

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

Direktor: Prof. Dr. Jens Werner



**Die postoperative Blutung nach Pankreasresektion
(Postpancreatectomy hemorrhage PPH)**

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

vorgelegt von
Claudia Julia Boda
aus Berchtesgaden

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Jan Goesta D'Haese
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Axel Kleespies
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Rainer Christoph Miksch
Dekan:	Prof. Dr. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.11.2024

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Die postoperative Blutung nach Pankreasresektion (Postpancreatectomy hemorrhage PPH)	1
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	3
2.1 Anatomie des Pankreas	3
2.2 Erkrankungen des Pankreas	6
2.2.1 Benigne Erkrankungen des Pankreas	6
2.2.2 Maligne Erkrankungen des Pankreas	12
2.3 Therapeutische Verfahren	21
2.3.1 Drainierende Verfahren	21
2.3.2 Resizierende Verfahren	22
2.4 Komplikationen der Pankreaschirurgie	25
2.4.1 Delayed Gastric Emptying (DGE)	25
2.4.2 Postoperative akute Pankreatitis (POAP)	26
2.4.3 Postoperative Pankreasfistel (POPF)	27
2.4.4 Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)	28
3 Material und Methoden	34
3.1.1 Datenerhebung	34
3.1.2 Untersuchte Merkmale	35
4 Fragestellung und Ziel der Arbeit	42
5 Ergebnisse	43
5.1 Deskriptive Auswertung	43
5.1.1 Patientenbezogene Merkmale	43
5.1.2 Präoperative Daten	44
5.1.3 Intraoperative Daten	50
5.1.4 Postoperative Daten	55
6 Diskussion	69
6.1 Risikofaktoren einer PPH	69
6.2 Diskussion vorherrschender Strukturen zur Behandlung einer PPH	71

6.2.1	Zeitfenster für das Auftreten einer PPH	71
6.2.2	Strukturen zur Versorgung einer PPH	71
6.2.3	Warnsignale einer PPH	73
6.2.4	Mortalität der PPH	74
7	Zusammenfassung	75
8	Literaturverzeichnis	79
9	Anhang	86
9.1	Tabellenverzeichnis	86
9.2	Diagrammverzeichnis	87
10	Abkürzungsverzeichnis	88
11	Zustimmung der Ethikkommission	89
12	Danksagung	90
13	Eidesstattliche Versicherung	91

1 Einleitung

Die Operation am Pankreas ist ein sehr komplexer Eingriff, welcher sowohl bei der Resektions- als auch Rekonstruktionsphase eine Herausforderung darstellt. Außerdem spielt der postoperative Verlauf eine sehr wichtige Rolle in Bezug auf Morbidität und Mortalität. Die Komorbidität variiert von 12 Prozent (%) mit Harnwegsinfekten bis hin zu 49,6% mit einer postoperativen Pankreasfistel. Die Gesamtmorbidität der Patienten mit einer postoperativen Blutung liegt laut Wolk et al. bei 84,6%. [1] Die Mortalität kann aufgrund einer postoperativen Blutung Grad C bis auf 47,6% ansteigen. [1] Die vorliegende Arbeit legt den Fokus auf eine der möglichen Komplikationen der Pankreasresektion, der postoperativen Blutung (postpancreatectomy hemorrhage, PPH). Zu weiteren Komplikationen in der Pankreaschirurgie zählen die Pankreasfistel (POPF) oder die Magenentleerungsstörung (DGE). Spätes Erkennen einer PPH, sowie der rapide und dadurch oft unvorhersehbarer Verlauf machen diese Blutung sehr bedrohlich. Unter allen Komplikationen der Pankreasresektion besitzt die PPH die höchste Mortalität und ist oftmals mit einem langen Krankenhaus- bis hin zu Intensivaufenthalt verbunden. [1-4] Bereits 2007 wurde die PPH von der International Study Group of Pancreatic Surgery definiert [5], welche 2012 von Grützmann et al. evaluiert wurde. [3] Bisher existiert jedoch kein standardisiertes Vorgehen bei Eintritt der Blutung. In den letzten Jahren wurden SOPs (Standard Operating Procedures), beispielsweise von der TU Dresden, der Universitätsklinik Erlangen oder der Universität Hamburg zum Umgang mit der PPH beschrieben und retrospektiv auf ihre Wirksamkeit untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass trotz variierender Handlungsempfehlungen die Mortalität der PPH und die Dauer des Krankenhaus- bzw. Intensivaufenthalt sinken. [1, 3, 4]

Wolk et al. betont, dass nach Einführung einer SOP der Gesamtkrankenhausaufenthalt um 2,3 Tage und der Intensivaufenthalt um 3,1 Tage gesunken sind. [1]

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, (1) Risikofaktoren für die Entstehung einer PPH zu erörtern, (2) mögliche postoperative Warnsignale zu untersuchen sowie (3) den operativen vs. Interventionellen Umgang mit der PPH zu analysieren.

Zur Extraktion perioperativer Faktoren werden in der vorliegenden Arbeit monozentrische und retrospektive Daten von postoperativen Blutungen nach Pankreasresektion ausgewertet, um auf deren Grundlage wichtige Erkenntnisse für das Management der postoperativen Blutung nach Pankreasresektion zu gewinnen.

Um der Behandlung der hochkomplexen PPH gerecht zu werden, bedarf es idealerweise eine Zentrumsbildung in der Pankreaschirurgie. Dies ist eine der wesentlichen Grundlagen zur optimalen Patientenversorgung. Die Zentralisierung sollte laut Lemmens et al. für die Kliniken als Chance gesehen werden, das Outcome der Patienten zu verbessern [6] und die postoperative Mortalität zu senken [7].

2 Grundlagen

2.1 Anatomie des Pankreas

Das Pankreas eines erwachsenen Menschen hat eine Länge von 13-18 Zentimeter (cm) und besitzt ein Gewicht von 70 – 80 Gramm (g). Es verläuft zwischen dem Duodenum bis hin zur Milz und befindet sich in einer sekundär retroperitonealen Lage.

Die Bauchspeicheldrüse wird in drei Teile untergliedert: [8, 9] Das Caput pancreatis (Pankreaskopf) legt sich an die C-Kurve des Duodenums und führt als Fortsatz den Processus uncinatus, welcher die Vasa mesenterica superior umschließt. Das Corpus pancreatis, ist dorsal mit der Bauchwand verwachsen und ventral von Peritoneum umgeben. Die Cauda pancreatis (Pankreasschwanz) läuft nach kranial links bis zum Ligamentum splenoreanle spitz zu. [8, 9]

Die embryologisch ehemals voneinander getrennten Pankreasanlagen finden sich vereint als Ductus pancreaticus wieder. Er mündet mit dem Ductus choledochus auf der Papilla duodeni major (Vater-Papille) im Duodenums. Bei 40% der Bevölkerung tritt auf der Papilla duodeni minor (Santorini- Papille) ein zusätzlicher Ductus pancreaticus accessorius ein. [8, 9]

In der kardialen Achse zeigt sich die Lage des Pankreas im Retroperitoneum mit seinen Nachbarorganen dem Duodenum und der Milz und die Lokalisation der Gefäße A. mesenterica superior und V. mesenterica superior im dorsalen Verlauf.

Das Pankreas wird arteriell durch die so genannte Pankreasarkade versorgt. Diese setzt sich aus den Aa. pancreaticoduodenales superior anterior und posterior, welche aus der A. gastroduodenalis entspringen, zusammen. Aus der Arteria mesenterica superior zweigen die Arteria pancreaticoduodenalis inferior mit Ramus anterior und posterior ab.

Alle Arterien anastomosieren zu einer doppelten Gefäßschlinge. Zusätzlich gibt die Arteria splenica mehrere Rami pancreatici ab, welche sich in die Arteriae pancreatica dorsalis und inferior aufzweigen. Zwischen der Arteria splenica und Arteria pancreatica inferior gibt es wiederum zahlreiche Anastomosen, wie die Arteria pancreatica magna als Größte unter ihnen. [8, 9]

Der venöse Abfluss des Corpus und der Cauda pancreatis fließt in die kleinen Vv. pancreaticae, welche in die V. splenica münden.

Vom Caput pancreatis hingegen gelangt das venöse Blut über die Venae pancreaticoduodenales in die V. mesenterica superior, welche sich mit der Vena splenica zur Vena portae hepatis vereinigt.

Sympathisch wird das Pankreas von Fasern aus dem Ganglion coeliacus innerviert und hemmt somit über die Noradrenalinausschüttung die Insulinsekretion. Parasympathisch erfolgt die Innervation über die Rami coeliaci des Truncus vagalis posterior, welcher über Acetylcholin für eine gesteigerte Insulinsekretion sorgt.

Funktionell lässt sich das Pankreas in eine endokrine und exokrine Drüse unterteilen. Der exokrine Teil stellt 98% der Organmasse dar und ist für die Produktion des Verdauungssekretes zuständig: Dieses besteht aus Bikarbonat und Enzymen zur Spaltung von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren. Zum endokrinen Teil gehören die Langerhans-Inseln, die den Glucosestoffwechsel regulieren. [10, 11]

Die Verdauungsenzyme werden in den Azini gebildet, welche den Schaltstücken aufliegen. Diese dienen als Verbindung zu den Gangsystemen und haben ihre Mündung in dem Ausführungsgang.

Somit besteht das Pankreas aus Drüsenlappen, welche in Drüsenläppchen untergliedert sind und Azini enthalten. Die Azinuszellen besitzen apikale Zymogengranula zur Speicherung und Konzentrierung der Enzyme. [12]

Die Zusammensetzung des Pankreassekret besteht aus Wasser (bis zu 2,5 Liter am Tag), Elektrolyten (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-}) und Verdauungsenzymen. Die proteolytischen Enzyme sind: Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Proelastase und Procarboxypeptidase.

Hinzu kommen Amylase, Lipase, Phospholipase, Nukleasen, Procolipase und Trypsininhibitor. [8, 9]

Trypsinogen ist die inaktive Vorstufe von Trypsin, welche durch die Enterokinase des Dünndarmepithels aktiviert wird. Daraufhin aktiviert Trypsin andere Proteasen, wie Carboxypeptidase A und B aus der Procarboxypeptidase oder Chymotrypsin aus Chymotrypsinogen.

Der Inhibitor des Trypsins, der PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor) wird vom Pankreas als Schutz vor einer eventuellen Selbstverdauung durch frühzeitig ausgeschüttetes Trypsin und anderen durch Trypsin aktivierten Proteasen sezerniert. [12]

Das Pankreas besteht aus etwa einer Million Langerhans-Inseln, welche vier Zelltypen besitzen. Zentral befinden sich die B-Zellen, welche von einem Randsaum aus A-Zellen, D-Zellen und F-Zellen umgeben sind. [12] Die B-Zellen nehmen 50-80% des Inselvolumens ein und produzieren Insulin. Des Weiteren wird noch Glucagon in den A-Zellen, Somatostatin in den D-Zellen, Pankreatisches Polypeptid in den F-Zellen, Gastrin in den G-Zellen und vasoaktives intestinales Peptid (VIP) in den D1-Zellen erzeugt. [8, 9] zusätzlich wird aus den A-Zellen Proglucagon, GLP-1 (Glucagon-like Peptid) und GLP-2 ausgeschüttet. Die B-Zellen sezernieren noch Proinsulin, C-Peptid, Amylin, GABA (Gamma-Aminobuttersäure), PTHrP und TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon) aus.

Insulin ist für die Senkung des Blutzuckerspiegels verantwortlich und führt über Tyrosinkinaserzeptoren zu einer vermehrten Stoffwechsellage von Glucose. Die Zielorgane hierfür sind Leber, Fettgewebe und Skelettmuskulatur. Insulin führt zu einem gesteigerten Glucosetransport in insulinresistente Zellen über GLUT-4 Transporter.

Ebenso verstärkt es die Speicherung und den Verbrauch von Glucose auf zellulärer Ebene, da es Enzyme aktiviert, die für die Glycolyse und die Glycogenese und Lipogenese zuständig sind.

Zeitgleich hemmt es Enzyme für den Glycogenabbau, die Gluconeogenese und die Lipolyse. Zusätzlich werden Enzyme der Proteinsynthese aktiviert und die des Proteinabbaus gehemmt.

Zuletzt fördert Insulin auch die Fettsynthese, durch Umwandlung überschüssiger Glucose oder Aminosäuren in Triglyceride. Die beta-Oxidation der Fettsäuren wird somit gebremst. [13]

Glucagon ist der Antagonist des Insulins und wirkt vermehrt in der postabsorptiven Phase. Da der wichtigste Faktor der Blutzuckerspiegel ist, kann es Hypoglykämien vermeiden. Das Hauptzielorgan des Glucagons ist die Leber, in der es die Glycogenolyse und die Gluconeogenese stimuliert und somit zu einem Anstieg der Glucoseausschüttung führt. [13]

Das Pankreatische Polypeptid dient zur Hemmung der Bicarbonat- und Enzymsekretion des Pankreas und führt zur Erschlaffung der Gallenblase. Somatostatin und ebenso wie das klinisch verwendete Analog Octreotid sind für die Hemmung der Insulinausschüttung zuständig. [12]

2.2 Erkrankungen des Pankreas

2.2.1 Benigne Erkrankungen des Pankreas

2.2.1.1 Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis definiert sich als Entzündung der Bauchspeicheldrüse aufgrund eines autodigestiven Prozesses. Sie kann in die Schweregrade leicht bis nekrotisierend unterteilt werden und ebenso unterschiedliche Episoden sowie Komplikationen vorweisen. In ca. 80% der Fälle verläuft sie mild und limitiert sich selbst, wohingegen 20% einen schweren Krankheitsverlauf erleiden. [14] Bei der ödematösen, leichten Form kommt es zu einer entzündlichen Anschwellung des Gewebes mit perikapsulärer Flüssigkeit.

Die schwere, nekrotisierende Form hingegen zeigt sich durch den Untergang von Pankreasgewebe und kann in einem fließenden Übergang auf die leichte Form folgen.

Auslösende Faktoren sind: Erkrankungen der Gallenwege, Alkoholabusus, Medikamenteneinnahme, Stoffwechselstörungen, endokrine Störungen sowie virale Infektionen. [15]

Ebenso kann eine Pankreatitis auch autoimmun, erblich bedingt, traumatisch, iatrogen (z.B. post-ERCP Pankreatitis) entstehen oder auch eine Anomalie (Pankreas divisum) als Ursache haben.

Zur Pathogenese gehören Gangobstruktion, Reflux von Duodenalsaft oder Gallensaft, Veränderung der Pankreasmembranpermeabilität, vorzeitige Enzymaktivierung oder toxische Schädigungen. Alle Fälle weisen die Gemeinsamkeit auf, dass die Pankreasenzyme aktiviert werden und einen autodigestiven Prozess in Gang setzen. [8, 16]

Eine wichtige Schlüsselstelle hierbei ist die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin, da dies weitere Verdauungsenzyme aktiviert und die Kaskade der Proteasen angeregt wird. Dies führt zum Zelltod der Azinuszellen sowie der Freisetzung von Tumor Nekrose Faktor alpha. [14]

Das klinische Bild zeigt sich durch einen auffälligen, dumpfen Oberbauchschmerz im Epigastrium, der charakteristisch in den Rücken ausstrahlen oder sich gürtelförmig in die Flanke oder den Brustkorb ausbreiten kann. Durch Palpation können sich eine prall elastische Bauchdeckenspannung oder auch eine abdominelle Abwehrspannung zeigen. Weitere Symptome sind Emesis sowie eine mögliche Darmparalyse. Zusätzlich kann das Erscheinungsbild von Fieber mit Tachykardie bis hin zur Kreislaufinstabilität geprägt sein. Ein Grey- Turner oder Cullen Zeichen im Sinne einer zyanotischen Verfärbung können hinweisgebend sein. Diese werden durch peripankreatische Einblutungen, welche in die Subkutis übertreten, verursacht.

Im Labor zeigen sich mindestens dreifach erhöhte Serumlipase und Serumamylase Werte.

Aghdassi et al. beschreibt die bilgebende Diagnostik bei einer akuten Pankreatitis. Als nicht invasive primäre Maßnahme dient die abdominelle Sonografie zur Darstellung des Pankreas mit ggf. einhergehenden Begleiterscheinungen wie Gallengangssteinen. Erweiterbar ist dies durch eine Kontrastmittel (KM) verstärkte Sonografie bei einem Verdacht auf schwere akute Pankreatitis. Nekrosen können durch KM- Computertomografie (CT) oder KM-MRT dargestellt werden. Eine suffiziente Beurteilung von Pankreasnekrosen kann in der CT erst nach 48-72h nach Symptombeginn erfolgen. Die CT-Diagnostik gilt als Methode der Wahl zur Diagnosestellung der akuten Pankreatitis sowie der Verlaufskontrollen. [17]

Die Endosonografie (EUS) spielt primär eine untergeordnete Rolle zur Diagnosefindung. Diese ist jedoch besonders hilfreich zur Detektion der möglichen Ursache wie einer biliären Genese bei Choledocholithiasis. Hier lassen sich sogar kleine Konkremete sehr gut darstellen. [17]

Bei einer schweren akuten Pankreatitis ist eine Überwachung auf der Intensivstation zwingend notwendig.

Die Therapie der akuten Pankreatitis ist ein komplexes Thema und wird in der neuen S3 Leitlinie von 2021 detailliert beschrieben.

Eine kontrollierte Flüssigkeitszufuhr ist bei der akuten Pankreatitis essenziell. Diese sollte direkt nach Diagnosestellung begonnen werden. Eine zielgerichtete Volumentherapie steht im Fokus. Diese sollte mit Ringer Laktat Lösung begonnen werden. De-Madaria zeigt im New England Journal of Medicine, dass eine übermäßige bzw. gar aggressive Flüssigkeitszufuhr keinen positiven Mehrwert bezüglich des Patientenoutcomes erbringt. [18]

Die Analgesie hat ebenfalls eine hohe Priorität und sollte mittels starken Opiaten (bevorzugt werden Buprenorphin oder Pethidin) durchgeführt werden. Auf einer Intensivstation kann dies auch mittels Periduralanästhesie erfolgen. [19]

Die Ernährung ist ein stetiges Diskussionsthema: Bei einer milden Pankreatitis soll keine parenterale Ernährung erfolgen. Ab dem ersten stationären Tag soll eine orale Kost angefangen werden. Auch bei einem schweren Verlauf soll die enterale Ernährung so früh wie möglich stattfinden und somit der parenteralen Ernährung vorgezogen werden. Die Kost sollte eine hochmolekulare Sondenkost über eine nasogastrale oder nasojejunale Sonde sein. [19]

Eine antibiotische Prophylaxe wird in der neuen S3 Leitlinie nicht mehr empfohlen. Bei einem septischen Krankheitsbild mit V.a. infizierter Nekrose kann eine antibiotische Therapie mittels Carbapenem jedoch erwogen werden [19]

Die akute Pankreatitis kann lokale Komplikationen wie Abszesse, Nekrosen, Pseudozysten, Fisteln, Arrosionen der benachbarten Strukturen, Milzvenen- und Pfortaderthrombose oder Pankreasinsuffizienz zur Folge haben. Als systemische Komplikationen können eine Sepsis, ein paralytischer Ileus, eine Peritonitis oder ein akutes Nierenversagen auftreten. [8, 16]

Infizierte Pankreasnekrosen treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 20-40% auf. Diese können mit einem Organversagen einhergehen und haben hierdurch eine deutlich erhöhte Letalitätsrate von bis zu 35,2%. [19, 20] Eine Drainierung empfiehlt sich mittels endoskopischer transgastrischer oder transjejunaler Sondenanlage. Es sollte primär immer eine Drainage mittels niedriger Invasivität herangezogen werden. Hierdurch lässt sich das Letalitätsrisiko verringern. [19, 21] Je nach Ausprägungsbildes der superinfizierten Pankreasnekrosen kann die Therapie über die Drainagenanlage, Spülung sowie Nekrosektomie eskaliert werden (step-up approach). Eine Laparotomie ist für Ausnahmefälle angedacht. [19]

2.2.1.2 Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist definiert als eine chronische Entzündung des Pankreas, welche mit Fibrosierung und Zerstörung des Gewebes einhergeht. Es folgt eine Einschränkung der Funktion des exokrinen Pankreasgewebes, bis hin zum Verlust der endokrinen Drüsen im Spätstadium.

Chronischer Alkoholkonsum ist die Hauptursache. Hyperparathyreoidismus, Obstruktion, Analgetikaabusus, Traumata oder Heredität können weitere ursächliche Faktoren sein. [8, 15, 16, 22, 23]

Das klinische Bild ist von dem Hauptsymptom des epigastrialen oder subcostalen Schmerz gekennzeichnet. Dieser kann dumpf bohrend bis hin zu scharf und meist ein Dauerschmerz sein. Er kann in den Rücken oder die linke Schulter ausstrahlen und Stunden oder bis hin zu Wochen anhalten, ebenso kann eine Verstärkung postprandial auftreten.

Als Begleitsymptome lassen sich Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl und Diarrhoen erkennen. [8, 16]

Im Endstadium der chronischen Pankreatitis sind Steatorrhoe, Gewichtsabnahme, Diabetes mellitus, Ödem und Aszites typisch. Sehr auffallend ist bei der chronischen Pankreatitis der empfundene Schmerz des Patienten. [22] Laut D'Haese et al. haben 80% der Patienten mit einer chronischen Pankreatitis zumindest ein mildes Schmerzempfinden. Vergleichsweise zu Patienten mit Pankreaskarzinom, welche nur in 50,1% der Fälle Schmerzen erlitten, sind 80% auffallend hoch. [24] Die Schmerzen treten auf Grund von Immunzellen auf, welche das Perineurium der intrapankreatischen Nerven infiltrieren.

