einer höheren DGE Rate einhergeht. Innerhalb von drei Jahren wurden 64 Patienten (32 pro Gruppe) eingeschlossen. Von den Patienten in der BII Gruppe entwickelten postoperativ 25% ein DGE im Vergleich zu 15,6% in der Roux Y-Gruppe ($p=0,35$). Ein primäres DGE entwickelten 12,5% der Patienten in der BII- Gruppe und 6,2% in der Roux Y-Gruppe ($p=0,53$) [173]. Glowka et al. publizierten 2017 eine prospektive Studie, welche ebenfalls die DGE-Rate nach Roux-Y- und BII-Rekonstruktion verglich. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Rekonstruktionstechniken. 54% der Patienten, die eine Roux-Y-Rekonstruktion erhielten, entwickelten ein DGE im Vergleich zu 63% in der BII-Gruppe ($p=0,272$). Bei der alleinigen Betrachtung der DGE-Schweregrade B und C, ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (30% vs. 26%, $p=0,53$) [174].

4.2.1.1 Braun-Fußpunktanastomose

In einer Metaanalyse, die insgesamt 18 Studien einschloss, verglichen Schorn et al. die „Single-Loop“-Rekonstruktion (in der Arbeit als „Child-Rekonstruktion“ bezeichnet) mit und ohne Braun-Fußpunktanastomose und die Roux-Y-Rekonstruktion in Bezug auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. In ihrer Arbeit war die „Single-Loop“-Rekonstruktion mit Braun-Fußpunktanastomose im Vergleich zur „Single-Loop“-Rekonstruktion ohne Braun-Fußpunktanastomose mit weniger postoperativen Komplikationen (OR 0,8, 95% KI 0,66-0,97; $p=0,002$), einer geringen Rate an DGE Grad B und C (OR 0,4, 95% KI 0,22-0,75, $p=0,004$) und einer geringeren Rate an Insuffizienzen der biliodigestiven Anastomose (OR 0,52, 95% KI 0,31-0,88, $p=0,01$) assoziiert. Allerdings benötigte die Durchführung der Braun'schen Fußpunktanastomose eine signifikant

längere Operationszeit im Vergleich zu der „Single-Loop“-Rekonstruktion ohne Braun'sche Fußpunktanastomose (medianer Unterschied 17,72 min, 95% KI % 8,27-3,66, $p=0,002$) [175].

Hochwald et al. und Xu et al. vermuteten, dass durch die Reduktion des biliären Refluxes zum Magen und Verringerung der Reizung der Magenschleimhaut mit Hilfe der Braun-Fußpunktanastomose eine Reduktion der DGE-Inzidenz erreicht werden könnte. In beiden retrospektiven Arbeiten mit 105 bzw. 407 eingeschlossenen Patienten, zeigte sich tatsächlich eine signifikante Reduktion der DGE bei den Patienten, die eine Braun-Fußpunktanastomose erhielten [176,177].

In zwei weiteren randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich ein Trend zu einer geringeren DGE-Rate bei den Patienten, die eine Braun-Fußpunktanastomose erhielten, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant [178,179].

4.2.2 Antekolische versus retrokolische Rekonstruktion

Als weitere chirurgische Modifikationen mit möglichem Einfluss auf die DGE-Rate wurden der antekolische und der retrokolische Hochzug, der zur Rekonstruktion verwendeten Dünndarmschlinge verglichen.

Seit den Publikationen von Hartel et al. und Tani et al., die eine geringere DGE-Rate bei den Patienten zeigen konnten, die eine antekolische Duodenojejunosomie erhielten, etablierte sich diese Rekonstruktionsmethode in den meisten Zentren als Standard [172,180]. Bei der antekolischen Duodenojejunosomie erfolgt die Anastomose ventral des Colons transversums. Hartel und sein Team untersuchten insgesamt 200 Patienten. Die ersten 100 erhielten eine retrokolische Rekonstruktion und die darauffolgenden 100 eine antekolische Rekonstruktion im Rahmen der ppPD. Patienten, die eine retrokolische Rekonstruktion erhielten, wiesen eine signifikant höhere DGE-Rate im Vergleich mit der antekolischen Gruppe auf (24 vs. 5, $p<0,001$). Ebenfalls ergab sich bei der randomisierten Arbeit von Tani et al. eine signifikante DGE-Reduktion in der antekolischen Gruppe im Vergleich zur retrokolischen Gruppe (5% vs. 50%, $p=0,0014$). Trotz dieser überzeugenden Ergebnisse zugunsten der antekolischen Duodenojejunosomie, müssen die Daten mit Vorsicht interpretiert werden, da diese Arbeiten nicht die DGE-Definition der ISGPS verwendeten.

Obwohl die antekolische Duodeno- bzw. Gastrojejunosomie für viele Jahre als die bessere Rekonstruktionsmethode insbesondere in Bezug auf das DGE galt, zeigten neue Studien, sowie Metaanalysen vergleichbare Ergebnisse der retrokolischen Anastomose [161–166].

Nachdem Eshuis et al. in ihrer nicht-randomisierten retrospektiven Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen einer antekolischen und retrokolischen Rekonstruktion nachweisen konnten, publizierten sie 2014 die Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie. Die DGE-Rate betrug in dieser Studie 61% bzw. 35% für die Schweregrade B und C. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der antekolischen und retrokolischen Rekonstruktion hinsichtlich der Häufigkeit eines DGE mit den Schweregraden B und C. In der retrokolischen Gruppe entwickelten 36% der Patienten ein klinisch relevantes DGE (Schweregrade B und C), während in der antekolischen Gruppe 34% unter einem klinisch relevanten DGE litten ($p=0,89$) [169,186].

Miyazaki et al. beobachteten bei ihren eigenen retrokolischen Gastrojejunostomien keine erhöhten DGE-Inzidenzen nach PD im Vergleich mit Publikationen zur antekolischen Rekonstruktion. Sie analysierten retrospektiv 210 Patienten, die in ihrem Pankreaszentrum eine retrokolische Rekonstruktion erhielten. Es zeigte sich eine DGE-Inzidenz von 13% für alle Stadien und 4% für die Schweregrade B und C nach ISGPS-Definition, was im Vergleich zu anderen publizierten Daten einer überraschend niedrigen DGE-Rate entspricht [185]. Die Autoren erklärten diese niedrige Inzidenz mit ihrer eigenen Operationstechnik. Im Rahmen der Operation erfolgte eine retrokolische, inframesokolische Gastrojejunostomie, wobei der Magen zunächst unter das Mesokolon links der Arteria und Vena colica media mobilisiert wird und nach der Gastroenterostomie, das Magenantrum am Mesokolon mit vier bis sechs Einzelknopfnähten fixiert wird. Die Autoren begründen die niedrige Inzidenzrate damit, dass die Gastrojejunostomie mit der eigenen Technik in einem anderen Kompartiment als die Pankreatikojejunostomie und die Hepatikojejunostomie zu liegen kommen, und damit im Falle von Insuffizienzen der Panreatikojejunostomie weniger stark von einer intraabdominellen Entzündungsreaktion betroffen ist als bei anderen Methoden.

4.2.3 Pylorusresektion

Die Duodenohemipankreatektomie mit Pylorusresektion (prPD) wurde 1990 als Alternative zu der ppPD zum ersten Mal in Japan durchgeführt [187]. Bei der prPD erfolgt eine Resektion des Pylorusrings unter Erhalt des Magens mit dem Ziel der DGE-Reduktion unter Erhalt der Speicherfunktion des Magens. Die prPD ist bis heute eine insbesondere in Japan, vermehrt durchgeführte Modifikation. In ihrer randomisierten kontrollierten Studie teilten Kawai et al. 130 Studienpatienten in zwei Gruppen ein: in der

einen erhielten die Patienten eine ppPD und in der anderen wurde eine PD mit Resektion des Pylorus unter Erhalt von 95% des Magens (prPD) durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der DGE-Inzidenz in der prPD-Gruppe im Vergleich zur ppPD-Gruppe (4,5% vs. 17,2%, $p=0,02$). In dieser Studie wurde die ISGPS-Definition verwendet [188].

Zhou et al. verglichen die prPD und ppPD in Bezug auf die DGE unter Verwendung der ISGPS-Definition. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der DGE-Inzidenz in der prPD-Gruppe (45,9% vs. 16,2%, $p=0,006$). Die Inzidenz eines klinisch-relevanten DGE (Schweregrade B und C) bei den Patienten, die eine prPD erhielten, war ebenfalls signifikant niedriger (2,7% vs. 21,6%, $p=0,013$) [187]. Für eine zusätzliche Metaanalyse werteten sie 10 Studien aus, 2 RCTs und 8 NRCTs, wobei 8 Studien die ISGPS-Definition verwendeten. Insgesamt schlossen sie 804 Patienten ein. Hier ergab sich ebenfalls eine Reduktion der DGE Häufigkeit durch die prPD sowohl für die Betrachtung aller Stadien als auch für alleinige Betrachtung der Stadien B und C (OR 0,33, 95% KI 0,17-0,63, $p<0,001$ und OR 0,13, 95% KI 0,05-0,40, $p<0,001$ entsprechend). Allerdings handelt es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Auswertung. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es in der Literatur drei randomisierte Studien und eine Metaanalyse, die beide Operationstechniken in Bezug auf DGE und Morbidität vergleichen.

In einer weiteren japanischen randomisierten Studie, die Patienten mit einem Pankreaskarzinom ausschloss, zeigte sich kein Unterschied in der DGE-Häufigkeit zwischen der Pylorusresektion und dem Pylorusersatz (20% vs. 12%, $p=0,414$) [189].