Dies erzeugt einen Schaden an der perineuralen Hülle und somit ein Leck in der Schutzbarriere, woraufhin die Nerven für weitere Noxen und Zytokine empfänglicher werden. Dies wiederum hat zur Folge, dass immer mehr Immunzellen die Nerven infiltrieren und somit eine lokale Neuritis hervorrufen.

Die Ausprägung dieser Nervenentzündung korreliert folglich mit dem Schmerz, den der Patient empfindet. [25] Ein zweiter signifikanter Grund für den prominenten Schmerz bei einer chronischen Pankreatitis ist die Obstruktion des Ductus pancreaticus mit einhergehender Dilatation sowie Steigerung des intraductalen Drucks. [22]

In den Laborparametern lässt sich in Phasen eines akuten Schubes der chronischen Pankreatitis eine Erhöhung der Serumlipase und -amylase erkennen. Pathologische Glucosetoleranzen können aufgrund verminderter endokriner Drüsenfunktion auftreten.

Jedoch kann auch bei normalen Laborparametern eine Pankreatitis vorliegen [8, 16].

Das Krankheitsbild kann zu lokalen Folgen wie zur Sklerosierung oder Fibrosierung des Pankreas, Pseudozysten, Ulzera, Pfortaderthrombosen oder Stenosen des intrapancreatisch verlaufenden Gallengangsabschnitt führen. Ebenso können ein exokriner und endokriner Funktionsverlust sowie ein Pankreaskarzinom die Folge der chronischen Pankreatitis sein. [8, 16, 26, 27] Die chronische Pankreatitis zeigt eine 20-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. [22]

Zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis empfiehlt die neue S3 Leitlinie von 2021 bildgebende Verfahren. Aufgrund der Nicht-Invasivität wird primär mit einer Abdomensonografie begonnen. Als Weiterführende Methode folgt die Endosonografie (EUS) als Mittel der Wahl. Hierbei lässt sie sich mit einer hohen Sensitivität in frühen Stadien nachweisen. Bei uneindeutigem Befundstatus lässt sich die Bildgebung auf CT sowie MRT erweitern. [19, 28] Die Elastase im Stuhl spielt zur Detektion eine unwesentliche Rolle, da diese erst in einem ausgeprägten Stadium pathologisch wird. [29]

Bei unkomplizierter, chronischer Pankreatitis erfolgt die Therapie konservativ mittels Analgesie nach WHO-Stufenschema, Gabe von Verdauungsenzymen, Ernährungseinstellung, Alkoholkarenz, Nikotinkarenz und gegebenenfalls Behandlung des Diabetes mellitus.

Eine chirurgische Intervention erfolgt bei chronischen Schmerzzuständen, Pankreasgangstenosen, Pankreaspseudozysten, pankreatogener Aszites, Gallenwegsstenose, Magenausgangsstenose oder Milzvenenthrombose.

Befindet sich eine kurzstreckige Stenose im Pankreaskopf, so kann diese endoskopisch mit einem Stent versorgt werden. [8, 16, 23]

In aller Regel lässt sich der chronische Prozess hauptsächlich im Pankreaskopf lokalisieren, ist eine Resektion mittels klassischer partieller Duodenopankreatektomie (= Kausch-Whipple Operation), duodenumhaltender Pankreaskopfresektion oder pyloruserhaltender partieller Duodenopankreatektomie notwendig. [8, 16, 22, 23]

Cahen et al. zeigen, dass die chirurgische Intervention mittels Resektion bei der chronischen Pankreatitis der Endoskopie zu bevorzugen ist. Durch endoskopische Verfahren kann eine kurzfristige Schmerzreduktion erreicht werden. Langfristig kehren die Schmerzen jedoch wieder und bedarf einer Operation. [30] Die Operativen Interventionen führen zu niedrigeren postoperativen Schmerzskalen, einer kürzeren Hospitalisierung sowie eine geringere Komplikationsrate. Die gleichen Rückschlüsse lassen sich aus der ESCAPE Studie der Dutch Pancreatitis Study Group zeigen und befürworten die frühe operative Intervention bezüglich Schmerzbekämpfung bei der chronischen Pankreatitis. Bei einer Schmerzpersistenz sowie der Notwendigkeit der Opiatgabe sollte nach <2 Monaten hoch potenter Opiate oder <6 Monate niedrig potenter Opiate eine Operation empfohlen werden. [30-33] Miksch et al. zeigt, dass die operative Intervention mittels Pankreaskopfresektion zur Schmerzkontrolle die geläufigste Therapiemethode ist. Drainierende Verfahren, Pankreaslinksresektionen oder segmentale Resektionen werden selten indiziert. Duodenumhaltende Pankreaskopfresektionen (DEPKR) ist die OP-Methode der Wahl zur Schmerzbekämpfung der chronischen Pankreatitis. Die Kausch-Whipple Operation zeigt vergleichsweise zur DEPKR ein gleichwertiges postoperatives Outcome in Bezug auf Schmerzreduktion, Lebensqualität sowie metabolische Parameter. [22]

2.2.2 Maligne Erkrankungen des Pankreas

2.2.2.1 Zystische Pankreastumore

Zystische Tumore sind häufig Zufallsbefunde und werden durch moderne Bildgebungen wie Multi-Slice-CT oder MRT-Untersuchungen entdeckt.

Aufgrund von Autopsiestudien, sowie CT-Untersuchungsserien und großer chirurgischer Fallserien ist bekannt, dass zystische Pankreastumore weitaus häufiger vorkommen als bisher angenommen. Chirurgische Resektionen am Pankreas sind in 10-30% mittlerweile zystischer Entität. Das Malignitätspotential unterscheidet sich jedoch zwischen den einzelnen Tumoren wesentlich. [34]

Seröse zystische Tumore finden sich im Pankreaskorpus sowie im –schwanz und gelten als gutartig. In extrem seltenen Fällen wurde jedoch auch hier schon eine Entartung beobachtet. [35] Eine Resektion wird somit nur bei sehr großen Zysten und/oder Symptomen wie Schmerzen oder Passagestörungen empfohlen. [34-36]

1996 klassifizierte die World Health Organization (WHO) zystische muzin produzierende Neoplasien in zwei Gruppen: die muzinösen zystischen Tumore sowie die intraduktalen papillären muzinösen Tumore (IPMT), welche 2000 zu intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) umbenannt wurden. [37, 38] Im Gegensatz zu den serösen zystischen Tumoren besitzt die muzinöse zystische Neoplasie des Pankreas eine Malignitätsrate von 30-50%.

Ihre Lokalisation ist ebenfalls im Pankreasschwanz und wird aufgrund der Entartungstendenz zur operativen Entfernung geraten. [34] IPMN sind in ihrem Verhalten sehr variabel und können als benignes Adenom auftreten und sich bis hin zum invasiven Karzinom darstellen. [38, 39] Eine IPMN des Hauptganges besitzt laut Baiocchi et al. ein hohes Malignitätspotential und ist somit eine Indikation zur operativen Entfernung. [40, 41]

Verschiedene Guidelines wie die Sendai oder Fukuoka Kriterien versuchen klare Diagnostik- sowie Therapieempfehlungen für die IPMN zu erstellen.

Die Sendai Kriterien der IPMN lauten: Asymptomatische IPMN, Größe kleiner 30mm, Pankreashauptgang kleiner 6mm, keine Noduli oder soliden Anteile. 2012 wurden diese jedoch von den Fukuoka Kriterien abgelöst. [42, 43]

Diese werden zur Risikostratifizierung in Fukuoka negative IPMN, IPMN mit „worrisome feature“ sowie Fukuoka positive IPMN eingeteilt. Fukuoka negative IPMN zeigen eine niedrige Entartungstendenz. [44, 45]

2.2.2.2 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Die Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren am Pankreas ist sehr selten und beläuft sich auf etwa 1-5 pro 1 Millionen Einwohner, mit jedoch steigender Häufigkeit in den letzten Jahren. 12% der Fälle waren Zufallsdiagnosen, welche im Rahmen von Check-Up Untersuchungen erkannt wurden. Laut Fischer et al. zeigten 26,7% eine Hormonaktivität, wovon 77% mit einer Insulinproduktion dominierten. [46] Die meisten neuroendokrinen Pankreastumore präsentieren sich sporadisch, können jedoch auch hereditär im Sinne eines MEN1 (multiple endokrine Neoplasie), von Hippel Lindau Syndrom, einer Neurofibromatose Typ1 oder Tuberösen Sklerose auftreten. [47]

Neuroendokrine Tumore des Pankreas präsentieren sich mit sehr unspezifischen abdominellen Symptomen wie Übelkeit, abdominelle Schmerzen, B-Symptomatik, Appetitlosigkeit. Als diagnostische Marker können Chromogranin A im Serum und 5- Hydroxyindolessigsäure im 24h Urin hinzugezogen werden. Die Computertomografie, Endosonografie sowie Endoskopie spielen hierbei eine zentrale Rolle. [46]

Die unterschiedlichen Ausprägungen der Malignitätsgrade werden in der Tabelle 1 dargestellt. Die operative Therapie der neuroendokrinen Tumore spielt eine sehr wichtige Rolle und ist abhängig von der Lokalisation des Tumors. Das operative Spektrum reicht von den Enukleationen, Segmentresektionen, Whipple Operationen bis hin zur Pankreaslinksresektion. Selbst in Situationen, in welche keine R0 Resektion ermöglicht werden kann, wird laut Fischer et al. die chirurgische Resektion empfohlen. [46]

Syndrom	Häufigkeit (pro Mio.)	Symptome	Malignität (%)
Insulinom	1-3	Bewusstseinsstörung, Sehstörung, Nüchternhypoglykämien	<10
Gastrinom	0,5-3	Rezidivierende peptische Ulzera, Diarrhö	60-90
VIP-om	0,05-0,2	Diarrhö, Exsikose, Hypo-/ Achlorhydrie, Hypokaliämie	80
Glukagonom	0,01-0,1	Glukoseintoleranz bzw. Diabetes mellitus	80

Tabelle 1 Neuroendokrine Pankreastumore [46]

2.2.2.3 Pankreaskarzinom

Laut dem Robert Koch Institut sind in Deutschland im Jahr 2014 etwa 17.100 Menschen an Pankreaskarzinom erkrankt. Das Pankreaskarzinom ist ein sehr aggressiver Tumor mit einer sehr ungünstigen Prognose, da die Mortalitätsrate annähernd der Inzidenzrate gleicht. Dies führt dazu, dass das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache in der Bevölkerung ist. Eine immer älter werdende Bevölkerung führt zu einer demographischen Veränderung und ist mit einer erhöhten Fallzahl in Verbindung zu setzen. Die relative 5-Jahres Überlebensrate lag 2014 bei den Männern bei 9% und bei Frauen bei 10%, wobei Männer im Vergleich zu Frauen häufiger vom Pankreaskarzinom betroffen sind. Im Durchschnitt betrug das Erkrankungsalter für Frauen 75 Jahre und für Männer 72,5 Jahre. [27, 48-50] Das Pankreaskarzinom war in den USA bis vor 5 Jahren die 4. häufigste Krebstodesursache. Mittlerweile auf den 3. Platz gestiegen und laut dem Scientific American wird in den nächsten Jahren erwartet, dass das Pankreaskarzinom das Kolonkarzinom an zweiter Stelle der Krebstodesursachen auslöst. [51]

Zu den Risikofaktoren zählen erhöhter Alkoholkonsum, Rauchen und berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen, wie beispielsweise mit beta-Naphthylin. Eine chronische Pankreatitis, Diabetes mellitus Typ 2, sowie hereditäre Ursachen finden sich ebenso in der Ätiologie des Pankreaskarzinoms. [15, 26, 52, 53]

Das duktale Adenokarzinom zählt mit 85% zu den häufigsten malignen Pankreastumoren, selten lassen sich azinäre Adenokarzinome oder neuroendokrine Neoplasien pathologisch nachweisen. [15, 26]

Die Symptome unterscheiden sich je nach Tumorage. Bei vorhandenem Pankreaskopftumor lassen sich Gewichtsverlust, Übelkeit, Schmerzen, ein positives Courvoisier-Zeichen und ein typischer Ikterus erkennen.

Hingegen bei Pankreaskörper oder –schwanztumoren sind starke Rückenschmerzen mit Gewichtsverlust die hinweisenden Symptome. Es kann im Spätstadium zu Verdauungsstörungen wie Obstipation oder Diarrhoe, sowie Thrombosen kommen.

Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus sollte ebenfalls hellhörig machen. Da das Pankreaskarzinom insgesamt jedoch kein eindeutiges Leitsymptom aufweist, wird die Diagnose oftmals verkannt und dadurch erst verspätet gestellt. [8, 16, 27]

Erfasst werden die Tumore durch Sonographie, Computertomographie (CT), ERCP oder Magnetresonanztomographie (MRT). Hinweisende Laborparameterveränderungen können sein: Amylase, Lipase, alkalische Phosphatase, gamma GT, Bilirubin, Transaminase, Hämoglobin, sowie CA 19-9. Es existiert jedoch kein geeigneter Screeningparameter, welcher ausschlaggebend für die Diagnose des Pankreaskarzinoms ist. [27]

Pankreastumore werden anhand der 8. UICC (Union internationale contre le cancer) Klassifikation eingeteilt. Das TNM- Stadium gliedert sich in die T=Tumorklassifikation, N=Lymphknotenklassifikation und M=Metastasenklassifikation, woraus sich Tumor-Stadien der Klasse 0 bis IV ergeben. Zusätzlich werden oft die Residualtumore (=Resttumore) nach der Operation mit einem Stadium RX bis R2 angegeben. [54, 55]

T-Klassifikation	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1 (a, b, c)	maximaler Tumordurchmesser ≤ 2 cm (< 0,5 cm, 0,5–1 cm, 1–2 cm)
T2	maximaler Tumordurchmesser > 2 cm und ≤ 4 cm
T3	maximaler Tumordurchmesser > 4 cm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A.mesenterica superior

N-Klassifikation	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknoten
N1	1–3 befallene lokoregionäre Lymphknoten
N2	≥ 4 befallene lokoregionäre Lymphknoten

M-Klassifikation	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 2 Die TNM Klassifikation nach UICC 2017 [56]

Stadium UICC	TNM -	Klassifikation	
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3 Stadium UICC 2017 [56]

R= Residualtumor	
RX	Residualtumor kann nicht bestimmt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
R2	Sichtbarer Residualtumor

Tabelle 4 R-Klassifikation der Residualtumore [54]

Oftmals werden zusätzlich Angaben zu weiterem Befall von anderem Gewebe angegeben. Der Großbuchstabe L steht für eine Lymphinvasion. Bei einem L1 Stadium werden Krebszellen in den Lymphbahnen der Tumorregion gefunden, wohingegen dies beim L0 Stadium nicht zutrifft.

Ebenfalls wird dies auf die Wände der Venen angewandt. Das V1 Stadium gilt als positive Infiltration der Venen, wohingegen V0 als negativ gilt.

Zuletzt kann noch eine perineurale Invasion angegeben werden. Die Abkürzung Pn1 steht für einen Befall der Nervenscheide mit Krebszellen, wohingegen Pn0 keine nachweist. [57]

Zur präoperativen Diagnostik finden sich genaue Vorgehensweisen in der neuen S3 Leitlinie von 2021. Zur Tumorausdehnung bzw. Einteilung der Resektabilität des Tumors wird eine Multidetektor-CT durchgeführt. Diese gibt genauere Aufschlüsse über die Größe und Ausdehnung des Tumors, ebenso über Metastasen oder Lymphknotenvergrößerungen. [58]

Bei einem resektablen Pankreaskarzinom wird eine MRT-Diagnostik der Leber zur Detektion von Metastasen empfohlen. [58, 59]

Bei resektablen Tumoren wird auf eine Bürstenzytologie mittels ERCP, Biopsieentnahmen (nur in seltenen Ausnahmefällen wie bei unklaren oder nicht resektablen Befunden) oder Skelettszintigraphie verzichtet. [58]

Tumore im Pankreaskopf werden operativ mittels partieller Duodenopankreatektomie oder pyloruserhaltender partieller Duodenopanreatektomie therapiert, welche in den darauffolgenden Kapiteln erläutert werden.

Tumore im Pankreaskörper und –schwanz werden oftmals spät diagnostiziert und sind daher häufiger nicht resektabel. [8, 16, 27, 60]

Pankreastumore werden in resektabel, borderline resektabel und nicht resektabel eingeteilt. Mittels Pankreas-Protokoll-KM-CT lässt sich dies präzise ermitteln. Resektabel sind Tumore, welche lokal begrenzt sind und die arteriellen Hauptgefäße und Pfortader nicht infiltrieren (Stadium I-II nach UICC). Als nicht resektabel gelten jene, welche Fernmetastasen aufzeigen. Zwischen diesen beiden Kategorien befinden sich borderline resektable Tumore.

Resektabilität	Arteriell	Venös
Resektabel	Kein Tumorkontakt zu Truncus coeliacus (TC), A. mesenterica sup. (AMS) od. A. hepatica communis (AHC)	Kein Tumorkontakt mit der V. mesenterica sup. (VMS) od. Pfortader (PA) oder $\leq 180^\circ$ Kontakt ohne Konturirregularität der Vene
„borderline“ resektabel	<p>Tumor in Pankreaskopf od. Proc. Uncinatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solider Tumorkontakt mit der AHC ohne Ausdehnung auf den TC od. die Bifurkation der A. hepatica mit möglicher sicherer u. kompletter Resektion u. Rekonstruktion - solider Tumorkontakt mit der AMS mit $\leq 180^\circ$ - solider Tumorkontakt mit normvarianter Arterie (z.B. akzessorischer A. hepatica dextra) <p>Tumor in Pankreaskorpus u. -schwanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solider Tumorkontakt mit dem TC mit $\leq 180^\circ$ - Solider Tumorkontakt mit dem TC mit $>180^\circ$ ohne Beteiligung der Aorta u. mit intakter u. nicht beteiligter A. gastroduodenalis, sodass ggf. eine modifizierte Operation möglich ist 	<ul style="list-style-type: none"> - Solider Tumorkontakt mit der VMS oder PA mit $>180^\circ$, Kontakt mit $\leq 180^\circ$ mit Konturirregularität der Vene od. Thrombose der Vene bei aber erhaltener Vene proximal u. distal des betroffenen Gefäßabschnittes, sodass eine sichere u. komplette Resektion u. Rekonstruktion möglich ist - Solider Tumorkontakt mit der V. cava inferior (VCI)
Nicht resektabel	<ul style="list-style-type: none"> - Fernmetastasen (u.a. distale Lymphknotenmetastasen) <p>Tumor in Pankreaskopf oder Proc. Uncinatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solider Tumorkontakt der AMS $>180^\circ$ - Solider Tumorkontakt mit dem TC $>180^\circ$ <p>Tumor in Pankreaskorpus u. -schwanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solider Tumorkontakt mit $>180^\circ$ mit der AMS od. TC - Solider Tumorkontakt mit dem TC u. Beteiligung d. Aorta 	<ul style="list-style-type: none"> - Fernmetastasen (u.a. distale Lymphknotenmetastasen) <p>Tumor in Pankreaskopf od. Proc. Uncinatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht rekonstruierbare VMS od. PA bei Tumorbeteiligung od. Verschluss (durch Tumor- oder blassen Thrombus) - Tumorkontakt mit dem proximalsten in die PA drainierenden jejunalen Ast <p>Tumor in Pankreaskorpus u. -schwanz</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht rekonstruierbare VMS od. PA bei Tumorbeteiligung od. Verschluss (durch Tumor- od. blassen Thrombus)

Tabelle 5 Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive [58]

Seit 2017 sind die ABC-Resektabilitätskriterien international verbreitet. Diese berücksichtigen neben den anatomischen Verhältnissen (A), die biologischen Tumoraspekte (B) sowie den individuellen Patientenzustand (C).

Resektabilität	A (anatomisch)	B (biologisch)	C (konditional)
Resektabel (R, resectable)	R-Typ A	Neg: R- Typ A Pos: BR- Typ B	Neg: R-Typ A Pos: BR-Typ C
Grenzwertig resektabel (BR, borderline resektable)	BR-Typ A	Neg: BR-Typ A Pos: BR- Typ AB	Neg: BR-Typ A Pos: BR-Typ AC
Lokal- fortgeschritten (LA, locally advanced)	LA-Typ A	Neg: LA-Typ A Pos: LA- Typ AB	Neg: LA-Typ A Pos: LA-Typ AC

Abkürzungen:

A: „anatomical“: Verhältnisse zu den Gefäßen

B: „biological“: CA 19-9 > 500U/ml oder befallene regionäre Lymphknoten (PET-CT od. bioptisch)

C: „conditional“: ECOG Performance- Status 2 od. Höher

Neg.: negativ; Pos.: positiv

Tabelle 6 ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology [61]

Präoperative erhöhte CA 19-9 Werte korrelieren mit einem erhöhten Tumorstadium. Hartwig et al. zeigte den Zusammenhang zwischen präoperativem CA 19-9 Wert und der Tumorsektabilität. Bei Patienten mit normwertigem CA 19-9 (<37 U/ml) betrug die Resektionsrate 79,7%, bei erhöhten CA 19-9 Werten (>500 U/ml) fiel diese auf 67,4% sowie bei CA 19-9 Werten (>1000 U/ml) fielen diese auf 61,1%. Des Weiteren gehen erhöhte CA 19-9 Werte mit geringerer Prognosen und verminderter Lebenserwartung einher. [58, 61]

Aus tumorbiologischer Sicht wird das Pankreaskarzinom als borderline resektabel definiert, wenn dieser sich anatomisch potenziell resektabel ist, jedoch CA 19-9 Werte >500 U/ml den Verdacht auf Fernmetastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen geben. [58]

Der ECOG Performance Status ist ein internationaler Score zur Bemessung des Aktivitätsgrades sowie die Funktionalität des Patienten. Grad 0 bezeichnet den voll aktiven, nicht limitierten Patienten. Grad 3 zeigt bereits einen limitierten Patienten, welcher sich nur noch restriktiv mobilisieren kann. Grad 5 definiert den verstorbenen Patienten. [62]

Bei fortgeschrittenen Tumoren kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie erwogen werden. Da die Studienlage hierzu noch nicht ausreichend ist, wird dies nur im Rahmen von Studien empfohlen.

Das erhoffte Ziel hierbei ist ein Downsizing des Tumors, einer Elimination von Mikrometastasen mit darauffolgender operativer Therapie. Für borderline resektable Tumore wird den Patienten eine Kombinationschemotherapie mittels FOLFIRINOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin) angeboten. [60, 63-67] Falls diese nicht vertragen werden sollte, kann auf Gemcitabine + Nab-Paclitaxel ausgewichen werden. [58]

Bei resektablen Tumoren mit R0/R1 Stadium wird postoperativ nach 6 Wochen mit einer adjuvanten Chemotherapie begonnen. Die aktuelle Studienlage empfiehlt dies mittels Gemcitabine oder 5-Fluorouracil (5-FU). Beide zeigen signifikant eine verlängerte Überlebensrate. Eine weitere Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit wird bei Patienten < 80 Jahre mit ECOG 0-1 durch eine Kombinations-Chemotherapie mittels mFOLFIRINOX (Oxaliplatin, Irinotecan, 5-FU/ Folinsäure) erreicht. [58]

In Bezug auf die Toxizität besitzt Gemcitabine einen Vorteil, da unter 5-FU signifikant häufiger mukosale Toxizitäten wie Stomatitiden und Diarrhoen auftraten. [65, 66, 68, 69]

Bei Fernmetastasen wird eine palliative Chemotherapie angestrebt. Die Kombinationschemotherapie FOLFIRINOX bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin führt zu einer gesteigerten Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese Therapieoption ist nur für eine geringe Patientenzahl geeignet, da die Kriterien zur FOLFIRINOX Therapie sehr strikt sind. Patienten dürfen maximal ein Alter von 75 Jahren erreichen, mit einem ECOG-Score 0-1, sowie einem Bilirubinwert von unter dem 1,5-fachen des Normwertes. [27, 48, 65, 67]

2.3 Therapeutische Verfahren

2.3.1 Drainierende Verfahren

2.3.1.1 Partington-Rochelle Prozedur

Das 1960 beschriebene Verfahren nach Partington-Rochelle , welches die modifizierte Version von Puestow ist, wird in seltenen Fällen bei chronischer Pankreatitis angewandt, wenn der Ductus pancreaticus stenosiert ohne zugleich erweiterten Pankreaskopf, jedoch mit atrophiertem Pankreas einhergeht. Es erfolgt somit eine longitudinale Inzision des Ductus pancreaticus über eine lange Strecke vom Pankreaskopf bishin zum Schwanz und einer daraus resultierenden Seit-zu-Seit anastomosierenden Pankreatikojejunostomie mit Roux-Y Schlinge. [22, 32, 70, 71] Cahen et al. zeigt, dass nach operativer Drainierung des Pankreasganges in Bezug auf die Schmerz-Skala sowie im gesamten Gesundheitsscore das Outcome der Patienten signifikant besser war als im Vergleich zur endoskopischen Drainierung. [32] Der Verlust der endo- sowie exokrinen Pankreasfunktionen kann hierdurch verzögert werden, da dieses Verfahren nur einen geringen Einfluss darauf hat. [22, 70]

2.3.1.2 Cystojejunostomie

Pankreaspseudozysten sind abgekapselte Sekretansammlungen umgeben von Kollagen und Granulationsgewebe, jedoch ohne Epithelschicht. Diese lassen sich je nach Lokalisation der Pseudozyste chirurgisch drainieren. Dies kann in den Magen, das Duodenum oder das Jejunum erfolgen. Präferiert wird jedoch die Cystojejunostomie, bei der die Pankreaspseudozyste in das Jejunum drainiert wird, da durch die Roux-en-Y Schlinge der enzymatische Reflux verhindert wird. [72-74]

2.3.2 Resizierende Verfahren

2.3.2.1 Kausch-Whipple-Operation

Allen Oldfather Whipple (1881-1963) war der erste Chirurg, der eine totale Resektion des Duodenums und des Pankreaskopfes, als initiale zweiteilig geltende Operation, 1935 und 1940 in einer Phase durchführte.

1945 veröffentlichte Whipple ein Paper, welches die Geschichte der Chirurgie veränderte. Er beschrieb darin seinen ersten Fall: eine 53 Jahre alte Frau mit einem Antrumkarzinom des Magens.

Nachdem Whipple den Magen operativ geteilt hatte, stellte er fest, dass die Diagnose falsch war. Die Patientin hatte ein Pankreaskopfkarzinom.

Daraufhin wurde die Gastrektomie zu einer Pankreatikoduodenektomie umgewandelt, bei der intraoperativ auch die Gallenblase mit entfernt wurde, da sie für eine Anastomose nicht geeignet war.

Der Pankreasgang wurde ebenso entfernt, was zuvor von Walther Carl Eduard Kausch durchgeführt und von Whipple empfohlen wurde. Dieser Zufall war der Durchbruch in der Pankreaschirurgie. [75, 76]

Die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple ist bei Pankreaskopfkarzinomen, Karzinomen der Papilla Vateri, distalen Gallengangskarzinomen oder eventuell bei chronischer Kopfpankreatitis indiziert.

Das Prinzip besteht darin, dass der Pankreaskopf und das Duodenum en bloc mit dem distalen Anteil des Magens entfernt werden. Hinzu kommt die Resektion der Gallenblase mit dem distalen Ductus choledochus. Die Magen-Darm Passage wird rekonstruiert und die Galle über eine biliodigestive Anastomose abgeleitet. Zuletzt wird das Pankreas mit dem Jejunum anastomosiert.

Das Restpankreas kann alternativ auch in die Magenhinterwand als Pankreatogastrostomie implantiert werden. Die biliodigestive Anastomose erfolgt trotzdem in der Y-Roux-Technik. [27, 66, 77, 78]

2.3.2.2 Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion

Die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion wurde 1978 nach den amerikanischen Chirurgen Traverso und Longmire benannt. Diese Operationstechnik ist der Whipple Operation sehr ähnlich, jedoch besteht der große Unterschied darin, dass hier der Magen mit dem Pylorus und einer Duodenalmanschette erhalten bleibt. Diese Technik mindert postoperative Komplikationen und ist bei der chronischen Pankreatitis empfohlen. Auch bei periampullären Karzinomen findet sie weltweite Verbreitung. [27, 79]

2.3.2.3 Duodenerhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR)

Die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion hat sich bei der chronischen Pankreatitis bewährt. Diese wird bei schwer beherrschbaren Schmerzen, Stenosen des Gallen- und Pankreasgangs, des Duodenums und der Pfortader durchgeführt. Die chronische Pankreatitis führt zu einer Fibrosierung des Pankreas. 75% der chronischen Pankreatitis sind alkoholinduziert und präsentieren sich im Pankreaskopf.

Durch die fibrotischen Umbauten wird das Pankreasgangsystem komprimiert. Hierdurch entstehen starke Schmerzen, welche im klinischen Vordergrund stehen. [80] Das Grundprinzip besteht in der Entfernung des Entzündlichen Prozesses im Pankreas. Da es sich bei der chronischen Pankreatitis um kein onkologisches Bild handelt, kann das Duodenum erhalten werden. Hierdurch wurde die Kausch-Whipple Operation zur Duodenum erhaltenden Pankreaskopfresektion (DEPKR) angepasst. In der Literatur werden drei Techniken beschrieben: Beger-Operation, Frey-Operation sowie die Berner Modifikation. [77, 80]

Bei der Operationstechnik nach Beger erfolgt die Schnittführung am Pankreas auf Pfortaderniveau. Der betroffene Pankreaskopfanteil wird ausgehöhlt. Ein 5-8mm dicker Parenchymsaum am Duodenum wird belassen. Die Rekonstruktion erfolgt mittels Roux-Y-Anastomose. Voraussetzung hier ist ein gut sondierbarer linksseitiger Pankreasgang. Bei Gallengangsstenose kann dieser türflügelartig eröffnet werden und über die Pankreaskopfanastomose einbezogen werden. [22, 77, 80]

Bei der Technik nach Frey wird das Parenchym nicht durchtrennt. Hier wird ähnlich zur Operation nach Beger das Parenchym des Pankreaskopfes ausgeschält. Der Pankreasgang wird zusätzlich im Sinne der Partington-Rochelle-Technik longitudinal gespalten.

Bei einer Gallengangsstenose kann der Ductus choledochus türflügelartig zur Ableitung eröffnet werden. Die Rekonstruktion erfolgt wieder über die Roux-Y-Anastomose mittels Jejunalschlinge. [22, 77, 80]

Die Berner Modifikation ist eine vereinfachte Version der Operation nach Beger. Das Pankreasparenchym wird hierbei nicht durchtrennt. Es erfolgt eine großflächige Ausschälung des Pankreaskopfes. Auch hierbei ist eine gute Drainierbarkeit des Pankreasganges notwendig. Falls sich eine Stenose zeigen sollte, kann der Gang wie bei der Operation nach Frey longitudinal inzidiert werden. Bei einhergehender Gallengangsstenose kann diese analog zur Operation nach Beger in der Pankreasganganastomose abgeleitet werden. Die Rekonstruktion am Pankreas erfolgt wieder mittels Roux-Y Jejunalschlingenanastomose. Dieses Verfahren zeigt sich als technische Vereinfachung der Operation nach Beger und hat sich am Universitätsklinikum der LMU München durchgesetzt. [22, 80]

2.3.2.4 Distale Pankreasresektion (Pankreaslinksresektion)

Die Pankreaslinksresektion ist bei multiplen Pseudozysten im Pankreasschwanz, beim Insulinom, bei Pankreasschwanzkarzinomen, diffus sklerosierender Pankreatitis und vom Schwanz ausgehender Pankreasfistel indiziert.

Es werden 60-80% des gesamten Drüsenparenchym entfernt. Das Prinzip besteht in der Resektion des Pankreasschwanzes mit einem Teil des Körpers und Unterbindung der Arteria splenica, was eine Splenektomie zur Folge hat. Ein milzerhaltendes Vorgehen ist bei benignen Befunden mit und ohne Erhalt der Milzgefäße möglich. [27, 81]

2.3.2.5 Totale Pankreatektomie

Bei der totalen Pankreatektomie wird das Pankreas vollständig entfernt. Letztlich ist es also eine Kombination der Whipple Operation und der Pankreaslinksresektion. [27, 81]

2.4 Komplikationen der Pankreaschirurgie

Die Pankreaschirurgie sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein, da die interdisziplinären Erfahrungen sowie das verbesserte peri- und postoperative Management von erheblicher Bedeutung sind. Trotz wesentlicher Verbesserung in der Pankreaschirurgie liegt die Komplikationsrate immer noch zwischen 18% und 54% in den jeweiligen Zentren. Hartwig et al., sowie Gluth et al. betonen, dass eine Pankreaschirurgie erst mit einem richtigen Management der Komplikationen erfolgreich ist. [60, 82] Diese sind die DGE (Delayed Gastric Emptying), die POPF (Postoperative Pankreasfistel), sowie die PPH. [27, 48, 66] Der Fokus dieser Dissertation liegt auf der Postpankreatektomieblutung (PPH – Post pancreatectomy hemorrhage), welche darauffolgend ausführlich erläutert wird.

2.4.1 Delayed Gastric Emptying (DGE)

Eine der Komplikationen nach Pankreasresektionen ist das Delayed Gastric Emptying (DGE), die verzögerte Magenentleerungsstörung. Sie ist mit einer Inzidenz von 5-30% die häufigste, jedoch keine lebensbedrohliche Erscheinung nach Pankreasoperationen. Sie wird von der International Study Group in die drei Grade A - C unterteilt. [66, 83, 84]

Der Grad A liegt vor, wenn die Nasensonde zwischen dem vierten und siebten postoperativen Tag benötigt wird oder nach dem dritten postoperativen Tag ein erneutes Einführen, bei vorherigem Entfernen, aufgrund von Übelkeit und Erbrechen notwendig war.

Der Grad B setzt voraus, dass die Nasensonde acht bis 14 Tage nach der Operation benötigt wird oder ein wiederholtes Einführen nach dem siebten postoperativen Tag.

Bei dem Grad C ist die Nasensonde länger als 14 postoperative Tage erforderlich oder wird nach dem 14. Tag erneut eingeführt.

Sie ist keine lebensbedrohliche Komplikation, jedoch verlängert sie den Krankenhausaufenthalt des Patienten und beeinträchtigt auch dessen Lebensqualität. [84]

Die DGE ist die häufigste Komplikation nach einer Pankreasresektion und tritt in 24,4% bis 32,4% der Fällen auf. [2, 3] Dusch et al. verweist auf ihre niedrige Reoperationsrate von 7,9% und die niedrige Mortalität von 0,7%. [2] Grützmann et al. betont hingegen die Korrelation zwischen der DGE und PPH. 18,5% der Patienten mit einer PPH hatten eine DGE Grad C. [3]

2.4.2 Postoperative akute Pankreatitis (POAP)

Die postoperative akute Pankreatitis (POAP) gewinnt in der aktuellen Literatur an Bedeutung. Die akute Pankreatitis nach Pankreatikoduodenektomie zeigt sich als lokaler inflammatorischer sowie ischämischer Prozess, welcher durch den Anstieg der Serum-Amylase bestimmt ist. [85] 2020 erfolgte durch Partelli et al. eine konkrete Definition der klinisch relevanten postoperativen akuten Pankreatitis, welche durch den Anstieg der Serum-Amylase >100 U/l am ersten postoperativen Tag, sowie einem CRP >180 U/l am zweiten postoperativen Tag gekennzeichnet ist. [86] Andrianello et al. betont 2020 ein Auftreten der POAP mit einer Inzidenz von 67,9% auf, wohingegen 45,1% klinisch relevant waren. [87] Bannone et al. zeigt eine Inzidenz von 55,8% mit einer klinisch relevanten postoperativen akuten Pankreatitis von 52,7%. [88]

Dieser Prozess zeigt einen Einfluss auf die Pankreasanastomose, beeinflusst systemische Entzündungsreaktionen und geht mit weiteren Komplikationen, wie der postoperativen Pankreasfistel (POPF) einher. [87-89]

Die POAP wird von Andrianello et al. als unabhängiger prädiktiver Faktor zur Entwicklung einer POPF, wie im darauffolgenden Kapitel beschrieben, erkannt. [87]

2.4.3 Postoperative Pankreasfistel (POPF)

Die postoperative Pankreasfistel (POPF) wurde 2005 von der International Study Group (ISGPF) als einen unphysiologischen Austritt von Pankreassekret aus dem duktalem oder parenchymatösen Epithel des Pankreas nach Pankreasresektion. [66, 84]

Die POPF repräsentiert den Misserfolg des Heilens beziehungsweise Verschmelzens der Pankreasanastomose und ist die häufigste Komplikation nach Pankreasresektion. Die Inzidenz der postoperativen Pankreasfistel beträgt aktuell zwischen 3% - 49,9%. [2, 90-92] Die Pankreasfistel zeigt sich klinisch anhand einer Flüssigkeitsansammlung in einer Drainage, welche am dritten postoperativen Tag einen Amylasegehalt mit dreifach erhöhtem Norm-Serumgehalt besitzt. Die Pankreasfistel Grad A ist am meisten verbreitet, zeigt jedoch keine klinischen Auswirkungen auf den Patienten. [84, 93]

2016 wurde die Gradeinteilung der POPF reformiert und benennt die bisherige POPF Grad A als „biochemisches Leck“ um, da sie klinisch nicht relevant sei und keinen Einfluss auf den postoperativen Verlauf hat. [94, 95]

Die POPF Grad B bedarf eine Umstellung im klinischen Vorgehen. Es folgt eine reine oder teilweise parenterale Ernährung. Die peripankreatischen Drainagen bleiben an angelegter Stelle. 2016 wurde hier die Dauer der Drainagen mit 3 Wochen ergänzt. [94]

Es wird eine CT-Untersuchung durchgeführt, um die richtige Position der Drainagen zu überprüfen oder sie gegebenenfalls zu ändern. Bei einem Anstieg der Leukozyten, Fieber oder abdominellen Schmerzen wird Antibiotika gegeben. Die Entlassung des Patienten verzögert sich somit und kann auch in einer POPF Grad C entgleisen.

Die POPF Grad C geht mit einer bedeutenden Änderung des klinischen Umgangs mit dem Patienten einher. Sie verlangt eine parenterale Ernährung, Gabe von Antibiotika und Somatostatin-Analoga und eine Verlegung auf eine Intensivstation. [84, 90]

Mittels CT-Untersuchung lässt sich eine perkutane Drainage legen. Symptomatisch kann es bis zu einer Sepsis mit Organdysfunktion kommen, was eine Relaparotomie zur Folge haben kann. Dies wiederum korreliert mit einer erhöhten Rate an Komplikationen und Mortalität. [84]

Es lässt sich ebenso ein Zusammenhang zwischen der PPH und POPF in 14,8% bis 49,6% der Patienten darstellen, da die Pankreasenzyme die umliegenden Gefäße (besonders die A.gastroduodenalis) arrodiieren. Bei rechtzeitigem Erkennen ist dies für das prognostische Outcome der Patienten von großer Bedeutung. [1, 3, 4, 66, 96]

Andrianello et al. zeigt 2020 als neuste Erkenntnis die postoperative akute Pankreatitis (POAP) auf. Diese kann mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 67,9% nach Pankreatektomie eintreten. Die Besonderheit hierbei liegt bei der Zusammenschau von postoperativer akuter Pankreatitis sowie der postoperativen Pankreasfistel. Laut Andrianello et al. ist die POAP ein unabhängiger Indikator für eine POPF, da 37% der Patienten, welche unter einer POAP litten, zusätzlich eine POPF entwickelten. [87]

2.4.4 Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)

Die Postpancreatectomy Hemorrhage (PPH) ist eine der gefährlichsten Komplikationen nach Pankreasresektion. [4, 5] Die International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) hat 2007 die PPH anhand folgender Kriterien klassifiziert und in drei Grade eingeteilt. Das erste Kriterium bezieht sich auf den zeitlichen Eintritt der Blutung („time of onset“) und teilt diese in „early“ und „late“ ein. [4, 5, 97]

„Early“ bedeutet, dass die Blutung innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation auftritt. Die Ursache wird in einem Scheitern der angemessenen Homöostase während des Eingriffes oder einer perioperativen Koagulopathie vermutet.

Die „Late“ PPH entsteht zeitverzögert nach der Operation und tritt somit nach 24 Stunden auf. Es kann zu einer zeitlichen Verzögerung von Tagen, bis hin zu Wochen kommen.

Komplikationen, die zu einer Blutung führen können, sind beispielsweise intraabdominelle Abszesse, Erosionen der Pankreasgefäße, Pankreasfisteln, Ulzerationen an den Anastomosen oder in Verbindung mit arteriellen Pseudoaneurysmata.

Das zweite Kriterium für eine korrekte Einteilung der PPH ist die Lage der Blutung („location“). Diese wird nochmals in intraluminal und extraluminal aufgeteilt.

Eine intraluminale Blutung ist intraenterisch und kann als Ursprung die Magen- oder Darmanastomosen, die Pankreasoberfläche oder -anastomose, Stressulcus oder Pseudoaneurysmata haben.

Eine extraluminale Blutung geht mit einer Blutung direkt ins Abdomen einher und hat als Herkunft arterielle oder venöse Gefäße, ebenso wie diffuse Blutungen an den Resektionsflächen oder auch Pseudoaneurysmata.

Das dritte und wichtigste Kriterium ist der Schweregrad der Blutung („severity“), welche in leicht („mild“) und stark („severe“) untergliedert ist.

Eine leichte Blutung zeichnet sich durch einen geringen Blutverlust aus.

Dieser macht sich in Nasensonden, abdominellen Drainagen oder einem Hämoglobinabfall von bis zu drei Gramm pro Deziliter bemerkbar.

Der Patient verschlechtert sich klinisch nur gering und erfährt dadurch keine therapeutischen Konsequenzen.

Es können bis zu zwei- drei Erythrozytenkonzentrate (EK) innerhalb der ersten 24 Stunden oder ein bis drei EK nach 24 Stunden transfundiert werden.

Bei einer leichten Blutung ist die Maßnahme einer Reoperation oder interventionellen angiographische Embolisation nicht indiziert.

Eine schwere Blutung hingegen geht mit einem sehr viel größeren Blutverlust einher und zeigt sich in einem Hämoglobinabfall von über drei Gramm pro Deziliter.

Der klinische Status des Patienten verschlechtert sich drastisch, was sich anhand von Tachykardie, Hypotension, Oligurie oder einem hypovolämischen Schock bemerkbar machen kann. Es folgt eine Gabe von mehr als 3 Erythrozytenkonzentrat. Ein invasives Vorgehen wie interventionelle angiographische Embolisation oder eine Relaparotomie sind gefragt.

Durch die Kombination dieser Kriterien entsteht die Klassifikation der PPH in die drei Grade A – C.

Der Grad A bezieht sich auf eine frühe, intra- oder extraluminale, leichte Blutung. Die klinische Verfassung des Patienten ist noch gut und als diagnostische Maßnahme erfolgt ein Blutbild und möglicherweise ein Ultraschall oder eine Computertomographie, falls nötig. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich keine dadurch.

Der Grad B bezeichnet eine frühe, starke oder späte, milde Blutung, die in beiden Fällen intra- oder extraluminal sein kann.