Die PROPP-Studie von Hackert et al. ist bis dato mit 188 eingeschlossenen Patienten die größte prospektive randomisierte Studie, welche sich mit diesem Thema beschäftigte. Von Februar 2013 bis Juni 2016 untersuchten die Kollegen aus Heidelberg den Einfluss einer prPD im Vergleich zur ppPD in Bezug auf das Auftreten eines DGE. Mit einer DGE-Rate von 31,2 % in der prPD- und 25,3% in der ppPD-Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,367$) [148].

Klaiber et al. schlossen die drei bis dato durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien von Kawai et al., Matsumoto et al. und Hackert et al. in eine Metaanalyse ein, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen prPD und ppPD ergab [147]. Alle drei Studien verwendeten die ISGPS DGE-Definition, was den Vergleich der Studien vereinfacht. Hinsichtlich Langzeitmorbidität und Lebensqualität wurde kein Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken nachgewiesen [190].

Die Ergebnisse dieser letzten drei Arbeiten stellen in indirekter Weise den Stellenwert der Pyloromyotomie zur Reduktion des DGE in Frage, welche auf der Idee basiert, dass ein DGE durch postoperative Störung der Pylorusfunktion entsteht. Diese umstrittenen Ergebnisse betonen das unvollständige Verständnis der DGE-Ätiologie, was die Notwendigkeit der weiteren Forschung in diesem Bereich unterstreicht.

4.2.4 Pyloromyotomie und DGE

Es wird angenommen, dass der Erhalt des Pylorus zu reduziertem biliären Reflux, Reduktion von Dumping-Syndromen und Diarrhoe sowie zu einer Verbesserung des postoperativen Ernährungsstatus der Patienten führt.

Ausgehend von der Hypothese, dass ein postoperativer Pylorospasmus zur Entstehung eines DGE beiträgt, wurde in einigen Studien versucht, die Inzidenz des DGE durch eine Pyloromyotomie zu reduzieren. In der Arbeit von Kim D.K et al. wurde eine Pyloromyotomie nach Fredet-Ramstedt in Kombination mit einer Antroplastie bei der ppPD durchgeführt. Ein DGE lag in dieser Arbeit dann vor, wenn Patienten an drei aufeinander folgenden Tagen weder feste noch flüssige Kost zu sich nehmen konnten. Die verwendete Definition weicht somit deutlich von der ISGPS-Definition ab. Kim D.K et al. analysierten retrospektiv 28 ppPD-Patienten, welche in derselben Abteilung operiert wurden und keine Pyloromyotomie nach Fredet-Ramstedt erhielten. Bei diesen ergab sich eine deutlich höhere DGE-Inzidenz von 25% im Vergleich zu 2,2% nach Pyloromyotomie [154]. Mehrere gastroenterologische Studien konnten eine erfolgreiche Behandlung des refraktären DGE mittels endoskopischer endoluminaler Pyloromyotomie nachweisen [191–194]. In der Studie von Mekaroonkamol et al. wurde ein klinisches Ansprechen mit Reduktion der DGE-Rate bis 18 Monate nach dem Eingriff von 76,7% berichtet [193]. Jacques et al. erzielten ein klinisches Ansprechen bei 90% der Patienten nach dreimonatigem Follow-up [194].

Die Daten unserer Arbeit unterstützen ebenfalls diese Hypothese, dass eine Pyloromyotomie die Rate an DGE reduzieren kann. In unserer retrospektiven Studie zeigte sich eine statistische signifikante Reduktion der DGE-Inzidenz bei den Patienten, die eine intraoperative Pyloromyotomie erhielten im Vergleich zu den Patienten, die eine Dehnung des Pylorus erhielten (OR 0,35, 95% KI 0,16–0,76, $p=0,008$).

4.2.5 Dehnung

Fischer et al. verglichen 46 aufeinander folgende Patienten, welche eine ppPD erhielten, mit einer Gruppe von 46 konsekutiven Patienten, die eine ppPD mit Dehnung des Pylorus erhielten. Durch die Dehnung konnte eine signifikante Reduktion der DGE-Rate erreicht werden (6,5% versus 26%, $p < 0,05$) [157]. Allerdings definierten sie die DGE als die Notwendigkeit einer Magensonde am 10. postoperativen Tag und führten keine Randomisierung durch.

4.2.6 Anastomosentechniken

4.2.6.1 Handnaht vs. Stapler

Als weiterer intraoperativer Faktor mit möglichem Einfluss auf die DGE-Rate wurde die Anastomosentechnik untersucht. Sakamoto et al. führten eine randomisierte Studie durch, wobei sie die Handnaht der Duodenojejunostomie und die Duodenojejunostomie mit dem zirkulären Stapler bei der ppPD in Bezug auf die DGE verglichen. Die DGE-Inzidenz für die klinisch relevanten DGE-Schweregrade (B und C) war in der Stapler-Gruppe niedriger (6,7% vs. 16%, $p = 0,015$) [195]. Allerdings erhielten die Patienten, die in die Handnaht-Gruppe eingeschlossen waren, verschiedene Rekonstruktionen. Bei einigen Patienten wurde eine „Single-Loop“-Rekonstruktion mit Braun'scher Fußpunktanastomose durchgeführt, während andere keine Fußpunktanastomose oder eine Roux-Y-Rekonstruktion erhielten. Andererseits erhielten alle Patienten in der Stapler-Gruppe eine Roux-Y-Rekonstruktion. Trotz der Limitationen der Arbeit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Anastomose mit dem zirkulären Stapler eine Alternative zur Handanastomose darstellt und die DGE-Häufigkeit nicht erhöht.

4.2.6.2 Pankreatogastrostomie vs Pankreatikojejunostomy

Die Mehrheit der Arbeiten, die verschiedene Pankreasanastomosen, insbesondere die Pankreatogastrostomie und die Pankreatojejunostomie bei der PD verglichen, wählten als primären Endpunkt die Rate an POPF. Während in mehreren Studien kein Unterschied zwischen Pankreatojejunostomie und Gastrojejunostomie in Bezug auf die DGE-Rate bestand, zeigte 2020 eine retrospektive Studie eine Reduktion der DGE-Inzidenz bei Patienten die eine Pankreatojejunostomie erhielten [196–198]. Dieser Unterschied war in der Abwesenheit von intraabdominellen Komplikationen statistisch nicht relevant.

4.3 Pharmakologische Ansätze zur Reduktion der DGE

4.3.1 Hydrokortison

Laaninen et al. konnten für Patienten, die mehr als 40% Azinuszellen am Pankreasabsetzungsrand besaßen, ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen nachweisen [199]. Das Vorliegen von mehr als 40% Azinuszellen am Pankreasabsetzungsrand wird als Zeichen eines weichen nicht-fibrotischen Pankreas gesehen. Der Großteil der Patienten mit mehr als 40% Azinuszellen (92%) entwickelten eine postoperative Komplikation, 17% davon eine POPF und 83% ein DGE. Die Studie stellte die Hypothese auf, dass ein intraoperativer Pankreasschaden zu einer entzündlichen Kaskade und in der Folge zum Auftreten von postoperativen Komplikationen führt. Aufgrund dieser Ergebnisse führten die Autoren eine RCT durch, in der Hochrisikopatienten (> 40% Azinuszellen am Pankreasabsetzungsrand) perioperativ Hydrokortison erhielten. Es ergab sich eine signifikante Reduktion von schweren postoperativen Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III) nach Gabe von Hydrokortison, allerdings keine Reduktion von POPF und DGE in der Einzelbetrachtung [200].

4.3.2 Octreotid

Die Anwendung von Octreotid zur Prävention von postoperativen Komplikationen, insbesondere der POPF wurde umfangreich untersucht und bleibt weiterhin kontrovers. Eine 2019 publizierte Metaanalyse von Zheng et al. wertete 13 RCTs mit insgesamt 2006 Patienten aus. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf postoperative Komplikationen einschließlich POPF und DGE zwischen den Patienten, die Octreotid bzw. ein Placebo erhielten [201]. Adiamah et. al. kamen in ihrer Metaanalyse von 12 RCT, zu der gleichen Schlussfolgerung [202].

4.3.3 Intraoperative Flüssigkeitsrestriktion

Die Herausforderung der perioperativen Flüssigkeitstherapie besteht darin, den optimalen Volumenstatus zu gewährleisten, der die Morbidität der Patienten nicht erhöht. Während eine Hypovolämie zur Minderperfusion der Gewebe und der Organe führen kann, führt eine Hypervolämie zu Ödemen, schlechter Anastomosenheilung und erhöhten postoperativen Komplikationen [203,204].

Um den Einfluss einer intraoperativen Flüssigkeitsrestriktion auf die postoperative Magenentleerung und postoperative Komplikationen zu untersuchen, führten van Samkar

et al. eine randomisierte Studie durch. Die Arbeitsgruppe definierte Flüssigkeitsrestriktion als die Gabe von 5ml/Kg/h Ringerlösung während der Operation. Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten 10ml/Kg/h. Es ergab sich kein statistischer signifikanter Unterschied hinsichtlich der postoperativen Magenentleerung und Auftreten von DGE zwischen beiden Gruppen [205].