Die klinische Verfassung des Patienten ist noch kompensiert, jedoch verschlechtert sich diese rapide und kann lebensbedrohlich werden. Als Warnsignal kann eine Sentinelblutung auftreten. Diese ist ein geringer Blutverlust, welcher sich beispielsweise in Magensonden oder abdominalen Drainagen erkennen lässt.

Sie tritt in 30-100% der Fälle vor einer massiven Blutung auf und dient somit als Vorbote, welcher zum Schutz des Patienten erkannt werden sollte. [5, 98, 99] Als diagnostische Maßnahmen erfolgen ein Blutbild, ein Ultraschall, eine Computertomographie und eine Angiographie. Eine Endoskopie als Diagnostik oder Therapie sollte nur bei Verdacht auf intraluminalen Blutungen durchgeführt werden. Diese lassen sich anhand von Meläna, Hematemesis oder Blutverlust über die Nasensonde erkennen.

Als therapeutische Konsequenz folgen Erythrozytenkonzentratgaben, Verlegung des Patienten auf eine Intensivstation oder Überwachungsstation und um die Blutung zu stoppen eine Angiographie und Embolisation, gegebenenfalls Relaparotomie bei einer frühen und starken Blutung. [5]

Der Grad C geht mit einer späten, intra- oder extraluminalen und starken Blutung einher. Der Patient ist in seiner klinischen Verfassung massiv eingeschränkt und sein Überleben ist gefährdet. Eine Angiographie sowie eine Computertomographie sind als diagnostische Maßnahmen unerlässlich.

Die Endoskopie sollte, wie bei der Grad B nur bei intraluminalen Verdacht angeordnet werden. Für eine richtige Therapie muss die Blutung lokalisiert und anhand von einer Embolisation oder Relaparotomie gestoppt werden. Der Patient muss zwingend auf eine Intensivstation verlegt werden.

[3, 5, 100, 101]

Grad	Zeitpunkt, Lokalisation, Schweregrad	Klinische Verfassung	Diagnostik	Therapie
A	Früh, intra-, oder extraluminal, leicht	Gute Verfassung	Blutbild, Ultraschall, CT	Keine
B	Früh, intra-, spät, intra-, oder oder extraluminal, extraluminal, stark leicht	Gute Verfassung, evtl. rapide Verschlechterung, lebensbedrohlich	Blutbild, Ultraschall, CT, Angiographie, evtl. Endoskopie	EK Transfusion, Intensivstation, therapeutische Endoskopie oder Embolisation, Relaparotomie
C	spät, intra-, oder extraluminal, stark	Massive Einschränkung, lebensgefährlich	Angiographie, CT, evtl. Endoskopie,	Lokalisation der Blutung, Embolisation oder Relaparotomie

Tabelle 7 Einteilung der PPH [3, 5]

Die Häufigkeit eine PPH zu entwickeln, liegt zwischen 5,7% und 7,9%. [1-4] Mit einer 30-Tages Mortalität von 16% bis 28% ist dies eine schwerwiegende Komplikation. [1-4, 98]

Die PPH Grad B tritt jedoch mit einer geringeren Häufigkeit von 1,7% bis 3,3% und die PPH Grad C mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von 3,5% bis 4,3%. [1-3]

Aufgrund der anhand der Definition bereits bekannten lebensbedrohlichen Situation der PPH Grad C ist dementsprechend ihre Mortalität zwischen 25% und 47,6%, die der PPH Grad B jedoch zwischen 0% und 4,1%. [1, 2, 102]

Ebenso lässt sich anhand von Wolk et al. feststellen, dass die PPH Grad B mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von 57,1% intraluminal und die PPH Grad C mit 68,3% extraluminal auftritt. [1] Diese Annahme lässt sich von Grützmann et al. bestätigen. [3]

Eine ebenso wichtige Folge der Komplikation ist die Reparotomie. Die Gesamt-Relaparotomie-Rate der Patienten mit einer PPH beträgt zwischen 45,7% und 68,8%. [1-3] Diese ist wiederum aufgeteilt in 18,7% bis 37,5% bei der PPH Grad B und 43,7% bis 73,7% bei der PPH Grad C. [2, 3] Dies bringt zur Folge, dass erneute Operationen mit erhöhten Risiken und wiederum mit erhöhten Komplikationsraten einhergehen. Somit besteht die Verbindung zwischen erhöhter Reoperationsrate und Mortalität, besonders bei der PPH Grad C.

Zusätzlich lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der POPF und der PPH feststellen. Bei 14,8% bis 49,6% der Patienten mit einer PPH ging eine POPF voraus. [1, 3, 4, 103] Im Review Article von Floortje van Oosten et al. litten wurde sogar bei 57% der PPH-Patienten eine vorausgehende POPF beschrieben. [100] Zhang et al. beschreiben die POPF sogar als wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung einer PPH. [104]

Diese Korrelation ist dahingehend wichtig, da sich bei Patienten mit einer bereits bekannten POPF eine PPH entwickeln kann und somit vorausschauend agiert werden soll. Ein noch viel wichtiger Hinweis auf eine bevorstehende PPH ist die Sentinel- Blutung.

Diese wird von Yekebas et al. als ein diskreter, aber offensichtlicher Blutverlust über eine Drainage, eine Nasensonde oder anhand von Hämatemesis oder Meläna definiert. Der Abfall des Hämoglobin-Werts ist bis zu 1,5 Gramm pro Deziliter (g/dl) und die Blutung hört spontan ohne Transfusionsnotwendigkeit auf. Zusätzlich tritt nach einem zwölf Stunden freien Intervall eine erneute Blutung auf, welche in einer PPH endet. [4] Sie gilt als Warnblutung und sollte daher besonders ernst genommen werden, da sie in 30% bis 100% vor einer PPH auftritt. [5, 99, 105]

Als eine Konsequenz der PPH lässt sich ein verlängerter Gesamtkrankenhausaufenthalt und Intensiv Care Unit (ICU) Aufenthalt feststellen.

Dusch et al. gibt an, dass der Gesamtkrankenhausaufenthalt ohne PPH im Durchschnitt 15 Tage und mit einer PPH Grad B 23 Tage beträgt. Der ICU-Aufenthalt ohne PPH von drei Tagen steigt mit einer PPH auf bis zu sieben Tagen.

Hierbei ist zusätzlich zu beachten, dass Patienten mit einer PPH Grad C einen erheblich höheren Intensivaufenthalt besitzen, jedoch einen kürzeren Gesamtaufenthalt, da 47,4% aller Patienten innerhalb der ersten 30 Tage verstorben sind. [2] Grützmann et al. und Wolk et al. beschreiben sogar einen ICU-Aufenthalt von 14 und bis zu 15,7 Tagen im Durchschnitt. [1, 3]

Wolk et al. stellt den Umgang mit der PPH mittels passenden Algorithmus und seinen Auswirkungen dar. Zunächst wird, als Primärdiagnostik immer eine CT-Angiographie durchgeführt wird. Dies hat zur Folge, dass die Durchführung einer CT-Angiographie von 33,8% auf 54,0% gestiegen ist und somit an Bedeutung zugenommen hat. Bei einer milden, frühen und intraluminalen Blutung wird vorerst abgewartet. Wohingegen bei einer milden, späten oder schweren, frühen intraluminalen Blutung eine Endoskopie durchgeführt wird. Eine schwere, frühe extraluminale Blutung hat eine Relaparotomie zur Folge. Dieses Prinzip hat zur Folge, dass die Zahl der Angiographien von 4,3% auf 24,6% gestiegen und die der Endoskopien von 30% auf 7% gefallen sind. Als positives Outcome konnte dadurch der Gesamtkrankenhausaufenthalt von durchschnittlich 34,8 auf 32,5 Tagen und der ICU Aufenthalt von 16,7 auf 13,6 Tagen gesenkt werden. Somit ist das Einführen eines passenden Algorithmus von großer prognostischer Bedeutung für den Patienten. [1]

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der aktuellen Forschung ist das Darstellen von präoperativen Risikofaktoren zur Entwicklung einer PPH. Izumo et al. zeigten, dass das männliche Geschlecht, ein hoher BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$), sowie ein niedriges Serum-Albumin als signifikante unabhängige Risikofaktoren gelten. [106-109] 2018 bestätigten Uggeri et al. die Faktoren des männlichen Geschlechtes, einer ASA ≥ 3 sowie arterielle Hypertonie. Aktives Rauchen wurde hingegen als protektiv festgestellt. [110] Wu et al. fügen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer PPH das Auftreten der Blutung zu einem späten postoperativen Zeitpunkt, das Auftreten einer Pankreasfistel sowie ein Absinken des Hämoglobinwertes hinzu. [111]

3 Material und Methoden

3.1.1 Datenerhebung

Vom 01.01.2000 bis 31.12.2017 wurden am Universitätsklinikum München am Standort Innenstadt und am Klinikum Großhadern bei 925 Patienten eine Pankreasresektion durchgeführt.

Am 04.01.2018 erfolgte mit der Projektnummer 17-844 die Zustimmung der Ethikkommission zur Durchführung der retrospektiven monozentrischen Studie am Klinikum der Universität München, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie.

Es wurden CT-, MRT-, CTA-, Angiographie- und OP Berichte nach Blutungsquellen analysiert und ausgewertet. Die Patientendaten wurden mit dem Computersystem SAP des Universitätsklinikum Großhadern und den Patientenakten gesammelt. 52 Patienten erlitten in dem oben genannten Zeitraum eine PPH und wurden in eine neue eigenständige Tabelle zusammengetragen.

Aufgrund der Einführung der Datensammlung beim Studien- Dokumentations- und Qualitätszentrum bei der Deutschen Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie ab 2014 erfolgte eine zeitliche Trennung der Patienten im Zeitraum zwischen 01.01.2000 bis 31.12.2013 und ab 01.01.2014 bis 31.12.2017.

Die deskriptive Auswertung der Patientendaten erfolgte mittels Microsoft Excel Version 16.54.

3.1.2 Untersuchte Merkmale

Die Patientendaten wurden in Stammdaten, Präoperative -, Intraoperative- und Postoperative Daten gegliedert.

Die patientenbezogenen Daten wurden unterteilt in:

- Patientenummer
- Geschlecht
- Geburtsjahr
- Alter zur OP
- Größe in cm
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- BMI

Die Präoperativen Daten wurden wie folgt gegliedert:

- Disseminiertes Tumorleiden
- Diabetes mellitus
- Zerebrovaskuläres Ereignis
- Koronare Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz (NYHA I-IV)
- Nierenersatzverfahren
- Schwere COPD
- pAVK mit Revaskularisation oder Amputation
- ASA Score (ASA 1-4)
- Child Score (Child A-C)
- Gewichtsverlust >10% des Gewichts innerhalb der letzten 6 Monate vor der Operation
- Stent DHC Anlage
- Zustand nach (Z.n.) akuter Pankreatitis
- Z.n. chronischer Pankreatitis
- Präoperative septische Cholangitis
- Ösophagusvarizen
- Aszites
- Präoperative Medikamente/ Therapie:
 - Bluthochdruckmedikation

-
- Radio-/ Chemotherapie innerhalb 3 Monate vor der Operation
 - Langzeit Kortikosteroid Medikation
 - Immunsuppressive Therapie
 - Antikoagulationstherapie
 - Abdominelle Voroperationen
 - Präoperative Laborwerte
 - Thrombozyten (G/l) Norm: 176-391
 - INR-Norm: 0,8-1,2
 - AST (U/l) Norm:
 - ALT (U/l) Norm: ≤ 34
 - Serum CRP Milligramm pro Deziliter (mg/dl) Norm: $\leq 0,5$
 - Leukozyten (G/l) Norm: 4,00-10,40
 - Hämoglobin (g/dl) Norm: 11,5-15,4
 - Serumkreatinin (mg/dl) Norm: 0,5-1,0
 - Bilirubin gesamt (mg/dl) Norm: $\leq 1,2$
 - Gamma-GT (U/l) Norm: ≤ 39
 - Alkalische Phosphatase (U/l) Norm: 35-105
 - Alpha- Amylase (U/l) Norm: ≤ 109
 - Lipase (U/l) Norm: 13-60
 - CEA (ng/ml) Norm: 3,8-5,5
 - CA 19-9 (U/ml) Norm: $\leq 37,0$
 - Sozialanamnese
 - Raucher: Angabe der Packyears
 - Alkoholabusus
 - Präoperative Diagnostik
 - Histologie
 - Abdomen-Sonographie
 - Präoperatives CT
 - Präoperatives MRT
 - EUS (endoskopische Ultraschalluntersuchung)
 - Post-EUS Komplikationen
 - Präoperative ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie)
 - Post ERCP Pankreatitis

-
- Präoperative Symptome
 - Schmerzen
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Diagnose
 - Verdachtsdiagnose: malignitätsverdächtige Raumvorderung, zystischer Pankreastumor, Choledochusdivertikel, chronische Pankreatitis, Pseudozyste
 - Lokalisation: Caput, Cauda, Corpus, Distaler Gallengang, Papilla Vateri,
 - Präoperatives Tumorstaging
 - Prätheapeutische Tumorkonferenzvorstellung
 - Prätherapeutische T-Kategorie
 - Prätherapeutische N-Kategorie
 - Lebermetastasen
 - Lungenmetastasen
 - Andere Metastasen
 - Präoperative Radio- / Chemotherapie
 - Strahlentherapie-Durchführung
 - Chemotherapie-Durchführung
 -

Die Intraoperativen Daten wurden unterteilt in:

- Operations-Datum
- Fallart: operativer maligner Primärfall, operativer benigner Primärfall
- Elektive Operation
- Operations-Technik: OP nach Kausch-Whipple, ppWhipple, Pankreaslinksresektion, totale Pankreatektomie, DEPKR, Pankreasschwanznachresektion
- Pankreasgang-Stent
- Absetzen der A.lienalis
- Versorgung des Restpankreas: Pankreato-Jejunostomie, Pankreasblindverschluss
- Duct-to-Mucosa Anastomose
- Milzerhalt erreicht

-
- Octreotidacetat-Gabe
 - Intraoperative Octreotidacetat-Gabe
 - Octreotidacetat-Gabe postoperativ weitergeführt
 - Octreotidacetat-Gabe postoperativ begonnen
 - Thromboseprophylaxe
 - Zugang: primär offen, laparoskopisch, sekundär offen (laparoskopisch begonnen, Konversion)
 - Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit, Minuten)
 - Nahtverstärkung der Pankreas-Anastomose bzw. des Pankreasstumpfes
 - Durchtrennen des Pankreasparenchyms: Skalpell, GIA
 - Ausmaß der Lymphknotendissektion: Standard S3-Leitlinie Pankreaskarzinom, Ausgedehnt
 - Pankreasgang Durchmesser (mm)
 - Konsistenz des Pankreasparenchyms: weich, hart
 - Milzverletzung
 - Lebermetastasenresektion
 - Datum Lebermetastasen-Resektion
 - Intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten (Anzahl)
 - Antibiose
 - Perioperative Antibiose
 - Antibiose postoperativ weitergeführt

 - Diagnose: duktales Pankreas-Adenokarzinom, Pankreaspseudozyste, Adenokarzinom der Ampulla Vateri, chronische Pankreatitis, neuroendokriner Tumor, Gallengangskarzinom, Serös zystische Neoplasie, Muzinös zystische Neoplasie, distales Choledochusdivertikel, Pankreaspseudozyste, Gallenblasenkarzinom

Die Postoperativen Daten wurden untergliedert in:

- Postoperatives Tumorstaging
 - T-Stadium: TX-T4
 - N-Stadium: NX-N1
 - Anzahl histologisch untersuchter Lymphknoten
 - Anzahl neoplastische infiltrierter Lymphknoten

-
- Grading: G1-G4
 - Invasion der Lymphbahnen: L0, L1
 - Invasion der Blutgefäße: V0-V2
 - Perineurale Invasion: Pn0, Pn1
 - R-Status: R0-R2
 - zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) untersucht
 - UICC-Stadium: 0-IV

 - Postoperative Radio-/Chemotherapie
 - Strahlentherapie Durchführung
 - Chemotherapie Durchführung

 - Postoperative Komplikationen
 - Postoperative Pankreasfistel (POPF) vorhanden
 - POPF Grad A-C
 - Bilirubin in Drainage (U/l)
 - Amylase in Drainage (U/l)
 - Lipase in Drainage (U/l)
 - PPH: Grad A-C
 - Early (1)/ Late (2) PPH
 - Tag der PPH

 - Postoperative Laborwerte
 - Leukozyten G/l Norm: 4,00-10,40
 - Thrombozyten G/l Norm: 176-391
 - Hämoglobin g/dl Norm: 11,5-15,4
 - INR-Norm: 0,8-1,2
 - CRP (mg/dl) Norm: ≤ 0,5
 - Serumalbumin (g/dl) Norm: 3,5-5,2
 - Serumkreatinin (mg/dl) Norm: 0,5-1,0
 - Gamma-GT (U/l) Norm: ≤39
 - AP (U/l) Norm: 35-105
 - AST (U/l) Norm: ≤ 34
 - ALT (U/l) Norm: ≤ 34
 - Alpha-Amylase (U/l) Norm: ≤109
 - Lipase (U/l) Norm: 13-60

-
- Postoperative Diagnostik
 - Postoperative CTA
 - Postoperative Angiographie
 - Blutungs-Operation
 - Warnblutung
 - Art der Sentinelblutung
 - Stationstage Postoperativ bei Blutungsfeststellung
 - Normalstation
 - Überwachungsstation
 - Intensivstation
 - Präoperative Liegedauer
 - Postoperative Liegedauer
 - Transfusionsbedarf Postoperativ
 - Erythrozytenkonzentrate (EK)
 - Thrombozytenkonzentrate (TK)
 - Fresh Frozen Plasma (FFP)
 - Prothrombinkonzentrat (PPSB)
 - Komplikationen / Erkrankungen Postoperativ
 - Intraabdomineller Abszess
 - Adhäsionsileus mit Re-Operation
 - Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose
 - Insuffizienz der Gastroenterostomie
 - Platzbauch
 - andere chirurgische Komplikation
 - andere nicht-chirurgische Komplikation
 - Diabetes mellitus
 - Pankreas-Enzym-Substitution
 - Beatmung >48 Std.
 - akutes Nierenversagen
 - Lungenarterienembolie
 - Pneumonie
 - Apoplex
 - Myokardinfarkt
 - Wundinfektion

-
- Wunderöffnung aufgrund einer Wundinfektion
 - Clavien-Dindo Klassifikation: Grad 1-5
 - Erfassung der 30 Tage Morbidität: Nein, Ambulante / stationäre Untersuchung des Patienten, Telefonisch
 - Rehospitalisierung
 - Tage nach der Entlassung
 - Grund der Rehospitalisierung
 - Entlassung / Tod
 - Aufenthalt beendet mit: Entlassung nach Hause, Entlassung Reha, Verstorben
 - Tod (postoperativer Tag)
 - Todesursache
 - Todestag

4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Operation am Pankreas ist ein sehr komplexer Eingriff, welcher sowohl bei der Resektions- als auch Rekonstruktionsphase eine Herausforderung darstellt. Außerdem spielt der postoperative Verlauf eine sehr wichtige Rolle in Bezug auf Morbidität und Mortalität.

Im Zeitraum von 2000 bis 2017 wurden in dieser Arbeit 52 Patientinnen und Patienten mit einer PPH retrospektiv, monozentrisch am Universitätsklinikum München ausgewertet.

Es folgt eine genaue Analyse des postoperativen Umgangs mit den Patienten. Hierbei stehen bildgebende Diagnostik sowie Intervention im Vordergrund. Untersucht werden CT-Angiografien vs. Angiografien sowie eine Re-Laparotomie in Bezug auf das Erkennen einer PPH sowie das resultierende Patientenoutcome.

Besonders eingegangen wird auf Warnsignale der PPH sowie der Zusammenhang zwischen der PPH und der POPF sowie DGE und ihrer Auswirkungen auf die Mortalität.

Die Zentrumsbildung in der Pankreaschirurgie ist für eine optimale Patientenversorgung essenziell. Ein besseres Patientenoutcome sowie niedrigere Mortalitätsraten gehen damit einher. Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit ist es dies am Universitätsklinikum München zu veranschaulichen.

Das zusammenfassende Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, (1) Risikofaktoren für die Entstehung einer PPH zu erörtern, (2) mögliche postoperative Warnsignale zu untersuchen sowie (3) den operativen vs. Interventionellen Umgang mit der PPH zu analysieren.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Auswertung

5.1.1 Patientenbezogene Merkmale

Es konnten 52 Patienten identifiziert werden, bei denen eine PPH aufgetreten ist, von denen 55,76% (29/52) männlich und 44,23% (23/52) weiblich sind. Der Median des Alters der Patienten zum Operationszeitpunkt beträgt 65 Jahre mit einer Spannweite von 57 Jahren, da die jüngste Patientin 29 Jahre alt und der älteste Patient 86 Jahre alt war.

Wie in Diagramm 1 dargestellt, gibt es jeweils einen Patienten in den Gruppen 20-29 und 30-39 Jahre, drei Patienten zwischen 40-49 Jahren, zehn Patienten zwischen 50-59 Jahren. Das Maximum von 18 Patienten befindet sich in der Gruppe von 60-69 Jahren, elf Patienten zwischen 70-79 Jahren und acht Patienten in der Gruppe zwischen 80-89 Jahren.

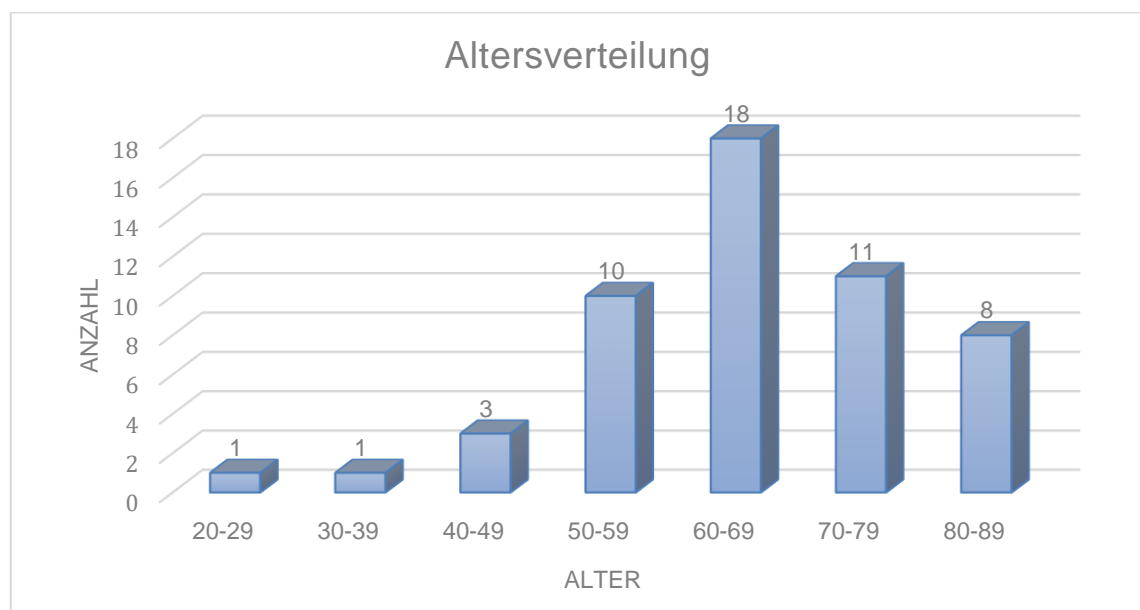


Diagramm 1 Altersverteilung der Patienten zum OP-Zeitpunkt

Das Diagramm 2 bildet ebenso die Altersverteilung zum Operationszeitpunkt ab, jedoch differenziert dies zwischen männlich und weiblich und liefert nochmals einen genaueren Überblick.

Es fällt auf, dass in der Hauptgruppe der 60–69 Jährigen die Geschlechter gleich verteilt sind. In den Gruppen der 20-29 Jährigen, sowie in der Gruppe der 70-79 Jährigen überwiegen die weiblichen Patientinnen. In den verbliebenen Altersgruppen dominieren die männlichen Patienten.

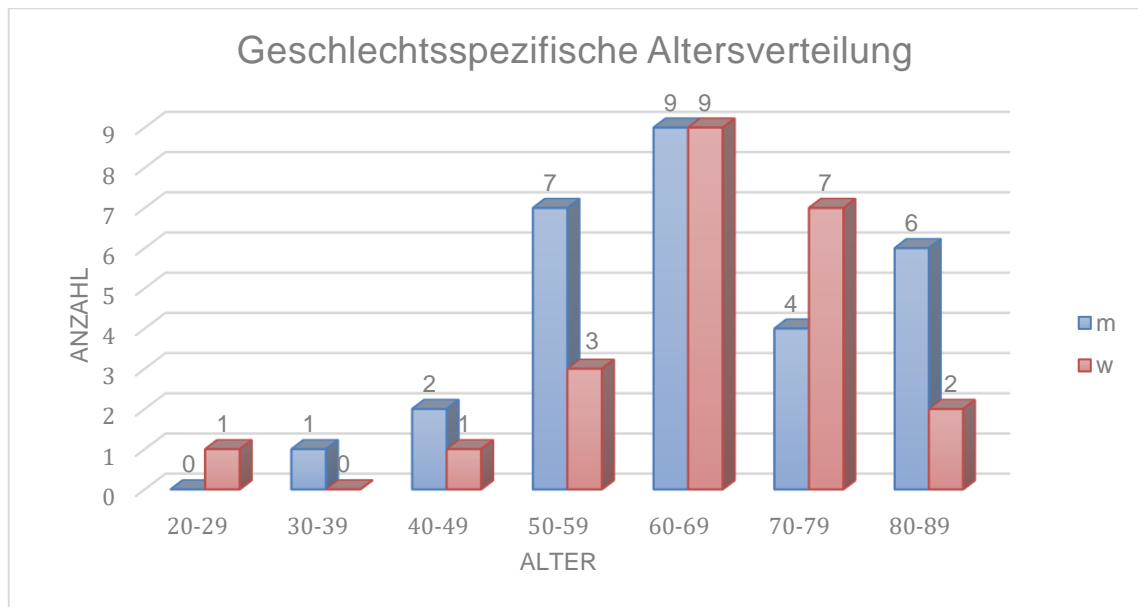


Diagramm 2 Geschlechterspezifische Altersverteilung zum OP-Zeitpunkt

Von 35 Patienten liegen die Daten zu Größe und Gewicht vor. Der Durchschnitts-BMI beträgt 24, da die Durchschnitts-Größe 172cm und das Durchschnitts-Gewicht 71kg betragen.

5.1.2 Präoperative Daten

5.1.2.1 Vorerkrankungen

Die Vorerkrankungen bei 34 von 52 Patienten teilen sich, wie in Diagramm 3 dargestellt, wie folgt auf:

Jeweils ein Patient (2,94%) hatte einen Zustand nach akuter Pankreatitis, sowie Aszites, Ösophagusvarizen und eine schwere COPD. Bei jeweils zwei Patienten (5,88%) wurde eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit Revaskularisation oder eine Amputation, sowie eine Herzinsuffizienz diagnostiziert.

Eine bestehende chronische Pankreatitis, sowie ein Diabetes mellitus wurde bei jeweils vier Patienten (11,76%) dokumentiert. Eine koronare Herzkrankheit (KHK) hatten sieben Patienten (20,59%). Der größte Anteil der Vorerkrankungen liegt bei der arteriellen Hypertonie mit 22 Patienten (64,71%).

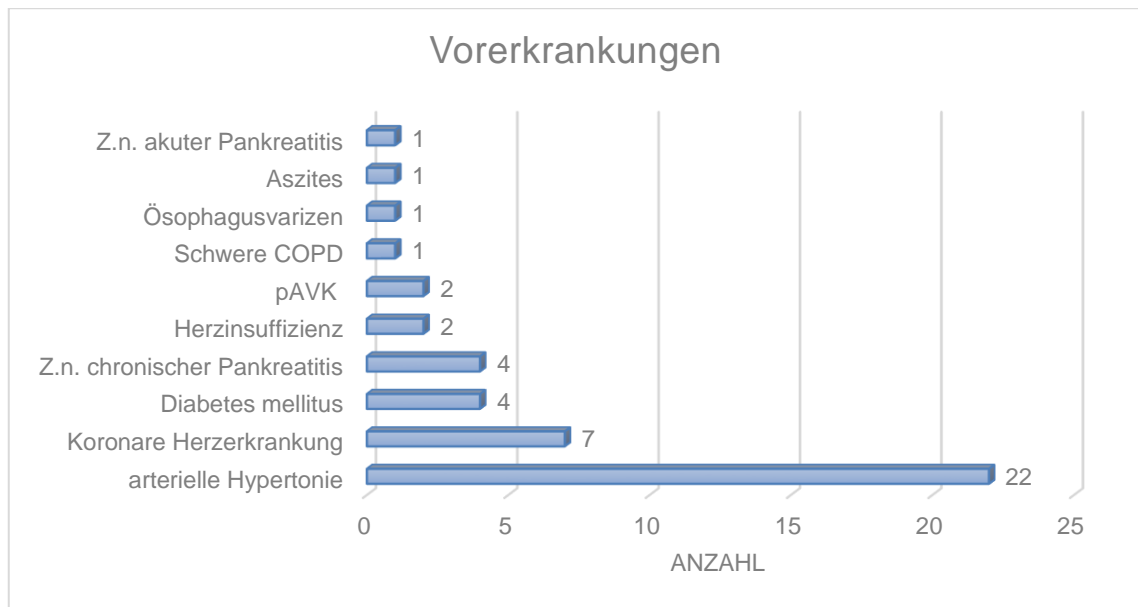


Diagramm 3 Patientenverteilung nach ihrer Vorerkrankungen

Das Diagramm 4 beschreibt die Verteilung bezüglich der ASA-Klassifikation von 34 der 52 Patienten. Von den restlichen 18 Patienten fehlen die zugehörigen Daten.

Elf dieser Patienten (32%) fallen somit unter die Gruppe der ASA 2, weitere 23 und somit 68% sind der ASA 3 zugehörig.

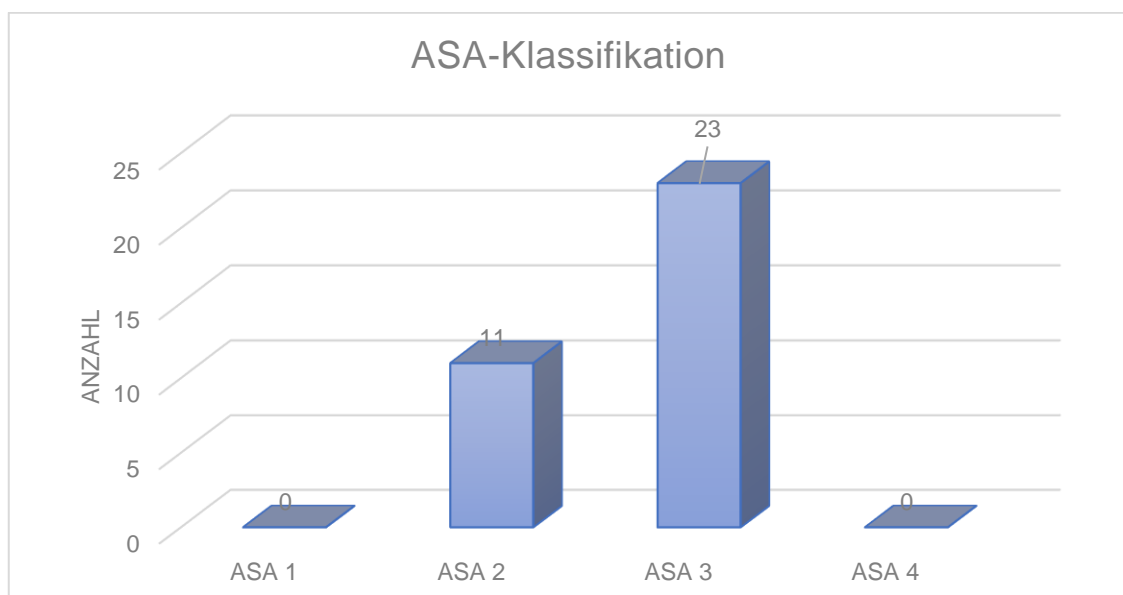


Diagramm 4 Patientenverteilung nach der ASA-Klassifikation

Die Auswertung des Child-Scores beinhaltet die Information von 34 Patienten. Ebenso fehlen bei 18 Patienten die entsprechenden Daten für die zuvor genannte Einteilung.

Ein Patient (2,94%) wurde der Child B klassifiziert, wohingegen 33 Patienten (97,06%) keine Leberzirrhose erlitten.

5.1.2.2 Präoperative Medikamente

Kein Patient hatte eine präoperative Radio-/ Chemotherapie oder Langzeit-Kortisontherapie oder eine immunsuppressive Therapie.

Bezüglich der präoperativen Medikation sind 34 von 52 Patientendaten wie folgt auswertbar:

Eine Antikoagulationstherapie erhielten 8,82% (3/34) der Patienten. 25,53% (8/34) wurde präoperativ ein Stent DHC eingesetzt. 29,41% der Patienten (10/34) wurden vor ihrer Pankreasoperation bereits am Abdomen operiert.

5.1.2.3 Laborwerte

Der Hämoglobinwert ließ sich in 48 von 52 Fällen eruieren, wohingegen die Information bei Vieren fehlt.

Der Normbereich des Hämoglobins liegt zwischen 11,5 g/dl und 15,4 g/dl. Präoperativ befanden sich 89,8% (44/48) der Patienten im Normbereich. 8,16% (4/44) der Patienten hatten einen Hämoglobinwert unter 11,5 g/dl und lagen somit unter dem Normbereich. Ein Patient (2,04%) besaß einen Hämoglobinwert über 15,4 g/dl und lag damit über dem Normbereich.

Der durchschnittliche Hämoglobinwert von allen 48 Patienten betrug 12,73 g/dl.

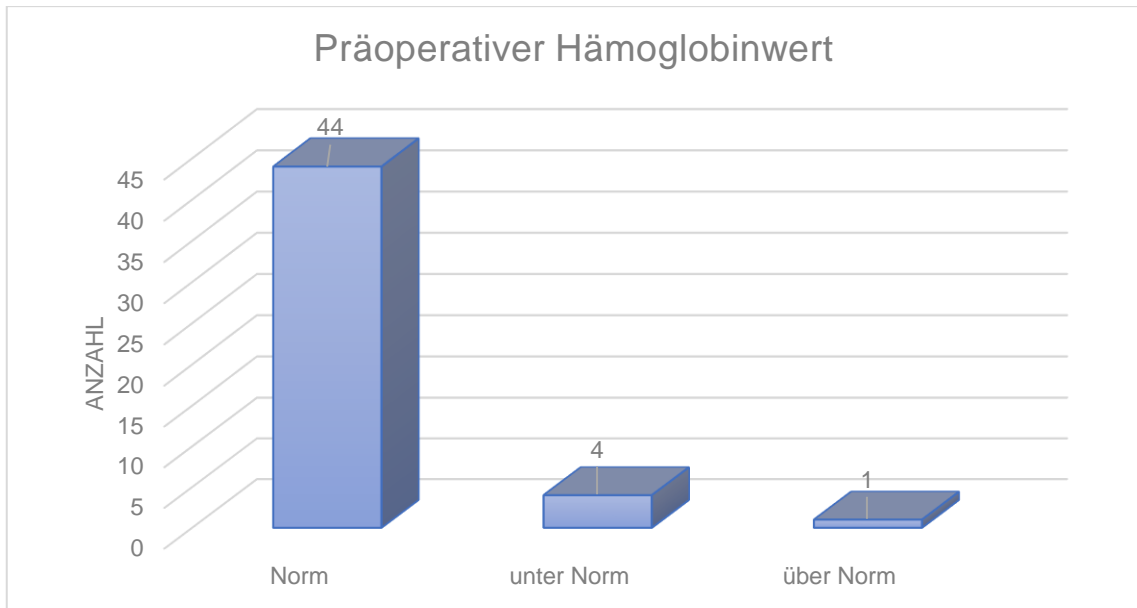


Diagramm 5 Präoperativer Hämoglobinwert

5.1.2.4 Präoperative Diagnostik

Für die präoperative Diagnostik stehen Daten von 34 der 52 Patienten zur Verfügung. Eine präoperative Histologie wurde bei Neun dieser 34 (26,47%) Patienten durchgeführt. 29,41% (10/34) erhielten eine Abdomen-Sonographie, 20,59% (7/34) bekamen ein MRT vor der Operation. Am häufigsten wurde mit 82,35% (28/34) präoperativ eine CT durchgeführt.

Bei zehn von 34 Patienten wurde eine Endosonographie (EUS) durchgeführt und ebenso bei 29,41% (10/34) eine ERCP. In beiden Gruppen gab es keine Post-EUS / ERCP Komplikationen.

5.1.2.5 Präoperative Symptome

Von 52 Patientendaten sind 31 bezüglich der präoperativen Symptome informationstragend.

Wie in Diagramm 6 dargestellt, gaben drei dieser 31 Patienten (9,68%) Erbrechen als präoperative Symptomatik an. Dahingegen empfanden doppelt so viele (6/31) Übelkeit. Einen Gewichtsverlust von 10% vom Ausgangsgewicht innerhalb der letzten sechs Monate gaben 11,76% (4/31) an. Am häufigsten wurden mit 48,39% bei 15 von 31 Patienten Schmerzen angegeben.

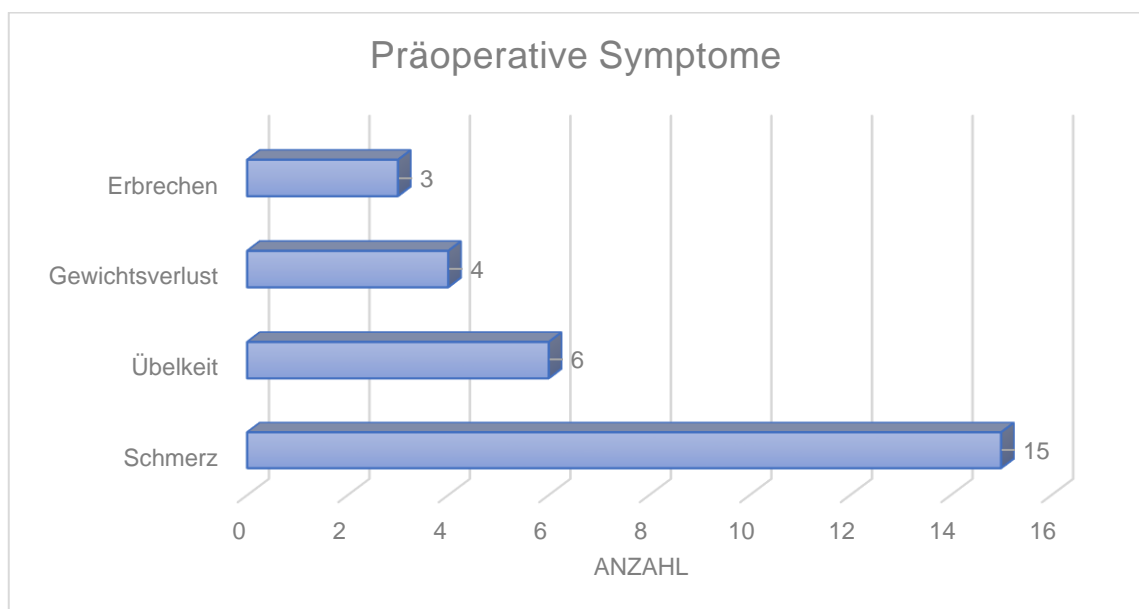


Diagramm 6 Verteilung der präoperativen Symptome

5.1.2.6 Verdachtsdiagnose

Wie in Diagramm 7 abgebildet, gibt es insgesamt fünf verschiedene Verdachtsdiagnose-Gruppen. Mit der geringsten Ausprägung sind jeweils die Pseudozyste und das Choledochusdivertikel mit jeweils zwei Prozent (1/52). Jeweils drei von 52 Patienten (6%) erlitten eine chronische Pankreatitis sowie einen zystistischen Pankreastumor. Mit 84% (44/52) erlitten die meisten Patienten eine malignitätsverdächtige Raumforderung.

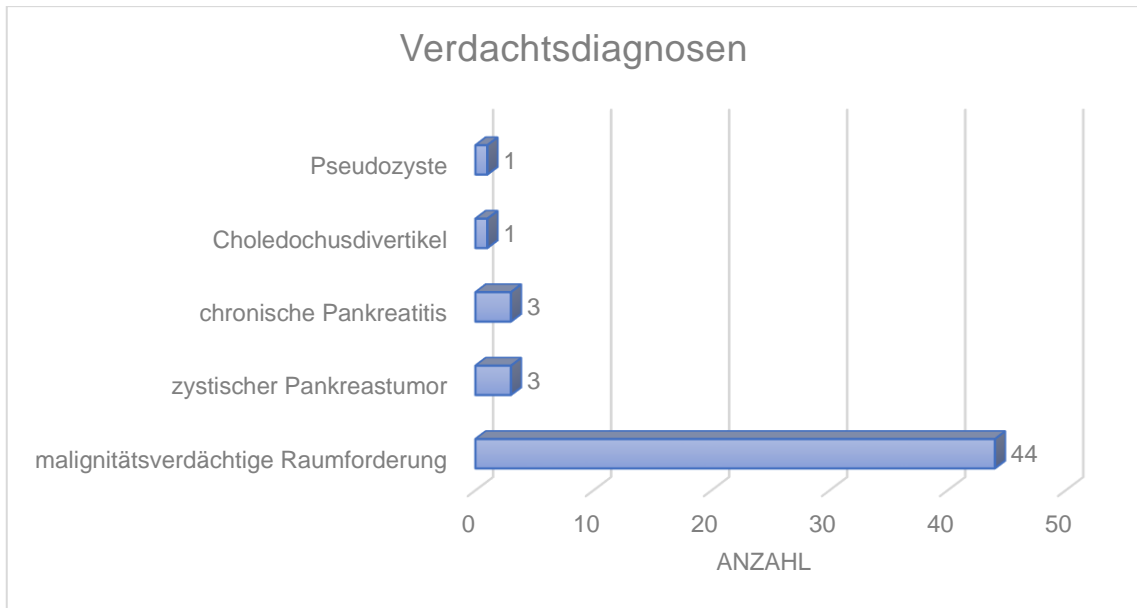


Diagramm 7 Verteilung der Verdachtsdiagnosen

Wie in Diagramm 8 ersichtlich, wird die Lokalisation der Erkrankung auch in fünf Gruppen unterteilt. Mit 2% (1/52) hat das Duodenum die geringste Ausprägung. Zwei von 52 Patienten (4%) haben eine Erkrankung im gesamten Pankreas. Bei vier Patienten (8%) ist der distale Gallengang betroffen. 9,6% (5/52) der Patienten haben eine erkrankte Papilla Vateri. Das Pankreascorpus ist in 11 % der Fälle, die Pankreascauda in 13 % befallen. Der größte Anteil der Lokalisation macht mit 52 % (27/52) der Pankreaskopf aus.