In der Metaanalyse von Chen et al. wurden 6 Studien eingeschlossen, die die perioperative Flüssigkeitsrestriktion und ihren Einfluss auf postoperative Komplikationen untersuchten. In ihrer Auswertung ergab sich keine signifikante Reduktion von postoperativen Komplikationen bei Patienten, die eine perioperative Flüssigkeitsrestriktion erhielten. Allerdings wurden in dieser Metaanalyse Arbeiten mit unterschiedlichen Definitionen für Flüssigkeitsrestriktion eingeschlossen. Während einige Arbeitsgruppen Flüssigkeitsrestriktion als 5 ml/kg/h definierten (wie van Samkar et al.), definierten andere diese als 9ml/kg/h oder unter 8,2ml/kg/h. Zudem wurden sowohl Studien, die eine intraoperative Flüssigkeitsrestriktion untersuchten als auch Arbeiten, die eine postoperative Flüssigkeitsrestriktion untersuchten, eingeschlossen. Dies trägt zu einer ausgeprägten Heterogenität der Metaanalyse bei [206].

4.4 Einfluss von Komplikationen auf DGE-Rate

Postoperative Komplikationen als mögliche Ursache einer DGE wurden bereits in verschiedenen Arbeiten diskutiert [89,207,208]. In der Metaanalyse von Qu et al. wurden 14 prospektive und 4 retrospektive Studien analysiert, um mögliche Risikofaktoren einer DGE nach PD zu identifizieren. Von den elf ausgewählten Risikofaktoren (Geschlecht, Malignität, präoperativer Diabetes mellitus, präoperativ einliegende biliäre Drainage oder Gallengangstent, präoperativer Ikterus, antekolische vs. retrokolische Rekonstruktionstechnik, ppPD vs. cPD, intraoperativer Blutverlust über 1000ml, POPF, postoperative Komplikationen und frühzeitige enterale Ernährung) zeigten nur zwei (postoperative Komplikationen und POPF) eine Assoziation mit dem Auftreten einer postoperativen DGE. In der Metaanalyse zeigte sich eine DGE-Rate von 31% bei Patienten mit einer POPF und von 13% bei Patienten ohne POPF ($p < 0,001$). Außerdem trat eine DGE häufiger bei Patienten mit einer postoperativen Komplikation auf, im Vergleich zu Patienten ohne postoperative Komplikationen (39 % vs. 16%, $p < 0,001$) [89]. Liu et al. untersuchten in einer multivariaten Analyse ein Kollektiv von 200 Patienten hinsichtlich Risikofaktoren für das Auftreten einer DGE nach PD. Die DGE-Inzidenz

betrug bei Patienten mit einer nachgewiesenen POPF 52,9% im Vergleich zu 32,7% ohne POPF ($p=0,026$). Intraabdominelle Verhalte waren ebenfalls mit einem signifikanten häufigeren Auftreten einer DGE assoziiert (59,5% vs. 30,8%, $p<0,001$) [207]. In der Arbeit von Mohamed S. et al zeigte sich ebenfalls, dass bei Patienten die eine POPF oder einen intraabdominellen Abszess entwickelten, häufiger ein DGE auftrat [208].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein vermehrtes Auftreten einer DGE bei Patienten mit einer POPF im Vergleich zu Patienten ohne POPF (19,4% vs. 10,4%, $p=0,198$). Das Auftreten eines intraabdominellen Verhaltes war ebenfalls nicht mit einer erhöhten DGE-Rate assoziiert (3,2% vs. 6,3%, $p=0,651$).

Dies steht teilweise im Widerspruch zu den oben genannten Arbeiten, lässt sich allerdings möglicherweise durch die geringere Fallzahl und damit geringere Power in der vorliegenden Arbeit erklären. Bei der zusammenfassenden Betrachtung aller intraabdominellen Komplikationen waren diese in der multivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer DGE (50% vs. 14,6%, $p=0,001$). Im Rahmen einer intraabdominellen Komplikation kommt es häufig zu einer intraabdominellen Entzündungsreaktion, welche zur Gastroparese und zu einem paralytischen Ileus führen kann. Dies erschwert die klinische Unterscheidung zwischen paralytischem Ileus und einer reinen DGE. In beiden Fällen benötigt der Patient häufig eine Magensonde, was den Kostaufbau verzögert. Manche Autoren unterscheiden daher zwischen einer primären DGE ohne begleitende intraabdominelle Komplikationen und einer sekundären DGE bei gleichzeitigem Vorliegen einer intraabdominellen Komplikation [151,163]. In ihrer 2015 publizierten Arbeit, analysierten El Nakeeb et al. retrospektiv 588 Patienten in Bezug auf Risikofaktoren für das Auftreten einer DGE. Unter Berücksichtigung der ISGPS-Definition trat eine DGE bei 17,8% aller Patienten auf. Eine sekundäre DGE trat häufiger auf als eine primäre DGE (31,4% vs. 68,6%) und die Stadien B und C traten im Rahmen der sekundären DGE signifikant häufiger auf ($p=0,04$) [151].

Courvoisier et al. untersuchten 132 Patienten, die eine cPD erhielten, hinsichtlich Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren DGE (Schweregrade B und C) gemäß ISGPS-Definition und hinsichtlich des Auftretens einer primären oder sekundären DGE. Bei 28,8% der Patienten trat eine DGE mit dem Schweregrad B oder C auf. Eine primäre DGE trat deutlich seltener auf als eine sekundäre DGE (34,2% und 65,8%, $p<0,001$) [163]. Um den Einfluss der Pyloromyotomie auf das Auftreten einer DGE noch besser beurteilen zu können führten wir eine Subgruppenanalyse bei Patienten ohne

intraabdominelle Komplikationen durch (primäre DGE). In dieser Subgruppe zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der DGE bei Patienten, die eine Pyloromyotomie erhielten im Vergleich zu Patienten ohne Pyloromyotomie (OR 0,32, 95% KI 0,13-0,77, $p=0,011$). Die DGE-Inzidenz in dieser Subgruppe betrug 43,1% (31 von 72 Patienten). Obwohl eine Vielzahl von Faktoren zur Entstehung einer DGE nach PD beitragen, lässt sich nahezu allen großen Studien eine Assoziation zwischen intraabdominellen Komplikationen und dem Auftreten einer DGE nachweisen. Das Auftreten einer DGE kann daher einen klinischen Hinweis auf eine noch nicht diagnostizierte Komplikation geben.

4.5 Laparoskopische Pankreasresektion

Weltweit nimmt die Anzahl an minimalinvasiven Eingriffen auch in der Pankreaschirurgie zu. Zwei randomisierte kontrollierte Studien, die PLOT- und PADULAP-Studie, verglichen die laparoskopische mit der offenen PD in Bezug auf intraoperative und frühe postoperative Endpunkte. In beiden Studien war die Operationszeit in der Laparoskopiegruppe signifikant länger, dennoch war die laparoskopische Resektion mit einer signifikant kürzeren Aufenthaltsdauer bei gleichem onkologischem Outcome, assoziiert. Zudem zeigte sich in der PADULAP-Studie ein günstigerer postoperativer Verlauf mit weniger schweren Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III) (15,6% vs. 37,9% $p=0,048$). In Bezug auf die DGE-Inzidenz zeigte sich bei beiden Studien kein Unterschied zwischen der offenen und der laparoskopischen Resektion. In der PLOT- und PADULAP-Studie trat eine klinische relevante DGE (Schwergrade B und C) bei 18,8% und 16,4% auf [209,210].

4.6 Roboter-assistierte PD

Nicht nur die laparoskopische, sondern auch die roboter-assistierte PD wurden in den letzten Jahren zunehmend durchgeführt. Eine retrospektive Arbeit aus dem Johns Hopkins Hospital verglich Kurzzeitergebnisse der roboter-assistierten PD mit der offenen und laparoskopischen PD. Die Arbeit kommt zu dem Schluss, dass die roboter-assistierte PD zu einer signifikanten Reduktion von Blutverlust, Aufenthaltsdauer, Wundheilungsstörungen und auch DGE führen könnte [211]. Allerdings weist diese

Arbeit Limitationen auf, und es ist davon auszugehen, dass es sich bei den robotisch operierten Patienten um ein streng selektiertes Patientenkollektiv handelt.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der minimalinvasiven Chirurgie, spielt die Lernkurve und Erfahrung der Chirurgen eine sehr wichtige Rolle für die intra- und postoperative Ergebnisse.

Der Stellenwert der minimalinvasiven Pankreaschirurgie in Bezug auf DGE bleibt weiterhin unklar und mehr randomisierte kontrollierte Studien sind notwendig, um eine eindeutige Schlussfolgerung ableiten zu können.

4.7 Letalität und Morbidität

Die PD ist komplexer und risikobehafteter Eingriff. Obwohl die Letalität heutzutage niedrig ist, bleibt trotz des raschen Fortschritts in der Chirurgie, die Morbidität dieses Eingriffs weiterhin hoch. In der vorliegenden Studie lag die Letalität bei 2,7% (n=3), was der Letalität in anderen publizierten Arbeiten entspricht (<5%). Alle drei verstorbenen Patienten erhielten eine Dehnung des Pylorus.

Von den 110 eingeschlossenen Patienten, erlitten 57 postoperativ mindestens eine postoperative Komplikation (Clavien-Dindo ≥ 1), was einer Komplikationsrate von 51,8% entspricht. Von diesen 40,4% hatten mehr als eine Komplikation (Clavien-Dindo ≥ 1) nach ppPD, was 20,9 % unserer gesamten Studienpopulation entspricht. Die Komplikationsrate nach PD beträgt 40-61% in der Literatur [101–110]. In vielen der publizierten Arbeiten wird die gesamte Komplikationsrate nicht berichtet, da die Mehrheit der Arbeiten nur die Rate schwerer Komplikationen (Clavien-Dindo ≥ 3) publiziert. In unserer Arbeit erlitten 27,3% (n=30) der eingeschlossenen Patienten eine schwere Komplikation (Clavien-Dindo $\geq III$).

Die häufig verwendete Clavien-Dindo-Klassifikation beschreibt in der Regel nur die schwerste Komplikation je Patienten und berücksichtigt nicht die weiteren Komplikationen, die in der postoperativen Phase auftreten. Der „comprehensive complication index“ (CCI) berücksichtigt jedoch alle Komplikationen, die ein Patient während des postoperativen Verlaufes erleidet, und stellt daher ein genaueres Maß für die perioperative Morbidität dar [166]. Kim T.H et al., verglichen 2017 den CCI mit der klassischen Clavien-Dindo-Klassifikation. In ihrer Arbeit ergab sich eine signifikant stärkere Korrelation zwischen CCI und Länge des Krankenhausaufenthaltes als zwischen der Clavien-Dindo-Klassifikation und der Aufenthaltsdauer [212]. In unserer

retrospektiven Auswertung wies die Pyloromyotomie-Gruppe einen signifikant niedrigeren CCI im Vergleich zu der Dehnungs-Gruppe (entsprechend $11,9 \pm 16,2$ vs. $21,0 \pm 24,9$, $p=0,003$) auf. Bei der ausschließlichen Betrachtung schwerer Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III) zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,190$).

4.8 Sicherheit der Pyloromyotomie

In der vorliegenden Arbeit wurde durch die Pyloromyotomie eine niedrigere DGE-Rate erzielt. Die Pyloromyotomie erwies sich zudem als sichere Operationstechnik. Nachblutungen wurde in verschiedenen Studien, zur endoskopischen Pyloromyotomie berichtet [191]. In unserer Auswertung war kein erhöhtes Risiko für Blutungen oder Komplikationen durch die Pyloromyotomie erkennbar. Für das Auftreten einer oberen gastrointestinalen Blutung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (PM= 6,8% (n=3) vs. NP=4,5% (n=3)), $p=0,607$). Der intraoperative Blutverlust, war in der PM-Gruppe geringer (513 ± 323 ml vs. 744 ± 468 ml, $p=0,010$). Bei der Betrachtung der Gesamtkomplikationsrate ergab sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, und es ist daher davon auszugehen, dass die intraoperative endoluminale Pyloromyotomie nicht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert ist.

4.9 Limitationen dieser Arbeit

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse dieser Arbeit, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund der retrospektiven Auswertung hat diese Arbeit, wie die meisten wissenschaftlichen Arbeiten dieser Art, Limitationen. Hierzu gehören unvollständige Dokumentation und Interpretationsbias der erhobenen Daten. Obwohl es zum Zeitpunkt dieser Studie kein definiertes postoperatives Protokoll zum Kostaufbau nach ppPD gab, wurde die Magensonde bei fehlendem oder niedrigem Reflux zum frühestmöglichen Zeitpunkt entfernt und der Kostaufbau durchgeführt. Dennoch könnte die fehlende Standardisierung des Kostaufbaus einen Bias darstellen.

Die Tatsache, dass die Operationstechnik (Pyloromyotomie oder Dehnung) nach Ermessen des Operateurs durchgeführt wurde, stellt einen weiteren möglichen Bias dar.

Die Mehrheit dieser Bias können durch eine prospektive randomisierte Studie mit intraoperativer Randomisierung der Operationstechniken und mit einem standardisierten postoperativen Management vermieden werden. Deshalb initiierten wir eine prospektive randomisierte Studie, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu überprüfen.

4.10 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit war die intraoperative endoluminale Pyloromyotomie im Rahmen der ppPD in einer univariaten und multivariaten Analyse mit einer Reduktion der postoperativen DGE assoziiert.

Trotz der Einschränkungen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lieferte diese Studie somit positive Ergebnisse für eine einfache Technik, die die Inzidenz der DGE nach PD verringern könnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit haben uns ermutigt, unsere Erkenntnisse und die Auswirkungen der intraoperativen Pyloromyotomie auf die DGE und postoperative Lebensqualität in einer randomisierten prospektiven Studie weiter zu untersuchen.

4.11 Zusammenfassung

Die Inzidenz der periampullären Tumore, insbesondere des Pankreaskopfkarcinoms, ist in den letzten Jahren steigend. Die Behandlung dieser Tumore stellt aufgrund ihrer Lokalisation und der meistens schlechten Prognose, eine große Herausforderung dar.

Die PD ist derzeit die einzige mögliche kurative Therapiemöglichkeit. Dank Fortschritten und neuen Entwicklungen in Diagnosestellung, Operationstechnik und Management von postoperativen Komplikationen, konnte in den letzten Jahren eine erhebliche Reduktion der Letalität dieser Patienten erreicht werden. Dennoch bleibt die postoperative Morbidität weiterhin sehr hoch.

Eine der häufigsten postoperativen Komplikationen nach PD ist die DGE, welche mit einer reduzierten Lebensqualität, verlängertem Krankenhausaufenthalt und erhöhten Kosten assoziiert ist. In dieser retrospektiven Arbeit konnte eine Reduktion der DGE mittels einer intraoperativen endoluminalen Pyloromyotomie im Vergleich zu einer Pylorusdehnung erreicht werden. Die Reduktion der DGE-Rate durch die Pyloromyotomie konnte in der univariaten Analyse und in der multivariaten Analyse gezeigt werden. Ferner zeigte sich in der Subgruppe-Analyse der Patienten ohne

intraabdominelle Komplikation ebenfalls eine Reduktion der DGE durch die Pyloromyotomie. Das Vorliegen intraabdomineller Komplikationen war ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer DGE.

Die intraoperative endoluminale Pyloromyotomie ist eine einfache Technik, die nicht zu einer Verlängerung der Operationszeit führt und nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert ist. Trotz Limitationen lieferte die vorliegende Arbeit ein positives Ergebnis für eine Technik, die DGE-Rate nach ppPD verringern kann. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit wurde eine prospektive randomisierte Studie initiiert, um die Ergebnisse zu überprüfen und mögliche Auswirkungen der Pyloromyotomie auf die Lebensqualität zu untersuchen [213].

5 Publikation

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits in folgendem Artikel publiziert:

Schrempf, M.C., Pinto, D.R.M., Gutschon, J. et al. Intraoperative endoluminal pyloromyotomy as a novel approach to reduce delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy—a retrospective study. *Langenbecks Arch Surg*406, 1103–1110 (2021).

Literaturverzeichnis

1. Herzog T, Uhl W. Periampulläre Tumoren: Epidemiologie, Klassifikation und Diagnostik. *Allg Visz up2date*. 2020;14(2):187–200.
2. He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: Trends over three decades. *HPB*. 2014;16(1):83–90.
3. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg*. 2015;220(4):530–6.
4. Wolfgang CL, Schulick RD, Cameron JL. Cancers of the periampullary region and the pancreas. In: *Maingot's abdominal operations*. 12th ed. 2013. p. 1187–209.
5. Poruk KE, Griffin JF, Wolfgang CL, Cameron JL. Pancreatic and Periampullary Cancer. In: Yeo CJ, editor. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 8th ed. 2019. p. 1136–48.
6. Belyaev O, Uhl W. Pankreaskarzinom – Chirurgie im Wandel der multimodalen Therapiemöglichkeiten. *Allg Visz up2date*. 2019;(13):511–30.
7. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. Robert Koch-Institut. 2017;
8. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(7).
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
10. Wolfgang CL, Edil BH, Schulick RD, Cameron JL. Chapter 93 - Pancreatic and Periampullary Cancer. *Shackelford's Surg Aliment Tract - 2 Vol Set*. :1187–205.
11. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: Thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755–62.
12. Strijker M, Belkouz A, van der Geest LG, van Gulik TM, van Hooft JE, de Meijer VE, Haj Mohammad N, de Reuver PR, Verheij J, de Vos-Geelen J, Wilmink JW, Groot Koerkamp B, Klümpen HJ, Besselink MG. Treatment and survival of resected and unresected distal cholangiocarcinoma: a nationwide study. *Acta Oncol (Madr)*. 2019;58(7):1048–55.
13. Daniel H. Ahn, DO and Tanios Bekaii-Saab M. Ampullary Cancer: An Overview. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2014;112–115.
14. Meijer LL, Alberga AJ, de Bakker JK, van der Vliet HJ, Le Large TYS, van Grieken NCT, de Vries R, Daams F, Zonderhuis BM, Kazemier G. Outcomes and Treatment Options for Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2681–92.
15. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):691–703.

16. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, De Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):153–64.
17. Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res*. 2015;44:1–23.
18. Levink I, Bruno M, Cahen D. Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Controversies in Guidelines and Future Perspectives. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(3):316–32.
19. Attila T, Parlak E, Alper E, Dişibeyaz S, Çiçek B, Ödemiş B. Endoscopic papillectomy of benign ampullary lesions: Outcomes from a multicenter study. *Turk J Gastroenterol*. 2018;(29):325–34.
20. Bagchi A, Mahamine K, Nundy S, Kathuria P, Sahu P, Kumar S, Kumar N, Kari P. Periapillary gastrointestinal stromal tumor presenting with obstructive jaundice. *Trop Gastroenterol*. 2015 Dec 1;36(4):275–7.
21. Odemis B, Parlak E, Basar O, Yuksel O SS. Biliary tract obstruction secondary to malignant lymphoma: experience at a referral center. *Dig Dis Sci*. 2007;(52):2323–2332.
22. Ramadwar MR DK. Pathology of the periampullary tumors. BI Publ Priv limited, New Delhi, 2008;70.
23. Berek L OD. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as periampullary mass with obstructive jaundice. *J Comput Tomogr*. 1986;(10):89–92.
24. Lokesh KN, Lakshmaiah KC, Premalata CS, Lokanatha D. Periapillary Lymphoma Masquerading as Adenocarcinoma. *Indian J Surg Oncol*. 2013;4(2):155–7.
25. Raimondi S, Lowenfels A, Morselli-Labate A, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2010;(24):349–58.
26. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, English DR, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giles GG, Giovannucci E, Hankinson SE, Horn-Ross PL, Leitzmann M, Männistö S, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Reding DJ, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Stevens VL, Stolzenberg-Solomon RZ, Verhage BAJ, Wolk A, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Alcohol Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Pooled Analysis of Fourteen Cohort Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Mar;18(3):765–76.
27. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, Corrao G, Bravi F, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1474–86.
28. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2008 Jul 12;393(4):535–45.
29. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman D'T, Petersen G, Bracci PM, Ji B'T, Negri E, Li D, Risch HA, Olson SH, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel J, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Bertuccio P, Gao Y'T, Hassan M, Yu H, Kurtz RC, Cotterchio M,

- Su J, Maisonneuve P, Duell EJ, Boffetta P, La Vecchia C. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol.* 2012 Jul;23(7):1880–8.
30. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1625–38.
 31. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2007 Feb 16;96(3):507–9.
 32. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;(92):2076–83.
 33. Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, Baker WL. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP.* 2011 Jan 5;12(1):26–31.
 34. Larsson S, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 2012;(106):603–7.
 35. Srinivasan S, Dosch AR, Nagathihalli NS. New mechanistic insights into modifiable risk factors that promote pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2019;10(25):2417–8.
 36. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, Canzian F, Steplowski E, Arslan AA, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, LaCroix A, Petersen G, Zheng W, Albanes D, Amundadottir L, Bingham SA, Boffetta P, Boutron-Ruault M-C, Chanock SJ, Clipp S, Hoover RN, Jacobs K, Johnson KC, Kooperberg C, Luo J, Messina C, Palli D, Patel A V., Riboli E, Shu X-O, Rodriguez Suarez L, Thomas G, Tjonneland A, Tobias GS, Tong E, Trichopoulos D, Virtamo J, Ye W, Yu K, Zeleniuch-Jacquette A, Bueno-de-Mesquita HB, Stolzenberg-Solomon RZ. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol.* 2009 Aug 15;170(4):403–13.
 37. Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B, Ghadirian P, Howe GR, Zatonski W, Baghurst P, Moerman CJ, Simard A, Miller AB, Przewoniak K, McMichael AJ, Hsieh C-C, Walker AM. Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study of the search programme of the IARC. *Int J Cancer.* 1996 Jul 3;67(1):63–71.
 38. Larsson SC, Orsini N WA. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007. 2007;(120):1993–8.
 39. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Pancreatic Cancer–Associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association With Diagnosis of Cancer. *Gastroenterology.* 2008 Jan;134(1):95–101.
 40. Cui Y AD. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2012;(19):F9–26.
 41. Fogar P, Pasquali C, Basso D, Sperti C, Panozzo MP, Tessari G, D’Angeli F, Del Favero G, Plebani M. Diabetes mellitus in pancreatic cancer follow-up. *Anticancer Res.* 1994;14(6B):2827–30.

42. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2005 Dec 6;80(8):1047–50.
43. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker S V., Cruz–Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000 Dec;119(6):1447–53.
44. Chang MC, Wu CH, Yang SH, Liang PC, Chen B Bin, Jan IS. Pancreatic cancer screening in different risk individuals with family history of pancreatic cancer – a prospective cohort study in Taiwan. *Am J Cancer Res.* 2017;7(2):357–369.
45. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Dec;46(18):3345–50.
46. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, Kopelovich L, Petersen GM, Bondy ML, Gallinger S, Schwartz AG, Syngal S, Cote ML, Axilbund J, Schulick R, Ali SZ, Eshleman JR, Velculescu VE, Goggins M, Vogelstein B, Papadopoulos N, Hruban RH, Kinzler KW, Klein AP. ATM Mutations in Patients with Hereditary Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2012 Jan;2(1):41–6.
47. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, Fontaine LS, Organic SM, Dracopoli NC, Clark WH, Tucker MA. Increased Risk of Pancreatic Cancer in Melanoma-Prone Kindreds with p16 INK4 Mutations. *N Engl J Med.* 1995 Oct 12;333(15):970–5.
48. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, Out-Luiting CJ, Vasen HF, ter Huurne JAC, Frants RR, Willemze R, Breuning MH, Gruis NA. Increased Risk of Cancer Other Than Melanoma in CDKN2A Founder Mutation (p16-Leiden)-Positive Melanoma Families. *Clin Cancer Res.* 2008 Nov 1;14(21):7151–7.
49. Kastrinos F. Risk of Pancreatic Cancer in Families With Lynch Syndrome. *JAMA.* 2009 Oct 28;302(16):1790.
50. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker S V, Kelley NC, Hamilton SR. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1993 Oct 1;34(10):1394–6.
51. Maisonneuve P, Marshall BC LA. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. *Gut.* 2007;(56):1327–8.
52. Hahn SA, Greenhalf B EI. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;(95):214–21.
53. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, Hruban RH, Kern SE. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res.* 2002 Jul 1;62(13):3789–93.
54. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, LaCroix A, Zheng W, Albanes D, Bamlet W, Berg CD, Berrino F, Bingham S, Buring JE, Bracci PM, Canzian F, Clavel-Chapelon F, Clipp S, Cotterchio M, de Andrade M, Duell EJ, Fox Jr JW, Gallinger S, Gaziano JM, Giovannucci EL, Goggins M, González CA, Hallmans G, Hankinson SE, Hassan M, Holly EA, Hunter DJ, Hutchinson A, Jackson R, Jacobs KB, Jenab M, Kaaks R, Klein AP, Kooperberg C, Kurtz RC, Li D, Lynch SM, Mandelsohn M, McWilliams RR, Mendelsohn JB,

- Michaud DS, Olson SH, Overvad K, Patel A V, Peeters PHM, Rajkovic A, Riboli E, Risch HA, Shu X-O, Thomas G, Tobias GS, Trichopoulos D, Van Den Eeden SK, Virtamo J, Wactawski-Wende J, Wolpin BM, Yu H, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Chanock SJ, Hartge P, Hoover RN. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet.* 2009 Sep 2;41(9):986–90.
55. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Supplement 5):v56–68.
 56. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2005 Aug;129(2):504–11.
 57. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032-010OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>.
 58. Tempero M, Malafa M, Al-Hawary M, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2020 - November 26, 2019. Im Internet https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
 59. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Sakabe R, Shigemoto N, Kato Y, Ohge H, Sueda T. Prognostic Impact of Perioperative Serum CA 19-9 Levels in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010 Sep 25;17(9):2321–9.
 60. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, Konski A, Benson AB, MacDonald J, Willett CG. Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20;26(36):5918–22.
 61. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, Firpo MA, Mulvihill SJ. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med.* 2013 Mar;13(3):340–51.
 62. Kim MS, Jeon TJ, Park JY, Choi J, Shin WC, Park SE, Seo J-Y, Kim YM. Clinical Interpretation of Elevated CA 19-9 Levels in Obstructive Jaundice Following Benign and Malignant Pancreatobiliary Disease. *Korean J Gastroenterol.* 2017;70(2):96.
 63. Tummala P, Junaidi O AB. Imaging of pancreatic cancer: an overview. *J Gastrointest Oncol.* 2011;(2(3)):168–74.
 64. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, Papachristou GI. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *J pancreas.* 2013 Sep 10;14(5):484–97.
 65. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, Funakoshi A, Wakasugi H, Asano T, Hishinuma S, Ogata Y, Sunamura M, Yamaguchi K, Tanaka M, Takao S, Aikou T, Hirata K, Maguchi H, Aiura K, Aoki T, Kakita A, Sasaki M, Ozaki M, Matsusue S, Higashide S, Noda H, Ikeda S, Maetani S,

- Yoshida S. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: Final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today*. 2008 Nov 29;38(11):1021–8.
66. Coffman A, Torgesson A LS. Correlates of refusal of surgery in the treatment of nonmetastatic pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019;(26):98–108.
 67. Reißfelder C, Rahbari NN, Koch M, Büchler MW, Weitz J. Pankreaskarzinom und periampulläre Karzinome. 2008;229–47.
 68. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ, Manos LL, Cameron JL, Zheng L, Herman JM, Hruban RH, Fishman EK, Wolfgang CL. Impact of the Time Interval Between MDCT Imaging and Surgery on the Accuracy of Identifying Metastatic Disease in Patients With Pancreatic Cancer. *Am J Roentgenol*. 2015 Jan;204(1):W37–42.
 69. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, Weitz J. Arterial Resection During Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2011 Dec;254(6):882–93.
 70. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C, Amorese G, Mazzeo S, Cappelli C, Campani D, Mosca F. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery*. 2009 Nov;146(5):869–81.
 71. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, Hayasaki A, Katz MHG, Kim SW, Kishiwada M, Kitagawa H, Michalski CW, Wolfgang CL. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2–11.
 72. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018 May;67(5):789–804.
 73. W. S. Halsted. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Bost Med Surg J*. 1899;(141):645–54.
 74. Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitrage zur Klin Chir*. 1912;78:439–486.
 75. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: Early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *Hpb*. 2011;13(6):377–84.
 76. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg*. 1935 Oct;102(4):763–79.
 77. Watson K. Carcinoma of ampulla of vater successful radical resection. *Br J Surg*. 1944;31:368–73.
 78. Transverso L, Jr. WL. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1978;146:959–62.
 79. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs whipple resection in good risk patients. *Ann Surg*. 1975;182(6):715–21.
 80. Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg*. 1995;(181):483–503.
 81. Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien P-A. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2002;236(2):137–48.