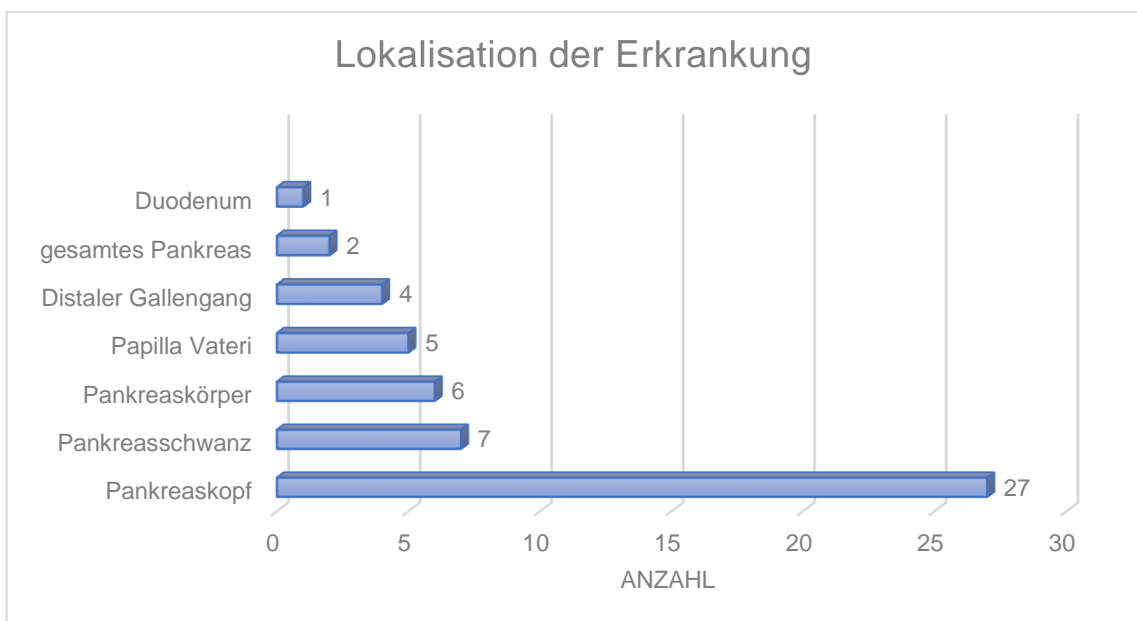


Diagramm 8 Verteilung der Lokalisation der Erkrankung

5.1.2.7 Präoperatives Tumorstaging

Von 52 wurden 34 Patienten vollständig für das präoperative Tumorstaging dokumentiert.

22 dieser 34 Patienten (64,71%) wurden präoperativ in der Tumorkonferenz vorgestellt. Bei keinem Patienten war ein T oder N Stadium vorher bekannt. Ebenfalls hatte kein Patient Lebermetastasen.

5.1.2.8 Neoadjuvante Radio-/ Chemotherapie

Informationen zur neoadjuvanten Radio- bzw. Chemotherapie stehen in 34 von 52 Fällen zur Verfügung.

Von diesen 34 Patienten hatte präoperativ keiner eine Strahlentherapie erhalten. Ebenso wurde bei keinem Patienten eine Chemotherapie vor der Operation durchgeführt.

5.1.3 Intraoperative Daten

5.1.3.1 Operationen von 2000-2017

Wie bereits im Kapitel 2.4.4. Datenerhebung erwähnt, gibt es eine zeitliche Trennung der Patienten vor und nach 2014. 2014 erfolgte die (Daten-) Einführung in das Studien- Dokumentations- und Qualitätszentrum (Studoq) bei der Deutschen Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie.

Zwischen den Jahren 2000-2017 erlitten 52 Patienten eine PPH. Die Verteilung der postoperativen Blutung liegt zwischen einem Jahresminimum von null Patienten im Jahr 2004 sowie 2011 und einem Maximum von 14 im Jahr 2017. Daraus ergibt sich in der Zeitspanne von 18 Jahren ein Durchschnittswert von 2,88 Fällen im Jahr.

5.1.3.2 Operationsverfahren

Wie in Diagramm 9 zu erkennen ist, gab es sechs verschiedene Operationstechniken, bei denen postoperativ eine Blutung aufgetreten ist. Es gab einen Patienten mit einer Pankreasschwanznachresektion, zwei Patienten mit DEPKR (Duodenum erhaltende Pankreaskopf Resektion) und drei Patienten mit einer totalen Pankreatektomie. 21% (11/52) Patienten bekamen eine Pankreaslinksresektion, 31% (16/52) unterzogen sich einer Whipple-OP und die Mehrheit mit 36% (19/52) erhielt eine ppWhipple (pylorus preserving Whipple).

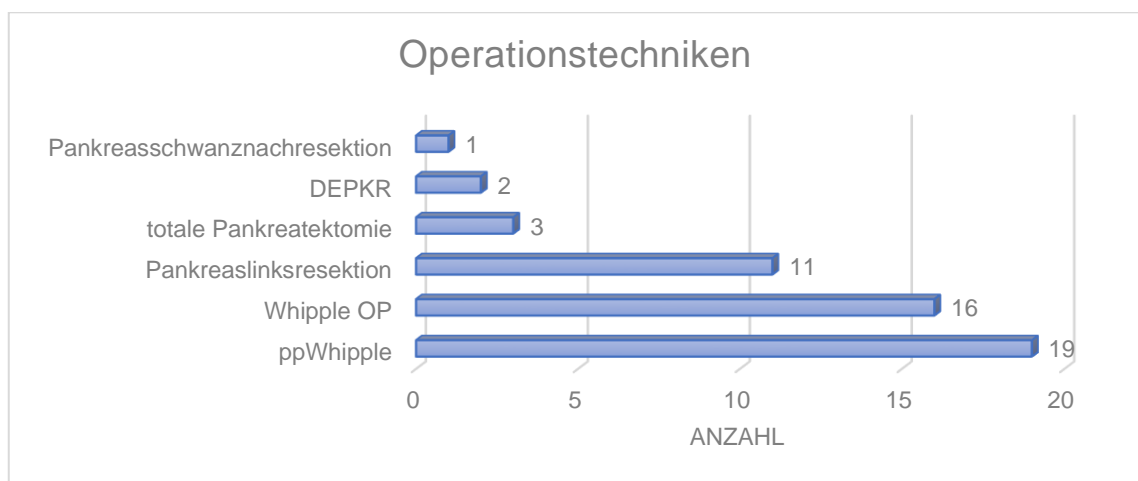


Diagramm 9 Verteilung der OP-Techniken

Informationen zur Octreotidacetat Gabe lassen sich bei 34 der 52 Patienten finden. Dieses Medikament wurde intraoperativ bei sechs dieser 34 Patienten angewandt. Eine postoperative Weiterführung von Octreotidacetat fand in 11,76% (4/34) der Fälle statt. Es wurde jedoch in 20,59% der Fälle erst postoperativ mit der Gabe des Medikamentes begonnen.

5.1.3.3 Operations-Zugänge

Im Diagramm 10 ist die Verteilung der Patienten auf die OP-Zugangs Methoden dargestellt. Informationen diesbezüglich lassen sich bei 35 der 52 Patienten finden und in diesem Kapitel auswerten.

Ein Patient wurde sekundär offen operiert. Das bedeutet, dass er primär laparoskopisch operiert wurde und später eine Konversion zur offenen Operation stattfand. Zwei Patienten wurden rein laparoskopisch operiert. Die meisten Patienten mit 91% (32/35) wurden primär offen operiert.

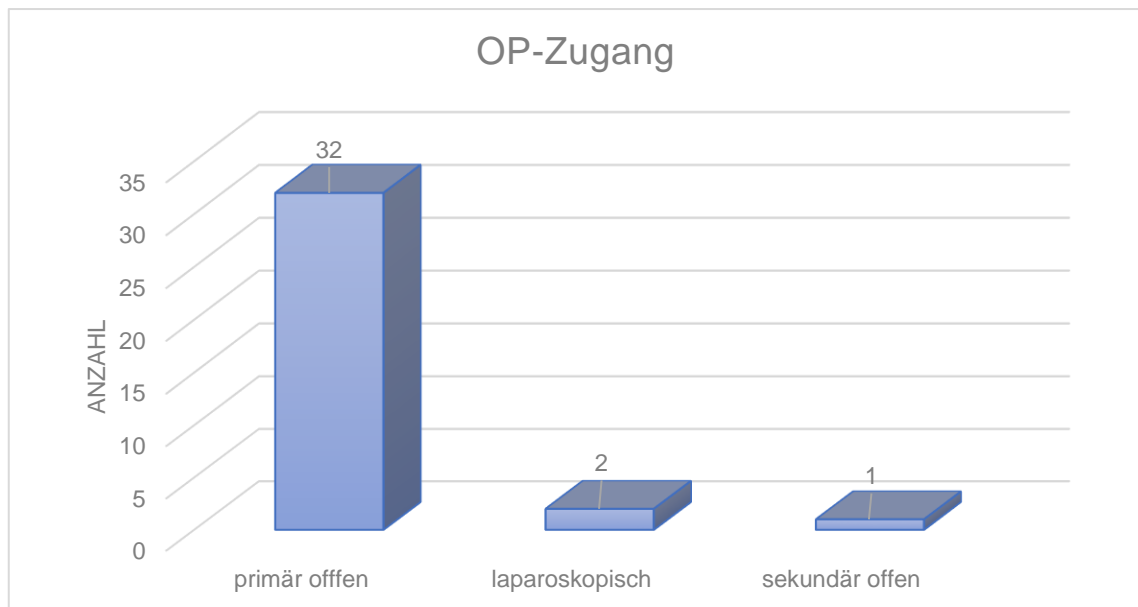


Diagramm 10 Verteilung der OP-Zugänge

Im Folgenden sind die Patientendaten von 34 der 52 Patienten ausreichend auswertbar.

Die durchschnittliche Dauer der Operation betrug bei diesen 34 von 52 Patienten 313,79 Minuten als Mittelwert mit einer Standardabweichung (SD) von 145,47 Minuten.

5.1.3.4 Lymphknotendisektion

Bezüglich des Ausmaßes der Lymphknotendisektion sind 30 der 52 Patientendaten ausreichend dokumentiert und hier beschrieben.

Bei zwei dieser Patienten fand keine Dissektion statt. In vier Fällen wurde diese sogar ausgedehnt und die Mehrheit von 26 erhielt eine Standard Lymphknotendisektion nach S3-Leitlinie.

5.1.3.5 Eigenschaften des Pankreas

Informationen zum Pankreasgang, einer Milzverletzung sowie intraoperativen Lebermetastasen sind bei 34 von 52 Patienten dokumentiert.

Der Durchmesser des Pankreasgangs wurde intraoperativ bei 23 dieser 34 Patienten als normal (<3mm) bestimmt. Fünf Patienten hatten einen erweiterten (>3mm) Durchmesser. Bei 5 Patienten wurde dieser nicht bestimmt.

Zusätzlich wurde intraoperativ die Konsistenz des Pankreas beschrieben. 22 von 34 Patienten haben ein weiches Pankreas. Bei Sechs von 34 wurde das Pankreas als hart beschrieben und ebenfalls bei Sechs wurde keine Konsistenz benannt.

Bei keinem dieser 34 Patienten wurde intraoperativ die Milz verletzt. Ebenso besaß bei der Operation niemand Lebermetastasen.

5.1.3.6 Intraoperativer Transfusionsbedarf

Bei 43 der 52 Patienten ist der intraoperative Transfusionsbedarf bekannt. 14 dieser 43 Patienten (32,56%) wurden intraoperativ Erythrozytenkonzentrate (EK) verabreicht. Der Mittelwert der EK's pro Patient beträgt hier 0,76 mit einer Standardabweichung (SD) von 1,54.

5.1.3.7 Antibiotika-Gabe

Informationen zur intraoperativen Antibiotika Gabe sind bei 36 von 52 Patienten, sowie postoperativ bei 35 von 52 Patienten dokumentiert.

Alle 36 Patienten erhielten während der Operation eine Antibiose. Postoperativ hingegen wurde diese in 34,29% (12/35) der Fälle weitergeführt.

5.1.3.8 Diagnosen

Wie in Diagramm 11 dargestellt, gab es zehn verschiedene Diagnosen. Unter dem Gallenblasen-Karzinom, dem neuroendokrinen Tumor, der serösen zystischen Neoplasie, der muzinösen zystischen Neoplasie und dem distalen Choledochusdivertikel litt jeweils ein Patient. Zwei Patienten waren vom Gallengangs-Karzinom betroffen. Drei Patienten litten unter einer chronischen Pankreatitis. Vier Patienten erkrankten an einer Pankreaspseudozyste. Sechs Patienten erkrankten an einem Ampullenkarzinom. Die Mehrheit von 32 Patienten (61%) litt an einem duktalem Pankreas-Adenokarzinom.

Sechs Patienten erkrankten an einem Ampullenkarzinom. Die Mehrheit von 32 Patienten (61%) litt an einem duktalem Pankreas-Adenokarzinom.

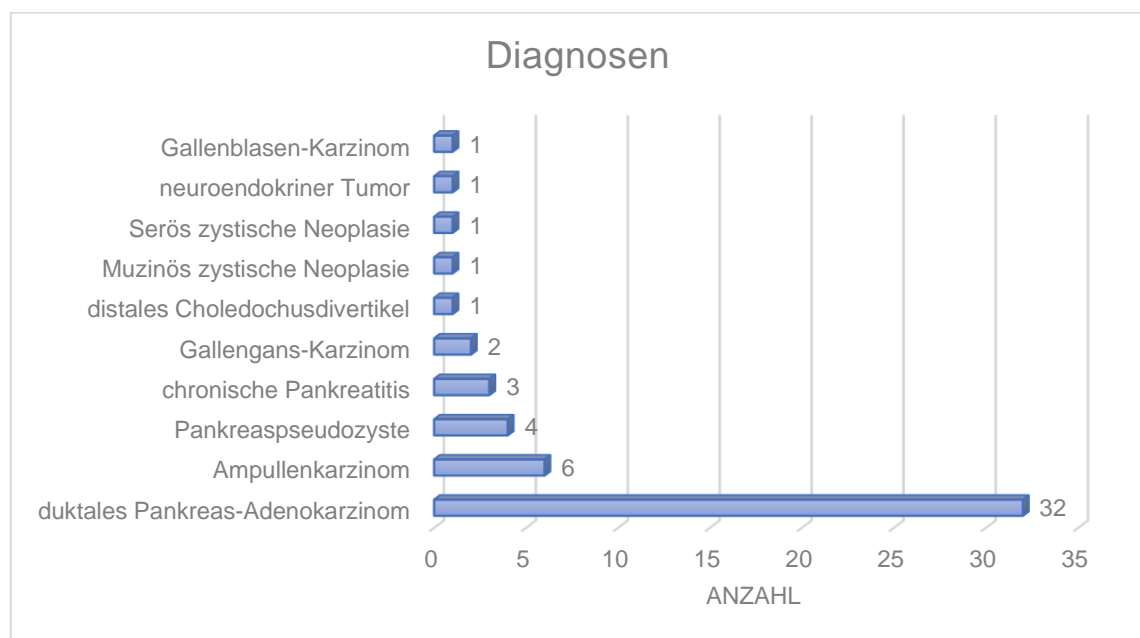


Diagramm 11 Verteilung der Diagnosen

5.1.4 Postoperative Daten

5.1.4.1 TNM-Stadium

Wie in Diagramm 12 ersichtlich, erfolgte die TNM-Klassifikation wie folgt: Bei elf Patienten war ein T0 Stadium, somit kein Primärtumor nachweisbar. Zwei Patienten betraf das T1 Stadium und diese besaßen somit einen auf das Pankreas begrenzten Tumor, welcher zwei cm oder kleiner war. In neun Fällen trat ein T2 Tumor mit mehr als zwei cm Ausdehnung auf. Die Mehrheit von 30 Patienten litt unter einem T3 Tumor.

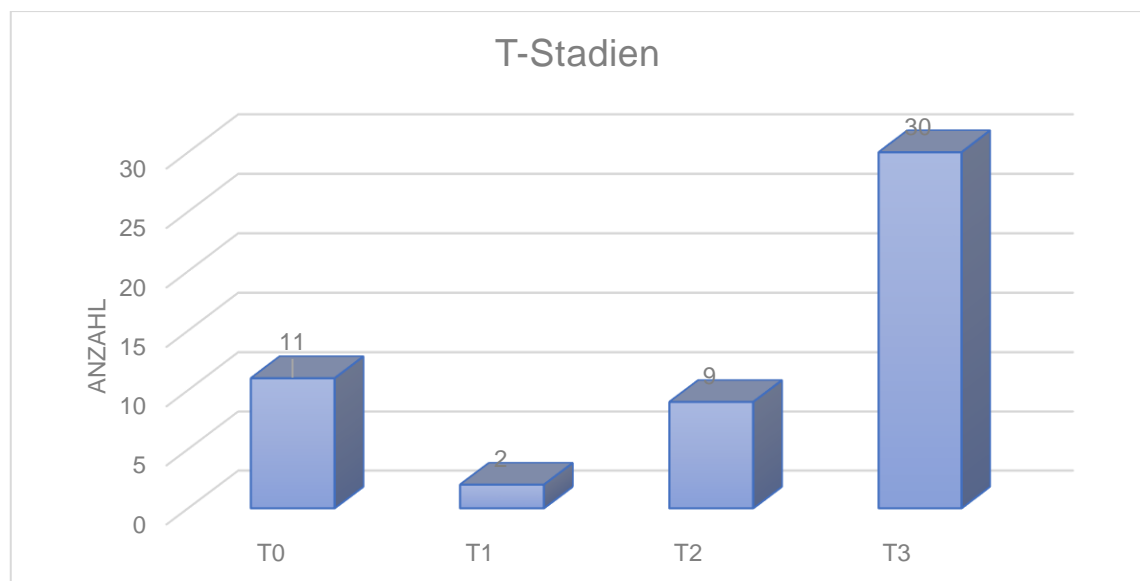


Diagramm 12 T-Stadien

Bei 28 Patienten waren die regionalen Lymphknoten nicht von Tumorgewebe befallen und erhielten das N0 Stadium. In 24 Fällen waren ein bis drei regionale Lymphknoten betroffen und erhielten das N1 Stadium.

29 der 52 Patientendaten liefern Informationen zu den L-, V- und Pn-Stadien. Bei 24 dieser Patienten bestand keine Lymphgefäßinvasion und somit ein L0 Stadium. Dahingegen waren bei fünf Patienten die Lymphgefäße positiv befallen und befanden sich im L1 Stadium.

Ebenso besteht in 24 Fällen keine Veneninvasion, woraus sich das Stadium V0 ableiten lässt. Bei fünf Patienten hingegen waren die Venen bereits infiltriert und erhielten das V1 Stadium.

In 18 Fällen war die Perineuralscheide noch nicht befallen und hatten somit ein Pn0 Stadium. Elf Patienten waren jedoch von einer perineuralen Infiltration betroffen und litten unter dem Pn1 Stadium.

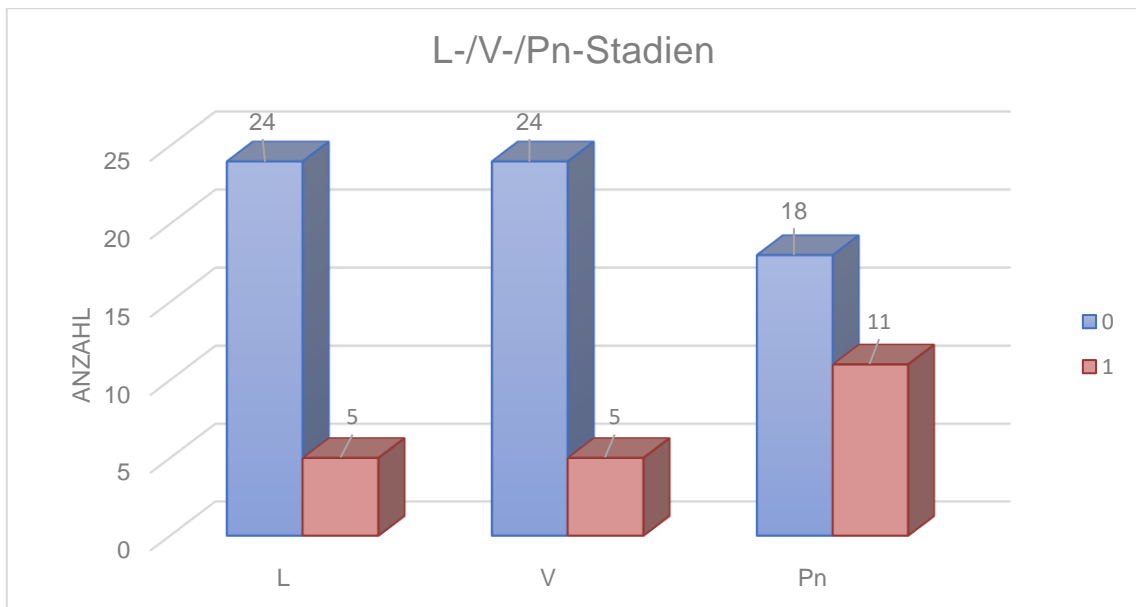


Diagramm 13 L-/ V-/ Pn- Stadien

Bei 41 von 52 Patienten ist das Tumorgading, sowie bei 49 der 52 Patienten der Residualtumor, bekannt. In drei dieser Fälle stellte der Tumor mit einem G1 Stadium eine gute Differenzierung mit hoher Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe dar. Bei weiteren 13 Patienten fand sich ein Tumorstadium G2 mit mäßiger Differenzierung des Tumorgewebes. Der Großteil der Patienten (25/41) wies ein G3 Stadium mit schlechter Differenzierung des Gewebes auf.