82. Diener MK, Knaebel HP, Heukaufers C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2007;245(2):187–200.
83. Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W F, H ZK. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatotomy. *Arch Surg.* 2003;138(12):1310–4.
84. Gouma D, Nieveen van Dijkum E, van Geenen R, van Gulik T, H. O. Are there indications for palliative resection in pancreatic cancer? *World J Surg.* 1999;23(9):954–9.
85. Koslowsky T, Wilke J, Voiss W, Michaelis S, Balta D, Siedek M. Surgical palliation of pancreatic carcinoma. Results of a 7 year period. *Chirurg.* 2001;72(6):704–9.
86. Gouma DJ, van Geenen RCI, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch ORC, Obertop H. Rates of Complications and Death After Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Impact of Hospital Volume. *Ann Surg.* 2000 Dec;232(6):786–95.
87. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of Complications after Pancreaticoduodenectomy in a High Volume Centre: Results on 150 Consecutive Patients / with Invited Commentary. *Dig Surg.* 2001;18(6):453–8.
88. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term Results of Partial Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreatic Head: 25-Year Experience. *World J Surg.* 2003 Mar 4;27(3):324–9.
89. Qu H, Sun GR, Zhou SQ, He QS. Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(3):213–23.
90. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler C, Antes G, Büchler MW, Diener MK. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2016;(2).
91. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, Andrén-Sandberg A, Asbun HJ, Bockhorn M, Büchler MW, Conlon KC, Fernández-Cruz L, Fingerhut A, Friess H, Hartwig W, Izbicki JR, Lillemoe KD, Milicevic MN, Neoptolemos JP, Shrikhande S V., Vollmer CM, Yeo CJ, Charnley RM. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014 Sep;156(3):591–600.
92. Takaori K, Bassi C, Biankin A, Brunner TB, Cataldo I, Campbell F, Cunningham D, Falconi M, Frampton AE, Furuse J, Giovannini M, Jackson R, Nakamura A, Nealon W, Neoptolemos JP, Real FX, Scarpa A, Sclafani F, Windsor JA, Yamaguchi K, Wolfgang C, Johnson CD. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2016 Jan;16(1):14–27.
93. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K,

- Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: The CONKO-001 randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(14):1473–81.
94. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hatori T, Tanaka M, Shimada M, Kanemitsu K. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer.* 2009;101(6):908–15.
 95. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer for the. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection. *JAMA.* 2010 Sep 8;304(10):1073.
 96. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, Reilly DAO, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Hospital WP. 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. 2017;6736(16):1–14.
 97. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O’Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395–406.
 98. Wang Y, Camateros P C. A Real-World Comparison of FOLFIRINOX , Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel , and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancers. *J Gastrointest Cancer.* 2017;(50):62–68 [54].
 99. Barenboim A, Lahat G, Geva R, Nachmany I, Nakache R, Goykhman Y, Brazowski E, Rosen G, Isakov O, Wolf I, Klausner JM, Lubezky N. Neoadjuvant FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: An intention to treat analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Oct;44(10):1619–23.
 100. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul J-L, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet J-B, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1817–25.
 101. Aoki S, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Motoi F, Kumamaru H, Wakabayashi G, Kakeji Y, Mori M, Seto Y, Unno M. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 May;24(5):243–51.

102. Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K-I, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Randomized clinical trial of isolated Roux-en-Y versus conventional reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014 Jul 15;101(9):1084–91.
103. Burkhart RA, Relles D, Pineda DM, Gabale S, Sauter PK, Rosato EL, Koniaris LG, Lavu H, Kennedy EP, Yeo CJ, Winter JM. Defining Treatment and Outcomes of Hepaticojejunostomy Failure Following Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2013 Mar 5;17(3):451–60.
104. Duconseil P, Turrini O, Ewald J, Berdah S V., Moutardier V, Delpero J-R. Biliary Complications After Pancreaticoduodenectomy: Skinny Bile Ducts Are Surgeons' Enemies. *World J Surg.* 2014 Nov 11;38(11):2946–51.
105. Ke S, Ding X, Gao J, Zhao A, Deng G, Ma R, Xin Z, Ning C, Sun W. A prospective, randomized trial of Roux-en-Y reconstruction with isolated pancreatic drainage versus conventional loop reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2013 Jun;153(6):743–52.
106. Malgras B, Duron S, Gaujoux S, Dokmak S, Aussilhou B, Rebours V, Palazzo M, Belghiti J, Sauvanet A. Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors. *HPB.* 2016 Apr;18(4):367–74.
107. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF). *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(19).
108. Pugalenti A, Protic M, Gonen M, Kingham TP, Angelica MID, Dematteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, Allen PJ. Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2016 Feb;113(2):188–93.
109. Welsch T, Eisele H, Zschäbitz S, Hinz U, Büchler MW, Wente MN. Critical appraisal of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) consensus definition of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2011 Aug 25;396(6):783–91.
110. Ballas K. Use of isolated Roux loop for hepaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(25):3178.
111. Balcom IV JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Castillo CF. Ten-Year Experience With 733 Pancreatic Resections. *Arch Surg.* 2001 Apr 1;136(4):391.
112. van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik TM, Verbeek PCM, Obertop H, Gouma DJ. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg.* 2005 Dec 8;82(11):1527–31.
113. Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, Kaifi J, Schurr PG, Bubenheim M, Nolte-Ernsting C, Adam G, Izbicki JR. Postpancreatectomy Hemorrhage: Diagnosis and Treatment. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):269–80.
114. di Sebastiano P, Festa L, De Bonis A, Ciuffreda A, Valvano MR, Andriulli A, di Mola FF. A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbeck's Arch Surg.* 2011 Mar 12;396(3):345–51.
115. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW.

- Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):20–5.
116. Wente MN, Shrikhande S V., Kleeff J, Müller MW, Gutt CN, Büchler MW, Friess H. Management of Early Hemorrhage from Pancreatic Anastomoses after Pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg*. 2006;23(4):203–8.
 117. Tien Y-W, Lee P-H, Yang C-Y, Ho M-C, Chiu Y-F. Risk Factors of Massive Bleeding Related to Pancreatic Leak after Pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2005 Oct;201(4):554–9.
 118. Beyer L, Bonmardion R, Marciano S, Hartung O, Ramis O, Chabert L, Léone M, Emungania O, Orsoni P, Barthet M, Berdah S V., Brunet C, Moutardier V. Results of Non-operative Therapy for Delayed Hemorrhage after Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009 May 18;13(5):922–8.
 119. Limongelli P. Management of Delayed Postoperative Hemorrhage After Pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg*. 2008 Oct 20;143(10):1001.
 120. Grobmyer SR, Rivadeneira DE, Goodman CA, Mackrell P, Lieberman MD, Daly JM. Pancreatic anastomotic failure after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2000;180(2):117–20.
 121. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8–13.
 122. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P. Pancreatic Fistula Rate after Pancreatic Resection. *Dig Surg*. 2004;21(1):54–9.
 123. Hackert T, Hinz U, Pausch T, Fesenbeck I, Strobel O, Schneider L, Fritz S, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C. *Surg (United States)*. 2016;159(3):872–7.
 124. Cheng Y, Ye M, Xiong X, Peng S, Wu HM, Cheng N, Gong J. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 15;(CD009621).
 125. Crippa S, Cirocchi R, Randolph J, Partelli S, Belfiori G, Piccioli A, et al. Pancreaticojejunostomy is comparable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Gesellschaft für Chir*. 2016;401:427–437.
 126. Dong Z, Xu J, Wang Z, Petrov MS. Stents for the prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;(CD008914).
 127. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(CD008370).
 128. Kläiber U, Probst P, Knebel P, Contin P, Diener MK, Büchler MW, Hackert T. Meta-analysis of complication rates for single-loop versus dual-loop (Roux-en-Y) with isolated pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2015 Feb 17;102(4):331–40.
 129. Eshmunov D, Schneider MA, Tschuor C, Raptis DA, Kambakamba P, Muller X, Lesurtel M, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group

- Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *Hpb*. 2018;20(11):992–1003.
130. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761–8.
 131. Eshuis WJ, De Bree K, Sprangers MAG, Bennink RJ, Van Gulik TM, Busch ORC, Gouma DJ. Gastric emptying and quality of life after pancreatoduodenectomy with retrocolic or antecolic gastroenteric anastomosis. *Br J Surg*. 2015;102(9):1123–32.
 132. Schaefer C. Cost and outcome of the Whipple procedure. *Ann Surg*. 1995;222:211–2.
 133. Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM, Grewal SS, Hanseman DJ, Maithel SK, Patel SH, Bentram DJ, Weber SM, Cho CS, Winslow ER, Scoggins CR, Martin RC, Kim HJ, Baker JJ, Merchant NB, Parikh AA, Kooby DA. Factors Influencing Readmission After Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2012 Sep;256(3):529–37.
 134. Park JS, Hwang HK, Kim JK, Cho S Il, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Clinical validation and risk factors for delayed gastric emptying based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Classification. *Surgery*. 2009;146(5):882–7.
 135. Welsch T, Bonn M, Degrate L, Hinz U, Büchler MW, Wente MN. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *Br J Surg*. 2010;97(7):1043–50.
 136. Kang CM, Lee JH. Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):5794–804.
 137. Ohtsuka T, Takahata S, Ohuchida J, Takeda T, Matsunaga H, Yokohata K, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Gastric Phase 3 Motility After Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):417–23.
 138. Naritomi G, Tanaka M, Matsunaga H, Yokohata K, Ogawa Y, Chijiwa K, Yamaguchi K. Pancreatic head resection with and without preservation of the duodenum: Different postoperative gastric motility. *Surgery*. 1996 Nov;120(5):831–7.
 139. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoie KD, Pitt HA, Cameron JL. Erythromycin Accelerates Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1993 Sep;218(3):229–38.
 140. Matsunaga H, Tanaka M, Naritomi G, Yokohata K, Yamaguchi K, Chijiwa K. Effect of Leucine 13-Motilin (KW5139) on Early Gastric Stasis After Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 1998 Apr;227(4):507–12.
 141. van Berge Henegouwen M. Delayed Gastric Emptying After Standard Pancreaticoduodenectomy Versus Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy: An analysis of 200 Consecutive Patients. *J Am Coll Surg [Internet]*. 1997 Oct;185(4):373–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751597000781>

142. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL. Outcome of Pancreaticoduodenectomy With Pylorus Preservation or With Antrectomy in the Treatment of Chronic Pancreatitis. *Ann Surg.* 2000 Mar;231(3):293–300.
143. Lin P-W, Lin Y. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2002 Dec 24;86(5):603–7.
144. Horstmann O, Markus PM, Ghadimi MB, Becker H. Pylorus Preservation Has No Impact on Delayed Gastric Emptying After Pancreatic Head Resection. *Pancreas.* 2004 Jan;28(1):69–74.
145. Seiler C. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. classic duodenopancreatectomy (whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg.* 2000 Oct;4(5):443–52.
146. Hüttner F, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler C, Antes G, Büchler M, Diener M. Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(2):CD006053.
147. Klaiber U, Probst P, Büchler MW, Hackert T. Pylorus preservation pancreatectomy or not. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(12):100–100.
148. Hackert T, Probst P, Knebel P, Doerr-Harim C, Bruckner T, Klaiber U, Werner J, Schneider L, Michalski CW, Strobel O, Ulrich A, Diener MK, Büchler MW. Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying after Partial Pancreatoduodenectomy A Blinded Randomized Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Ann Surg.* 2018;267(6):1021–7.
149. Hüttner F, Klotz R, Ulrich A, Büchler M, Diener M. Antecolic versus retrocolic reconstruction after partial pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(9).
150. Hanna MM, Tamariz L, Gadde R, Allen C, Sleeman D, Livingstone A, Yakoub D. Delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy - Does gastrointestinal reconstruction technique matter? *Am J Surg.* 2016;211(4):810–9.
151. El Nakeeb A, Askr W, Mahdy Y, Elgawalby A, El sorogy M, Abu Zeied M, Abdallah T, Abdelwahab M. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy. Risk Factors, Predictors of Severity and Outcome. A Single Center Experience of 588 Cases. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(6):1093–100.
152. Parmar AD, Sheffield KM, Vargas GM, Pitt HA, Kilbane EM, Hall BL, Riall TS. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Hpb.* 2013;15(10):763–72.
153. Robinson JR, Marincola P, Shelton J, Merchant NB, Idrees K, Parikh AA. Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a pancreaticoduodenectomy. *Hpb.* 2015;17(6):495–501.
154. Kim DK, Hindenburg AA, Sharma SK, Suk CH, Gress FG, Staszewski H, Grendell JH, Reed WP. Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol.* 2005;12(3):222–7.
155. Tanaka A, Ueno T, Oka M, Suzuki T. Effect of Denervation of the Pylorus and

- Transection of the Duodenum on Acetaminophen Absorption in Rats; Possible Mechanism for Early Delayed Gastric Emptying after Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy. *Tohoku J Exp Med.* 2000;192(4):239–47.
156. Gauvin JM. Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy With Complete Preservation of the Pyloroduodenal Blood Supply and Innervation. *Arch Surg.* 2003 Nov 1;138(11):1261.
 157. Fischer CP, Hong JC. Method of pyloric reconstruction and impact upon delayed gastric emptying and hospital stay after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(2):215–9.
 158. Lytras D, Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Touloumis Z, Paraskeva KD, Dervenis C. Therapeutic strategies for the management of delayed gastric emptying after pancreatic resection. *Langenbeck's Arch Surg.* 2007 Jan 18;392(1):1–12.
 159. Geyl S, Legros R, Charissou A, Mestroux L, Couquet C-Y, Carrier P, Brayette A, El-Ouafi Z, Loustaud-Ratti V, Sautereau D, Monteil J, Jacques J. Peroral endoscopic pyloromyotomy accelerates gastric emptying in healthy pigs: proof of concept. *Endosc Int Open.* 2016 Jun 29;4(7):796–9.
 160. Khashab MA, Ngamruengphong S, Carr-Locke D, Bapaye A, Benias PC, Serouya S, Dorwat S, Chaves DM, Artifon E, de Moura EG, Kumbhari V, Chavez YH, Bukhari M, Hajiyeva G, Ismail A, Chen YI, Chung H. Gastric per-oral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: results from the first multicenter study on endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):123–8.
 161. Noorani A, Rangelova E, Del Chiaro M, Lundell LR, Ansorge C. Delayed Gastric Emptying after Pancreatic Surgery: Analysis of Factors Determinant for the Short-term Outcome. *Front Surg.* 2016;3(April):1–6.
 162. Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Partelli S, Rossini R, Bacchion M, Pederzoli P, Bassi C. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. *Hpb.* 2010;12(9):610–8.
 163. Courvoisier T, Donatini G, Faure JP, Danion J, Carretier M, Richer JP. Primary versus secondary delayed gastric emptying (DGE) grades B and C of the International Study Group of Pancreatic Surgery after pancreaticoduodenectomy: a retrospective analysis on a group of 132 patients. *Updates Surg.* 2015;67(3):305–9.
 164. World Medical Association. Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Scientific Requirements and Research Protocols. *Bull World Health Organ.* 2013;79(4):373.
 165. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
 166. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien P-A. The Comprehensive Complication Index. *Ann Surg.* 2013 Jul;258(1):1–7.
 167. American Society of Anesthesiologists: ASA Physical Status Classification System. 2020; Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
 168. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate

- from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461.
169. Eshuis WJ, Van Eijck CHJ, Gerhards MF, Coene PP, De Hingh IHJT, Karsten TM, Bonsing BA, Gerritsen JJGM, Bosscha K, Spillenaar Bilgen EJ, Haverkamp JA, Busch ORC, Van Gulik TM, Reitsma JB, Gouma DJ. Antecolic versus retrocolic route of the gastroenteric anastomosis after pancreatoduodenectomy: A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2014;259(1):45–51.
 170. Eshuis WJ, van Eijck CHJ, Gerhards MF, Coene PP, de Hingh IHJT, Karsten TM, Bonsing BA, Gerritsen JJGM, Bosscha K, Spillenaar Bilgen EJ, Haverkamp JA, Busch ORC, van Gulik TM, Reitsma JB, Gouma DJ. Antecolic Versus Retrocolic Route of the Gastroenteric Anastomosis After Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2014 Jan;259(1):45–51.
 171. Wu W, Hong X, Fu L, Liu S, You L, Zhou L, Zhao Y. The Effect of Pylorus Removal on Delayed Gastric Emptying after Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of 2,599 Patients. Sun B, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 1;9(10):e108380. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0108380>
 172. Tani M, Terasawa H, Kawai M, Ina S, Hirono S, Uchiyama K, Yamaue H. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Results of a prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2006;243(3):316–20.
 173. Herrera Cabezón J, Sánchez Acedo P, Tarifa Castilla A, Zazpe Ripa C. Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy: a Roux-en-Y gastrojejunostomy vs Billroth II gastrojejunostomy randomized study. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2018;111(1):34–9.
 174. Glowka TR, Webler M, Matthaei H, Schäfer N, Schmitz V, Kalff JC, Standop J, Manekeller S. Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy with alimentary reconstruction according to Roux-en-Y or Billroth-II. *BMC Surg.* 2017;17(1):1–8.
 175. Schorn S, Demir IE, Vogel T, Schirren R, Reim D, Wilhelm D, Friess H, Ceyhan GO. Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy—a systematic review with meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2019 Mar 28;404(2):141–57.
 176. Hochwald SN, Grobmyer SR, Hemming AW, Curran E, Bloom DA, Delano M, Behrns KE, Copeland EM, Vogel SB. Braun enteroenterostomy is associated with reduced delayed gastric emptying and early resumption of oral feeding following pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol.* 2010;
 177. Xu B, Meng H, Qian M, Gu H, Zhou B, Song Z. Braun enteroenterostomy during pancreaticoduodenectomy decreases postoperative delayed gastric emptying. *Am J Surg.* 2015 Jun;209(6):1036–42.
 178. Fujieda H, Yokoyama Y, Hirata A, Usui H, Sakatoku Y, Fukaya M, Nagino M. Does Braun Anastomosis Have an Impact on the Incidence of Delayed Gastric Emptying and the Extent of Intra-gastric Bile Reflux Following Pancreatoduodenectomy? - A Randomized Controlled Study. *Dig Surg.* 2017;34(6):462–8.
 179. Hwang HK, Lee SH, Han DH, Choi SH, Kang CM, Lee WJ. Impact of Braun