In 43 dieser Fälle konnte der Tumor vollständig entfernt werden und ein R0 Stadium erreicht werden. Wohingegen bei fünf Patienten ein R1 Stadium mit mikroskopisch erkennbarer Residualtumor übrigblieb.

5.1.4.2 Adjuvante Radio-/ Chemotherapie

Angaben zur postoperativen Radio- bzw. Chemotherapie sind bei 34 von 52 Patienten vorhanden.

Von diesen 34 Patienten erhielt keiner eine postoperative Radiotherapie. Jedoch in 41,18% der Fälle (14/34) mussten sich die Patienten einer postoperativen Chemotherapie unterziehen.

5.1.4.3 Postoperative Laborwerte

Mit 93,62% (44/47) besaß die Mehrheit der Patienten einen Hämoglobinwert von unter 11,5 g/dl und lag somit unter dem Normbereich.

Bei 6,37% der Patienten (3/47) lag der Hb-Wert allerdings im Normbereich zwischen 11,5 g/dl und 15,4 g/dl. Kein Patient hatte Hb-Werte über dem Normbereich.

Der durchschnittliche postoperative Hämoglobinwert befand sich bei 8,59 g/dl (mit einer SD 1,9 g/dl). Der Hämoglobinwert sank mindestens um 0,1 g/dl bis maximal um 9,4 g/dl im Vergleich zum präoperativen Wert.

5.1.4.4 Spezifische postoperative Komplikationen

Die Komplikation der postoperativen Pankreasfistel konnte bei 35 der 52 Patienten ermittelt werden.

Wie in Diagramm 14 dargestellt erlitten insgesamt 19 dieser 35 (54,28%) Patienten eine postoperative Pankreasfistel (POPF). Davon litt ein Patient unter einem biochemischen Leck (ehemaliger Grad A), acht Patienten unter einer Grad B und weitere zehn Patienten unter einer Grad C POPF.

Bei 16 Patienten ließ sich in den Patientenakten keine POPF nachweisen.

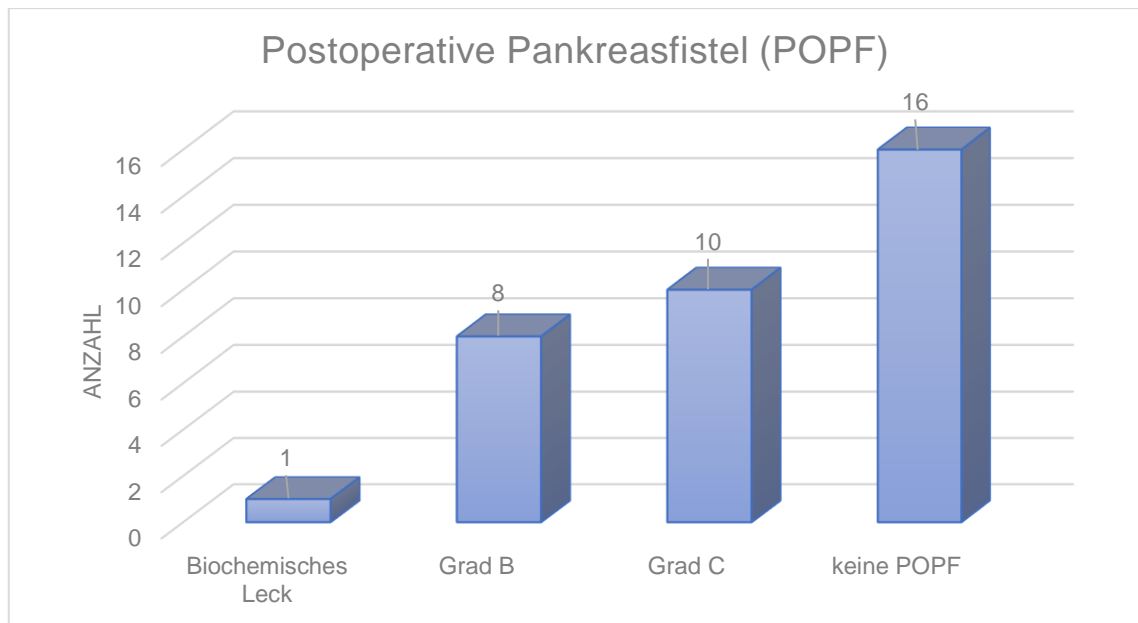


Diagramm 14 Verteilung der POPF

Der Frage nach einer verzögerten Magenentleerungsstörung (DGE) wurde in 36 von 52 Fällen nachgegangen und konnte in einem dieser 36 Fällen (2,78%) nachgewiesen werden.

Detaillierte Patientenangaben bezüglich des zeitlichen Auftretens der PPH, lassen sich bei 49 von 52 Patienten ermitteln.

Wie in Diagramm 15 ausgedrückt wurde die Verteilung der PPH in „early“ und „late“ untergliedert.

Zwei dieser 49 Patienten erlitten eine PPH Grad A, welche sich 24 Stunden nach der Operation manifestierte. Weitere 14 Patienten durchlebten eine PPH Grad B, von welchen sich eine als frühe und 13 als eine späte Blutung herausstellten.

Mit 67,34% (33/49) der Patienten erlitten die Meisten eine PPH Grad C, welche sich als drei frühe und 30 späte Blutungen herausstellten.

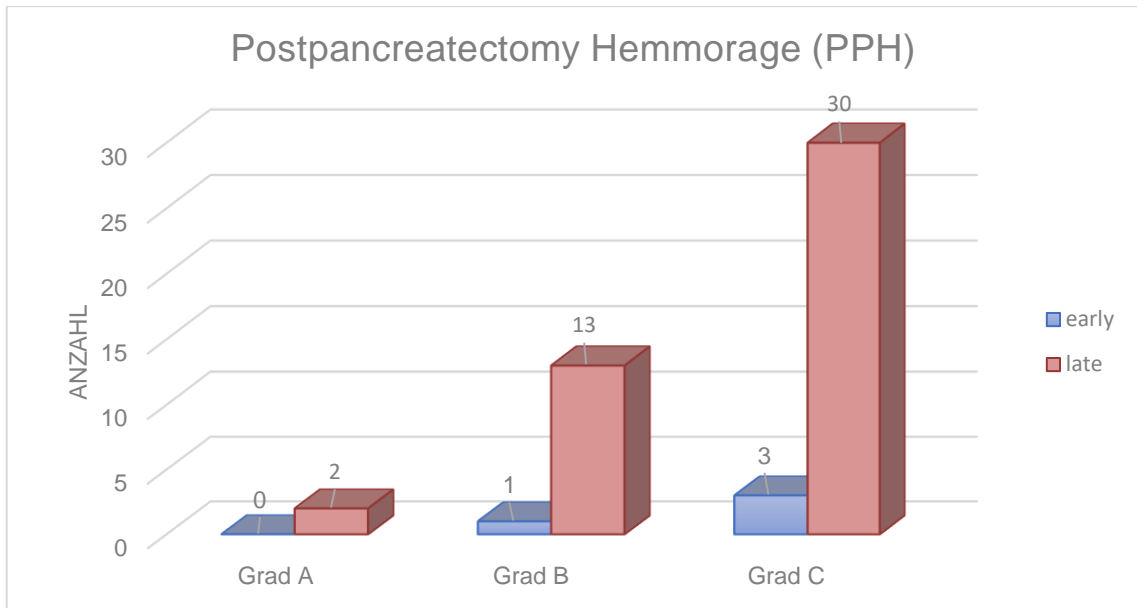


Diagramm 15 Verteilung der PPH

Das Diagramm 16 stellt das Auftreten der PPH in Bezug auf die postoperativen Tage dar. Es wurde fünf verschiedene zeitliche Gruppen unterteilt, in welchen die PPH vorkam.

Die größte Gruppe mit 24 Patienten ist der ersten Säule zuzuordnen, nach welcher die Blutung innerhalb der ersten zehn Tagen nach der Operation auftrat. Weitere 14 Patienten bluteten zwischen dem elften und 20. postoperativen Tag. Im Zeitraum vom 21.-30. Tag erlitten acht Patienten die Blutung.

Die kleinste Gruppe mit einem Patienten betrifft den Zeitraum vom 31.-40. postoperativen Tag. Zwei Patienten litten an der Blutung nach dem 40. Tag nach ihrer Operation.

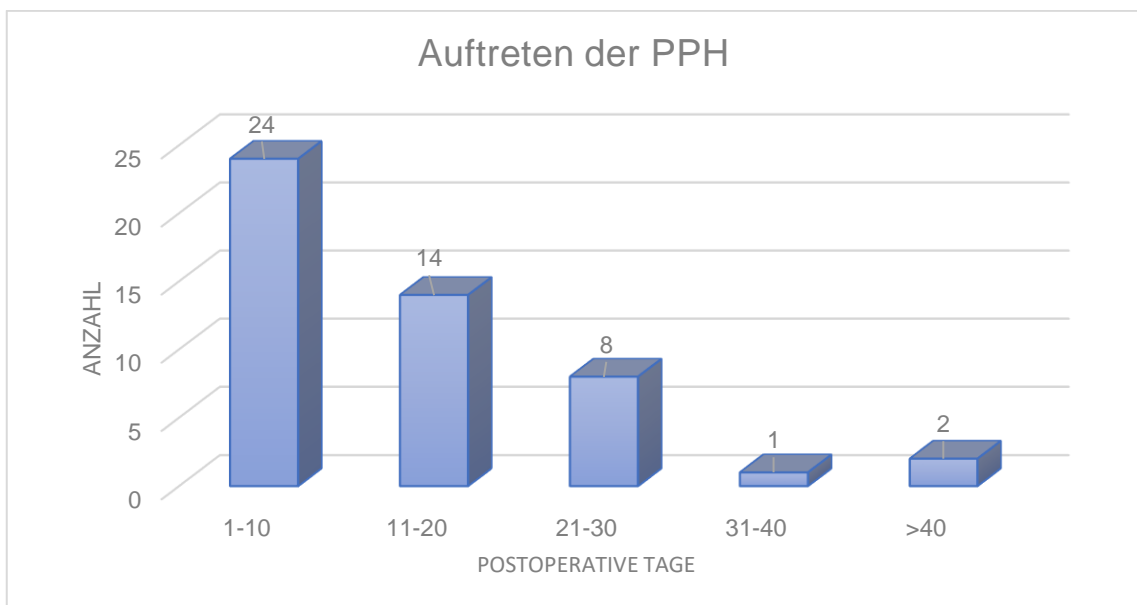


Diagramm 16 Auftreten der PPH

5.1.4.5 Postoperative Diagnostik/ Intervention

Das Diagramm 17 stellt die postoperativen Diagnostiken und Interventionen mittels CTA's, Angiographien sowie Reoperationen dar. Diese Informationen lassen sich bei 37 von 52 Patienten ermitteln.

Dahingegen wurden bei 83,78% der Patienten (31/37) eine CT-Angiografie (CTA) durchgeführt.

Angiographien wurden indessen nur in 24,32% der Fälle und somit bei Neun von 37 Patienten angewandt.

Ebenso wurden die Reoperationen nach Eintreten der PPH betrachtet. Daten hierzu lassen sich bei 50 der 52 Patienten eruieren. Eine Reoperation aufgrund der Blutung erfolgte bei 84% und betraf somit 42 von 50 Patienten.

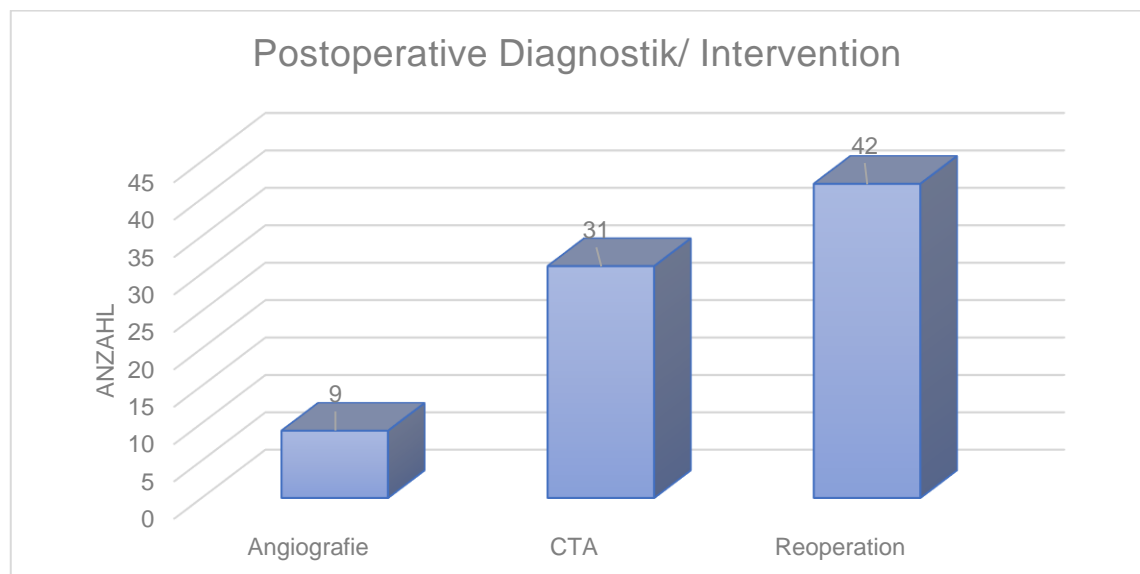


Diagramm 17 Postoperative Diagnostik/ Intervention

5.1.4.6 Erkennen der postoperativen Blutung

Zusätzlich wurden alle CTA-Untersuchungen, sowie Angiographien, hinsichtlich des Erkennens der PPH, ausgewertet.

In einigen Fällen erfolgte dieselbe Untersuchung mehrmals, sodass insgesamt 65 CT-Angiografien bei 31 dieser 37 Patienten durchgeführt wurden. In 78,46% der Fälle (51/65) wurde die Blutung nicht erkannt. 21,53% (14/65) der CTA-Untersuchungen führte zu einem positiven Ergebnis, hinsichtlich der Blutungsdiagnostik.

Eine Angiographie wurde 10-mal bei 9 dieser 37 Patienten durchgeführt. Die Angiographie erkannte eine Blutung in 70% (7/10) der Fälle, wohingegen sie bei 30% (3/10) verkannt wurde.

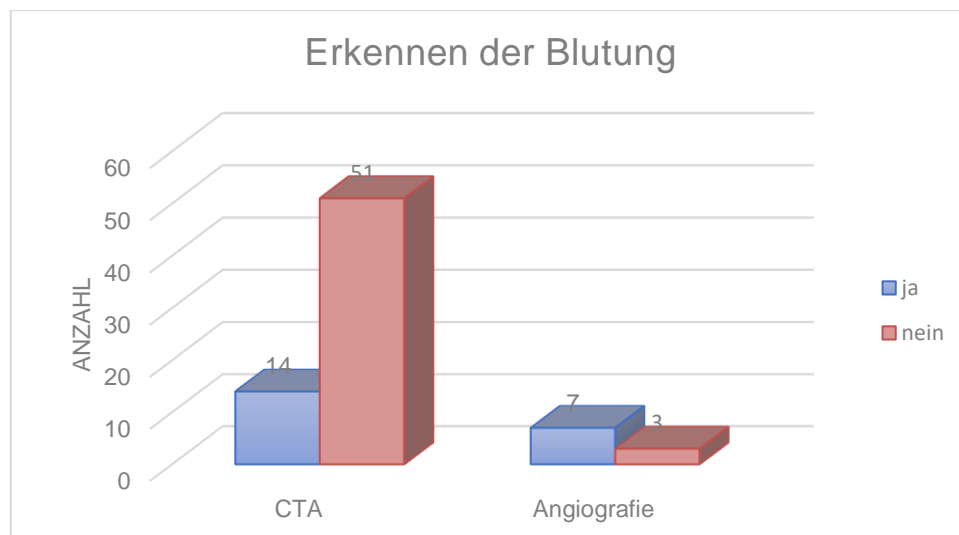


Diagramm 18 Erkennen der Blutung

5.1.4.7 Warnblutung

Daten zum Auftreten einer Sentinelblutung sind für 37 von 52 Patienten verfügbar. Bei 20 dieser 37 (54,05%) Patienten trat eine solche Sentinelblutung auf. Bei den restlichen 17 Patienten konnten keine Hinweise einer Warnblutung gefunden werden.

Das Diagramm 19 verdeutlicht die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Sentinelblutungen bei diesen beschriebenen 20 Patienten, bei denen eine erkannt wurde.

20 dieser 37 Patienten wiesen Blutbeimengungen in der Drainage, in der Magensonde, im Spülkatheter, im Erbrochenen oder im Stuhlgang auf.

Wie in Diagramm 19 dargestellt, wurde bei einem Patienten (5%) Blut im Spülkatheter festgestellt. Bei zwei Patienten (10%) fand sich postoperativ Blut in der Magensonde. In zwei weiteren Fällen (10%) wurde Blut im Erbrochenen (Hämatemesis) der Patienten festgestellt. Des Weiteren gaben drei Patienten (15%) an, Blutbeimengungen im Stuhlgang entdeckt zu haben.

Mit 60% der Betroffenen (12/20) litt die Majorität an einer Sentinelblutung, die auf Blutansammlungen in Drainagen zurückzuführen ist.

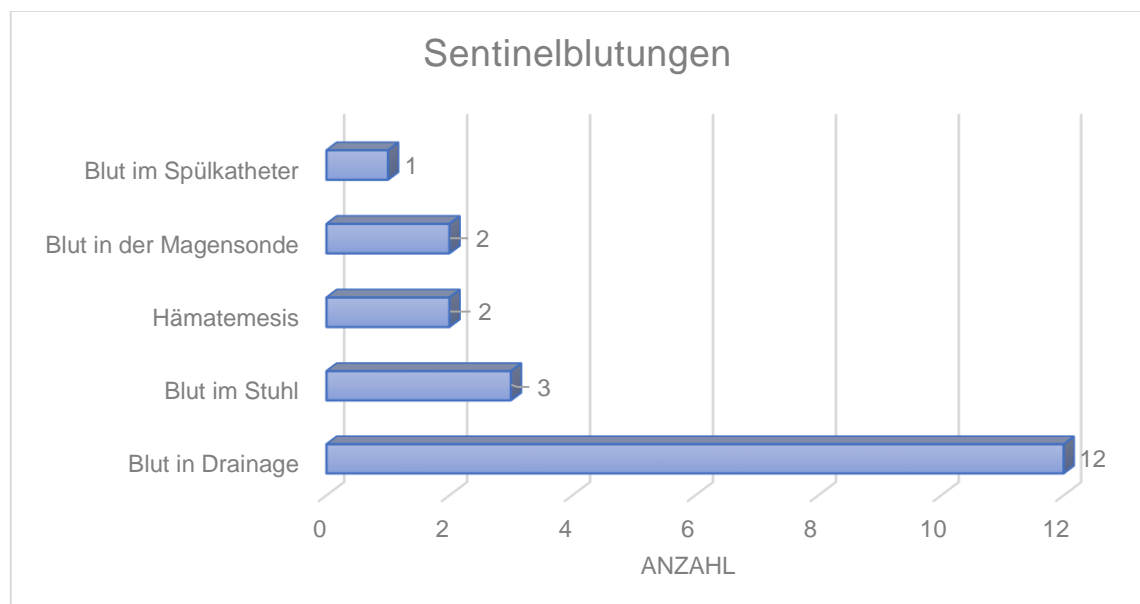


Diagramm 19 Verteilung der Sentinelblutungen

5.1.4.8 Re-Operations-Zeitpunkt

Die Patienten wurden erneut in drei Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe mit einer frühen Re-Operation innerhalb der ersten 14 Tage nach Blutungsverdacht. Die zweite Gruppe mit späten Re-Operationen ab dem 15. Tag nach Blutungsverdacht. Die Tage wurden ab dem Zeitpunkt der ersten diagnostischen Maßnahme gezählt. Die letzte Gruppe erhielt keine Re-Operationen.

Bei insgesamt 25 Patienten erfolgte innerhalb der ersten 14 Tage, nach der ersten Blutungsdiagnostik, eine Operation. 80% (20/25) Patienten überlebten die PPH; wohingegen 20% (5/25) trotz dieser frühen Maßnahme verstarben.

Eine späte Re-Operation erfolgte bei vier Patienten, wobei nur Einer überlebt hat und 75% (3/4) der Patienten davon verstarben.

In acht Fällen fand keine erneute Operation und in sieben Fällen erwies es sich als richtige Entscheidung, da 87,5% überlebt haben. Ein Patient (12,5%) ist verstorben.

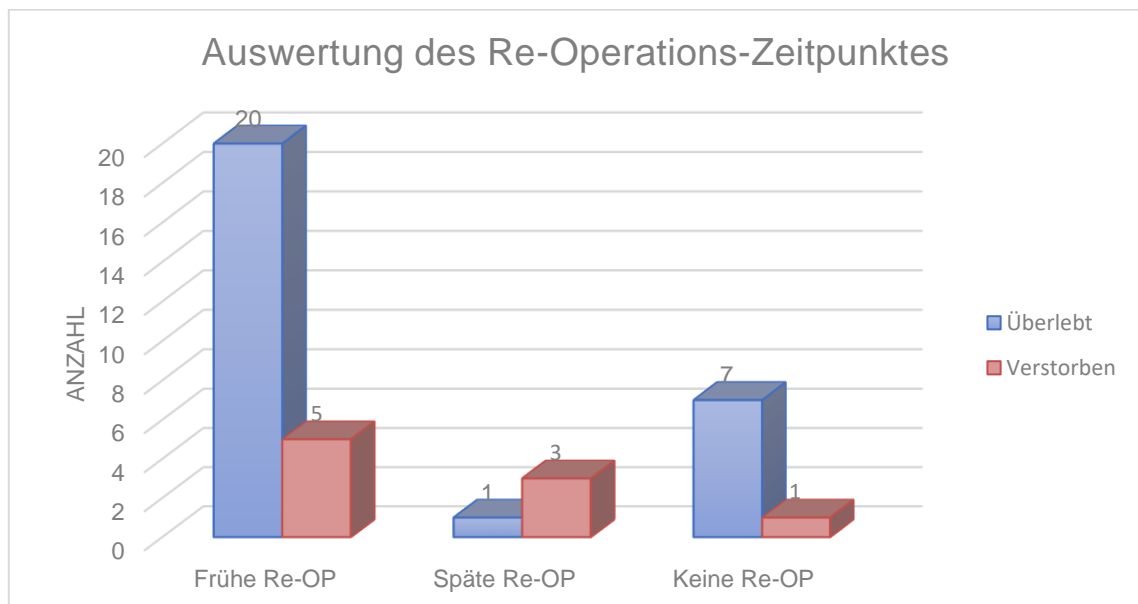


Diagramm 20 Auswertung des Re-Operations Zeitpunktes

5.1.4.9 Postoperative Stationstage

Einerseits wurde die allgemeine prä- und postoperative Liegedauer der Patienten betrachtet. Andererseits wurde analysiert, auf welcher Station sich die Patienten befanden, als der Verdacht einer PPH auftrat.