- anastomosis on reducing delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016 Jun;23(6):364–72.
180. Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW, Friess H, Büchler MW. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving whipple procedure. *Arch Surg.* 2005;140(11):1094–9.
 181. Zhou Y, Lin J, Wu L, Li B, Li H. Effect of antecolic or retrocolic reconstruction of the gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Dec 16;15(1):68.
 182. Bell R, Pandanaboyana S, Shah N, Bartlett A, Windsor JA, Smith AM. Meta - analysis of antecolic versus retrocolic gastric reconstruction after a pylorus - preserving pancreatoduodenectomy. *HPB.* 2015 Mar;17(3):202–8.
 183. Joliat G-R, Labгаа I, Demartines N, Schäfer M, Allemann P. Effect of Antecolic versus Retrocolic Gastroenteric Reconstruction after Pancreaticoduodenectomy on Delayed Gastric Emptying: A Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Dig Surg.* 2016;33(1):15–25.
 184. Qian D, Lu Z, Jackson R, Wu J, Liu X, Cai B, Wu P, Yin J, Xu Q, Xu D, Peng Y, Jiang K, Miao Y. Effect of antecolic or retrocolic route of gastroenteric anastomosis on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology.* 2016 Jan;16(1):142–50.
 185. Miyazaki Y, Oda T, Shimomura O, Enomoto T, Akashi Y, Hisakura K, Ohara Y, Kimura S, Hashimoto S, Ohkohchi N. Retrocolic Gastrojejunostomy after Pancreaticoduodenectomy: A Satisfactory Delayed Gastric-Emptying Rate. *Pancreas.* 2019;48(4):579–84.
 186. Eshuis WJ, Van Dalen JW, Busch ORC, Van Gulik TM, Gouma DJ. Route of gastroenteric reconstruction in pancreatoduodenectomy and delayed gastric emptying. *Hpb.* 2012;14(1):54–9.
 187. Zhou Y, Lin L, Wu L, Xu D, Li B. A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying. *Hpb.* 2015;17(4):337–43.
 188. Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, Yamaue H. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: A prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2011;253(3):495–501.
 189. Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Shirakawa S, Ajiki T, Fukumoto T, Suzuki Y, Ku Y. A prospective randomized comparison between pylorus- and subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. *J Surg Oncol.* 2014;109(7):690–6.
 190. Klaißer U, Probst P, Hüttner FJ, Bruckner T, Strobel O, Diener MK, Mihaljevic AL, Büchler MW, Hackert T. Randomized Trial of Pylorus-Preserving vs. Pylorus-Resecting Pancreatoduodenectomy: Long-Term Morbidity and Quality of Life. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(2):341–52.

191. Mekaroonkamol P, Shah R, Cai Q. Outcomes of per oral endoscopic pyloromyotomy in gastroparesis worldwide. *World J Gastroenterol.* 2019;25(8):909–22.
192. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: A turning point in understanding and treatment. *Gut.* 2019;68(12):2238–50.
193. Mekaroonkamol P, Dacha S, Wang L, Li X, Jiang Y, Li L, Li T, Shahnava N, Sakaria S, LeVert FE, Keilin S, Willingham F, Christie J, Cai Q. Gastric Peroral Endoscopic Pyloromyotomy Reduces Symptoms, Increases Quality of Life, and Reduces Health Care Use For Patients With Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):82–9.
194. Jacques J, Pagnon L, Hure F, Legros R, Crepin S, Fauchais AL, Palat S, Ducrotté P, Marin B, Fontaine S, Boubaddi NE, Clement MP, Sautereau D, Loustaud-Ratti V, Gourcerol G, Monteil J. Peroral endoscopic pyloromyotomy is efficacious and safe for refractory gastroparesis: Prospective trial with assessment of pyloric function. *Endoscopy.* 2019;51(1):40–9.
195. Sakamoto Y, Hori S, Oguro S, Arita J, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Saiura A, Shimada K, Yamanaka T, Kosuge T. Delayed Gastric Emptying After Stapled Versus Hand-Sewn Anastomosis of Duodenojejunostomy in Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy: a Randomized Controlled trial. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(3):595–603.
196. Wellner UF, Sick O, Olschewski M, Adam U, Hopt UT, Keck T. Randomized Controlled Single-Center Trial Comparing Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy After Partial Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(9):1686–95.
197. Ratnayake CBB, Wells CI, Kamarajah SK, Loveday B, Sen G, French JJ, White S, Pandanaboyana S. Critical appraisal of the techniques of pancreatic anastomosis following pancreaticoduodenectomy: A network meta-analysis. *Int J Surg.* 2020 Jan;73:72–7.
198. Hayama S, Senmaru N, Hirano S. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: Comparison between invaginated pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy. *BMC Surg.* 2020;20(1):1–7.
199. Laaninen M, Bläuer M, Vasama K, Jin H, Rätty S, Sand J, Nordback I, Laukkarinen J. The Risk for Immediate Postoperative Complications After Pancreaticoduodenectomy Is Increased by High Frequency of Acinar Cells and Decreased by Prevalent Fibrosis of the Cut Edge of Pancreas. *Pancreas.* 2012 Aug;41(6):957–61.
200. Laaninen M, Sand J, Nordback I, Vasama K, Laukkarinen J. Perioperative hydrocortisone reduces major complications after Pancreaticoduodenectomy a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2016;264(5):696–702.
201. Zheng H, Qin J, Wang N, Chen W, Huang Q. An updated systematic review and meta-analysis of the use of octreotide for the prevention of postoperative complications after pancreatic resection. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(38):e17196.
202. Adiamah A, Arif Z, Berti F, Singh S, Laskar N, Gomez D. The Use of Prophylactic Somatostatin Therapy Following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg.* 2019;43(7):1788–801.

203. Marjanovic G, Villain C, Juettner E, Hausen A zur, Hoepfner J, Hopt UT, Drognitz O, Obermaier R. Impact of Different Crystalloid Volume Regimes on Intestinal Anastomotic Stability. *Ann Surg.* 2009 Feb;249(2):181–5.
204. Kulemann B, Timme S, Seifert G, Holzner PA, Glatz T, Sick O, Chikhladze S, Bronsert P, Hoepfner J, Werner M, Hopt UT, Marjanovic G. Intraoperative crystalloid overload leads to substantial inflammatory infiltration of intestinal anastomoses - a histomorphological analysis. *Surgery.* 2013 Sep;154(3):596–603.
205. Van Samkar G, Eshuis WJ, Bennink RJ, Van Gulik TM, Dijkgraaf MGW, Preckel B, De Hert S, Gouma DJ, Hollmann MW, Busch ORC. Intraoperative fluid restriction in pancreatic surgery: A double blinded randomised controlled trial. *PLoS One.* 2015;10(10):1–15.
206. Chen BP, Chen M, Bennett S, Lemon K, Bertens KA, Balaa FK, Martel G. Systematic Review and Meta-analysis of Restrictive Perioperative Fluid Management in Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2018;42(9):2938–50.
207. Liu QY, Li L, Xia HT, Zhang WZ, Cai SW, Lu SC. Risk factors of delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg.* 2016;86(1–2):69–73.
208. Mohammed S, II GVB, McElhany A, Silberfein EJ, Fisher WE. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization. *World J Gastrointest Surg.* 2017;9(3):73.
209. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, Babu NS, Srivatsan Gurumurthy S, Anand Vijai N, Nalankilli VP, Praveen Raj P, Parthasarathy R, Rajapandian S. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg.* 2017;104(11):1443–50.
210. Poves I, Burdío F, Morató O, Iglesias M, Radosevic A, Ilzarbe L, Visa L, Grande L. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: The Padulap randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2018;268(5):731–9.
211. van Oosten AF, Ding D, Habib JR, Irfan A, Schmocker RK, Sereni E, Kinny-Köster B, Wright M, Groot VP, Molenaar IQ, Cameron JL, Makary M, Burkhart RA, Burns WR, Wolfgang CL, He J. Perioperative Outcomes of Robotic Pancreaticoduodenectomy: a Propensity-Matched Analysis to Open and Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(7):1795–804.
212. Kim TH, Suh YS, Huh YJ, Son YG, Park JH, Yang JY, Kong SH, Ahn HS, Lee HJ, Slankamenac K, Clavien PA, Yang HK. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien–Dindo classification in radical gastric cancer surgery. *Gastric Cancer.* 2018;21(1):171–81.
213. Schrempf MC, Pinto DRM, Wolf S, Geissler B, Sommer F, Hoffmann M, Vlasenko D, Gutschon J, Anthuber M. Intraoperative endoluminal pyloromyotomy for reduction of delayed gastric emptying after pylorus preserving partial pancreaticoduodenectomy (PORRIDGE trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2022 Dec 25;23(1):74.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Matthias Anthuber, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Augsburg, für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit der Promotion.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Matthias Schrepf für seine freundliche und sehr geduldige Betreuung und methodische Beratung bei der Anfertigung der Dissertation.

Meiner Familie und Freunde, die mir motivierend und unterstützend zur Seite standen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Einfluss der intraoperativen endoluminalen Pyloromyotomie auf die Häufigkeit der Magenentleerungsstörung nach pyloruserhaltender Duodenohepatektomie – eine retrospektive Studie“

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

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

Ort, Datum

Augsburg, 14.11.2023

Unterschrift Doktorand

David Rafael Marques Pinto

Publikationsliste

Schrempf, M.C., Pinto, D.R.M., Gutschon, J. et al. Intraoperative endoluminal pyloromyotomy as a novel approach to reduce delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy — a retrospective study. *Langenbecks Arch Surg* 406, 1103–1110 (2021).