Die durchschnittliche Liegedauer aller 52 Patienten betrug präoperativ 4,46 Tage (SD= 5,5 Tage). Postoperativ hingegen verbrachten diese Patienten durchschnittlich 35,73 Tage (SD= 25,15 Tage) in der Klinik.

Bei 33 der 52 Patienten konnte ermittelt werden, auf welcher Station sie zum Zeitpunkt der PPH lagen.

Zum Blutungszeitpunkt befanden sich 24,24% (8/33) dieser Patienten auf einer Normalstation. Bis zu einer Verlegung auf eine andere Station vergingen im Schnitt 2,33 Tage.

Auf einer Überwachungsstation lagen 33,33% (11/33) der Patienten und befanden sich dort durchschnittlich 2,03 Tage.

Die meisten Patienten mit 42,42% (14/33) hingegen waren zum Zeitpunkt des Blutungseintritts auf einer Intensivstation. Bis zu einer Verlegung verbrachten sie dort durchschnittlich 8,55 Tage.

5.1.4.10 Postoperativer Transfusionsbedarf

Der postoperative Transfusionsbedarf konnte bei 44 von 52 Patienten ermittelt werden.

Wie im Diagramm 21 dargestellt wird, wurden postoperativ Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma, Prothrombinkonzentrate und Fibrinogen-Konzentrate transfundiert.

Elf dieser 44 Patienten (25%) erhielten Fibrinogen-Konzentrate. In zwölf Fällen (27,27%) war es notwendig Thrombozytenkonzentrate zu transfundieren. Die durchschnittliche Anzahl an Konzentraten, welche substituiert wurden, betrug 3,98 Stück (SD= 4,84) pro Patient. Zuletzt erhielten postoperativ 16 Patienten (36,36%) Prothrombin-Konzentrate.

In 43,18% (19/44) der Fälle wurde nach der Operation Fresh Frozen Plasma benötigt. Pro Patient betrug der Durchschnittswert der Konzentrate betrug 19,98 Stück (SD= 34,62).

Den Hauptanteil der Transfusionen machen mit 90,91% (40/44) die Erythrozytenkonzentrate aus, wovon durchschnittlich pro Patient 29,95 Konzentrate transfundiert wurden. Der Mittelwert der postoperativen EK's pro Patient sind 29,95 mit einer Standardabweichung (SD) von 19,93.

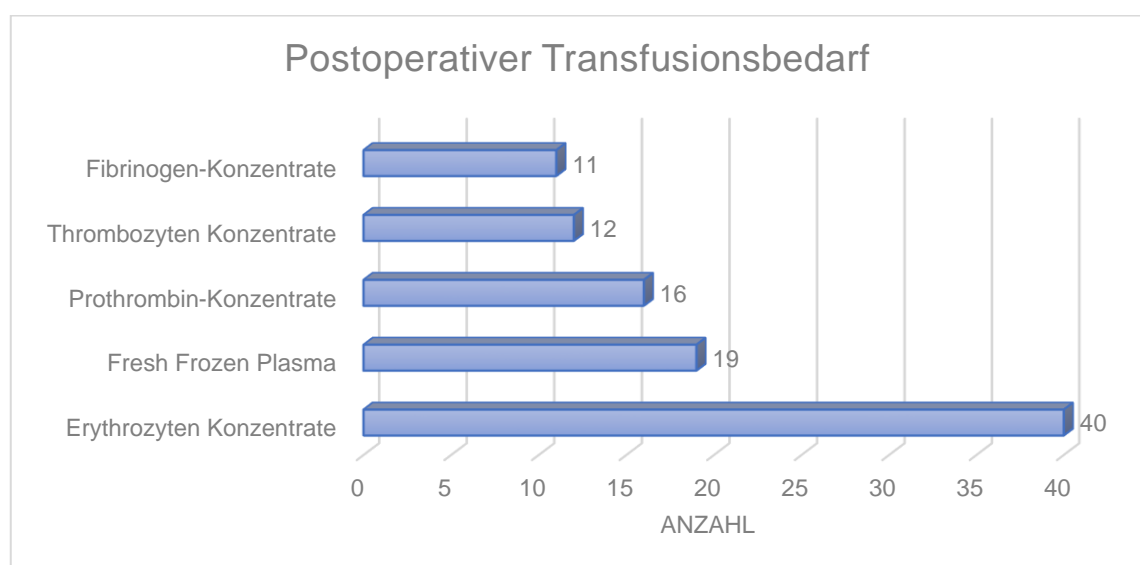


Diagramm 21 Postoperativer Transfusionsbedarf

5.1.4.11 Allgemeine postoperative Komplikationen

Das Diagramm 22 verdeutlicht die Verteilung der allgemeinen postoperativen Komplikationen. In diese Auswertung fließen die Informationen von 34 der 52 Patienten ein. Keiner dieser Fälle litt unter einem Adhäsionsileus, welcher eine Reoperation zufolge gehabt hätte. Ein Patient erlitt nach der Operation einen Apoplex. Ebenfalls einer bekam eine Lungenarterienembolie. Bei zwei Patienten folgte als Komplikation eine Pneumonie. Eine Insuffizienz der Gastroenterostomie betraf ebenfalls zwei Patienten. Die biliodigestive Anastomose erwies sich bei weiteren zwei Patienten als insuffizient. Jeweils drei Patienten erlitten postoperativ einen Myokardinfarkt, sowie einen Platzbauch. Einen intraabdominellen Abszess bekamen weitere Drei. Bei drei Patienten ergab sich postoperativ ein Diabetes mellitus. Vier Patienten hatten ein akutes Nierenversagen. Fünf Patienten wurden länger als 48 Stunden beatmet. In acht Fällen kam es zu einer Wundöffnung aufgrund einer Wundinfektion. 12 Patienten durchlebten eine Wundinfektion. Ebenfalls zwölf Patienten erlitten andere nicht-chirurgische Komplikationen. Die meisten Patienten (16/34) waren von anderen chirurgischen Komplikationen betroffen.

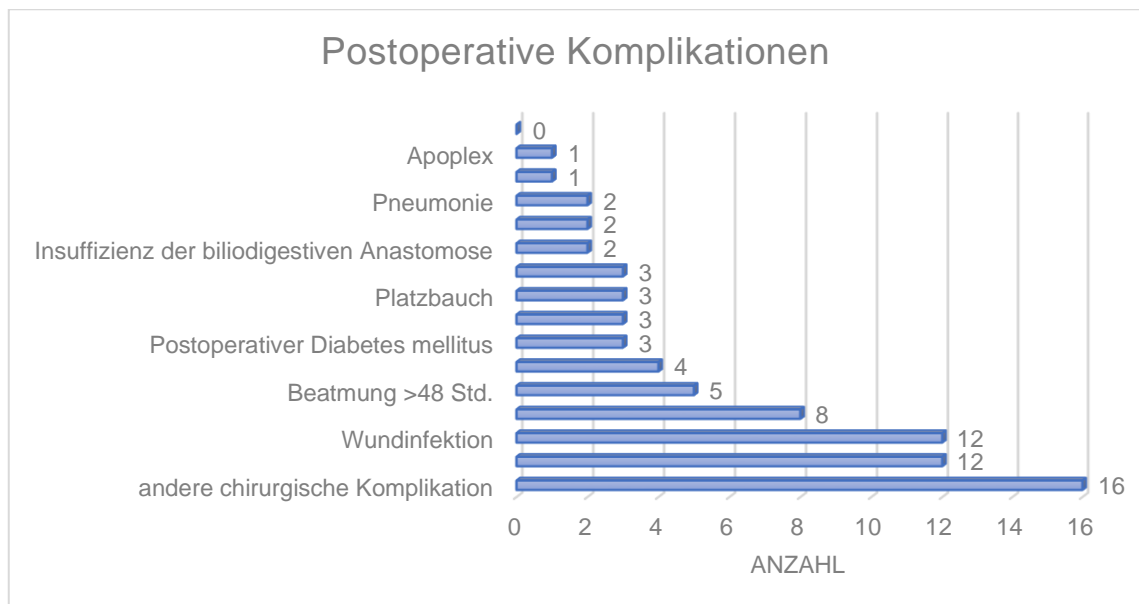


Diagramm 22 Postoperative Komplikationen

Aus den postoperativen Komplikationen lässt sich die Clavien Dindo Klassifikation auf die Patienten anwenden, welche bei 40 von 52 Patienten ermittelt werden, konnte. Von diesen 40 Patienten hat keiner einen Grad 1. Der Grad 2 lässt sich auf vier Patienten anwenden. Drei Patienten haben den Grad 3a. Mit 40% werden die meisten Patienten (16/40) dem Grad 3b zugeteilt. Kein Patient hat den Grad 4a, aber 3 Patienten den Grad 4b. 14 Patienten, welche verstarben, stehen für den Grad 5.

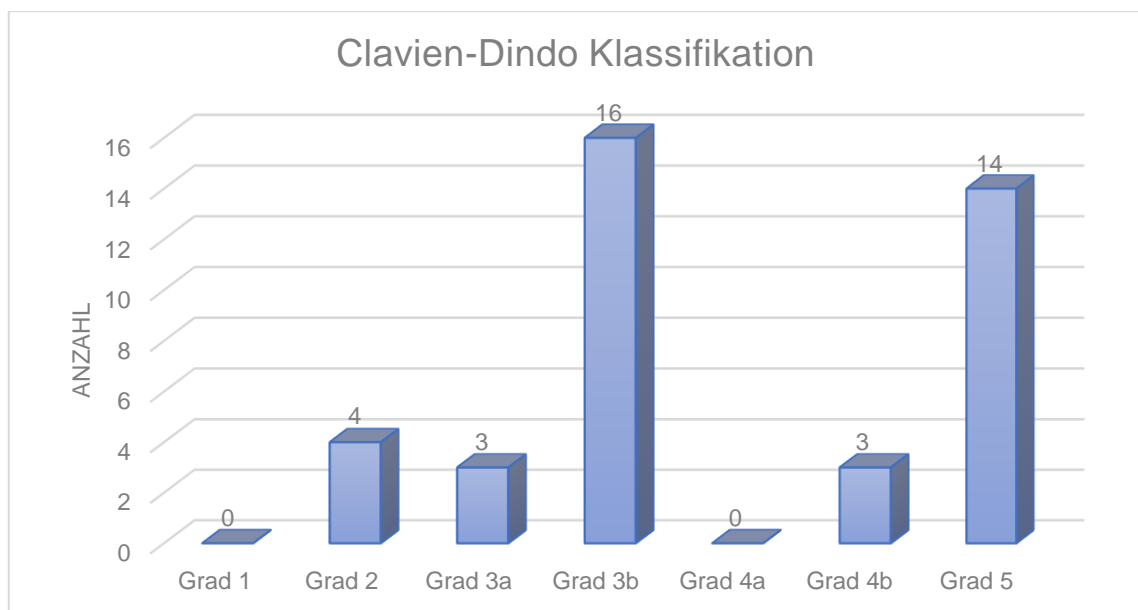


Diagramm 23 Patientenverteilung bezüglich der Clavien-Dindo Klassifikation

5.1.4.12 Rehospitalisierung

Daten zur Rehospitalisierung lassen sich bei 41 der 52 Patienten finden. 34,15% (14/41) dieser Patienten wurden aufgrund einer Operation erneut in das Klinikum eingewiesen. Bei jeweils einem Patienten war die Ursache ein unklares Fieber, eine Restpankreatektomie, eine undichte Drainage, ein Oberbauchverhalt, ein septischer Schock, ein hämorrhagischer Schock, eine Anastomosenstenose oder eine Arosionsblutung. Zwei Patienten waren von einem Lokalrezidiv betroffen. Drei von 41 Patienten wurden wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung (GI) rehospitalisiert.

5.1.4.13 Entlassung / Tod

Die Entlassung bzw. das Versterben der Patienten konnte bei 48 der 52 Patienten in Erfahrung gebracht werden.

Zuletzt wurde das Ende des Klinikaufenthaltes der Patienten untersucht. Wie im Diagramm 24 dargestellt, wurden mit 54% (26/48) die meisten Patienten nach Hause entlassen.

Dahingegen sind 29% (14/48) während ihres Aufenthaltes in der Klinik verstorben.

Sieben von 48 Patienten (15%) wurden in eine Reha-Einrichtung verlegt. Ein Patient wurde in eine andere Klinik entlassen.

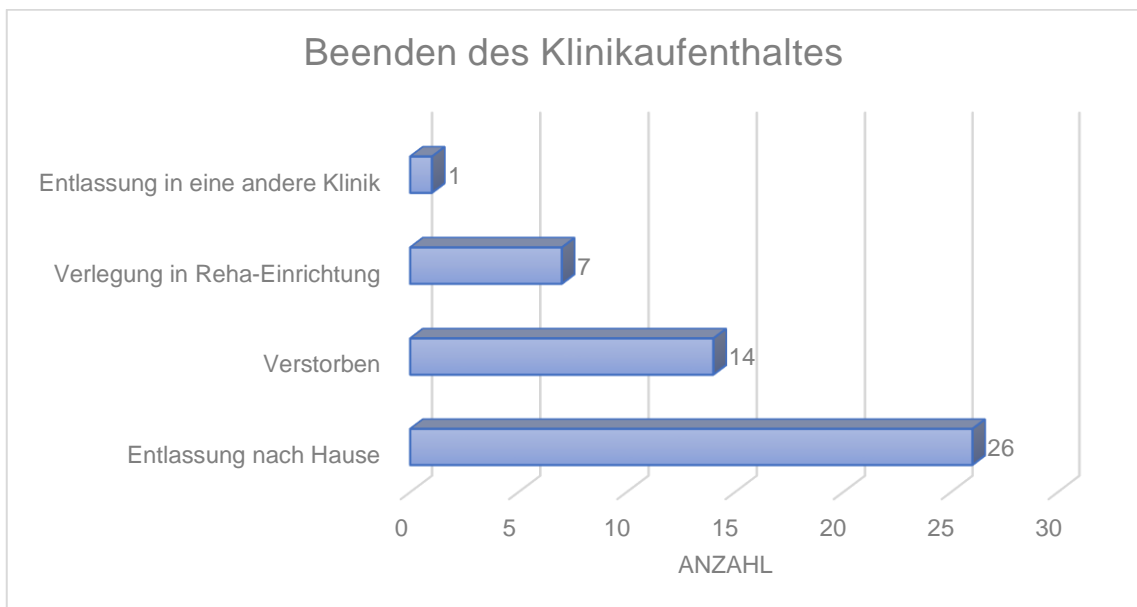


Diagramm 24 Ende des Klinikaufenthalts

6 Diskussion

Die Pankreaschirurgie ist hochkomplex, und kann mit schwerwiegenden Komplikationen und Folgen für die Patientinnen und Patienten einhergehen. Dieser Komplexität trägt der Gemeinsame Bundesausschuss [112] durch eine Mindestmenge an Patientenfällen pro behandelndes Zentrum Geltung. Die Rate an postoperativen Komplikationen ist an spezialisierten Zentren niedriger. [6, 7, 113] Gerade die PPH stellt eine sehr gravierende Komplikation in der Pankreaschirurgie dar. [1, 4, 5]

In dieser Arbeit wurden Daten von 52 Patientinnen und Patienten mit einer PPH, die im Universitätsklinikum München im Zeitraum von 2000 bis 2017 erhoben wurden, retrospektiv analysiert.

6.1 Risikofaktoren einer PPH

Durch die Datenauswertung in dieser Arbeit konnten verschiedene Risikofaktoren beschrieben werden, die nachfolgend diskutiert werden.

In dieser retrospektiven Studie waren 55,76 % der Patienten bei denen eine PPH auftrat Männer. Das männliche Geschlecht wurde bereits in der Literatur als präoperativer Risikofaktor für eine PPH beschrieben. [107, 110]

Ein Großteil der untersuchten Patienten (64,71%) litt unter arterieller Hypertonie. Uggeri et al. bestätigt dies als Risikofaktor zur Entwicklung einer PPH. [110, 114]

In der Literatur diskutiert wird zudem die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie und Entwicklung einer POPF als möglichen Risikofaktor für eine PPH. Seitens der Literatur sind die Angaben sehr heterogen, ob eine neoadjuvante Chemotherapie die Fistelwahrscheinlichkeit signifikant erhöht und somit das Risiko einer Blutung. [115-117] Eine Metanalyse von Kamarajah et al. zeigt, dass Patienten die eine neoadjuvante Chemotherapie bei Pankreatoduodenektomien (PD) erhalten, ein signifikant niedrigeres Risiko aufweisen eine POPF zu entwickeln, im Vergleich zu Patienten nach distaler Pankreatektomie (DP). [118] Hank et al. deutet auf eine Assoziation zwischen einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer Risikoreduktion in Bezug auf die Entwicklung einer POPF hin. [119]

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Jedoch wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer postoperativen Pankreasfistel und einer PPH untersucht:

In dieser Studie erlitten 19 von 35 (54,28%) Patienten zusätzlich zu der PPH eine POPF, wovon zehn dieser Fälle (52,63%) einer postoperativen Pankreasfistel Grad C zuzuteilen war. Dahingegen erlitten 16 von 35 (45,71%) Patienten keine Pankreasfistel nach der Operation.

In der Literatur zeigte sich ein Zusammenhang zwischen postoperativer Pankreasfistel und PPH von 14,8% bis hin zu 49,6%. [1, 3, 4]

Dieser Zusammenhang kann in dieser Arbeit mit 54,28% bestätigt werden. Duarte Garcés et al. zeigt, dass das gemeinsame Auftreten der PPH mit der POPF der entscheidendste Faktor in Bezug auf die postoperative Mortalität mit einer Mortalitätsrate von 30-50% ist. [98, 111, 114, 120]

Somit muss die Wichtigkeit der Entwicklung einer POPF, die zu einer postoperativen Blutung führen kann betont werden und bedarf besonderer Aufmerksamkeit bei der postoperativen Behandlung der Patienten.

Eine verzögerte Magenentleerungsstörung (DGE) wird in Verbindung mit einer PPH gebracht. In einer Studie von Grützmann et al. entwickelten 18,5% der eingeschlossenen Patienten mit einer DGE Grad C eine PPH. [3]

Dieser Zusammenhang konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden, da nur ein Patient (2,78%) eine Magenentleerungsstörung aufwies.

Somit konnten in dieser retrospektiven Analyse folgende Risikofaktoren für eine PPH identifiziert werden: männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie und die Pankreasfistel. Die DGE konnte in dieser Studie nicht als Risikofaktor identifiziert werden.

6.2 Diskussion vorherrschender Strukturen zur Behandlung einer PPH

Anhand retrospektiver Daten wurde der Zeitpunkt des Auftretens einer PPH, die diagnostischen Optionen zur Erkennung der PPH und darauffolgende Interventionen ausgewertet. Nachfolgend sollen die Ergebnisse diskutiert werden.

6.2.1 Zeitfenster für das Auftreten einer PPH

In dieser Arbeit wurde die Verteilung des Auftretens der PPH ermittelt (siehe Kapitel 5.1.4.4). Eine frühe („early“) PPH tritt innerhalb von 24h postoperativ auf, die späte („late“) PPH hingegen 24h nach Operation. Die Ergebnisse verdeutlichen die Häufigkeitsunterschiede zwischen einer frühen und späten PPH. In unserer Studie wiesen 91,83% der Patienten (45 / 49) eine späte („late“) PPH auf, weshalb im postoperativen Verlauf insbesondere nach 24 Stunden auf die Entwicklung einer PPH geachtet werden sollte.

Ebenso weisen die ausgewerteten Daten daraufhin, dass innerhalb der ersten zehn postoperativen Tage die größte Vorsicht geboten ist, da 24 von 49 Patienten in diesem Zeitraum von einer PPH betroffen waren. Bei 14 von 49 Patienten trat eine PPH innerhalb des 11. - 20. postoperativen Tages auf.

Am häufigsten trat bei den eingeschlossenen Patienten die späte PPH Grad C auf (61,22 % der Patienten), diese Ergebnisse sind mit der in der Literatur beschriebenen Zahlen mit einer PPH Grad C von 59% vereinbar. [2] Somit muss die Wichtigkeit und Gefahr der Blutung betont werden.

6.2.2 Strukturen zur Versorgung einer PPH

Eine Metaanalyse von Limongelli et al. zeigt, dass der richtige Umgang mit der lebensbedrohlichen Situation der PPH als sehr schwierig auszuwerten ist. Es lässt sich keine Präferenz zwischen Relaparatomie sowie interventioneller Radiologie darstellen. Die Autoren empfehlen eine dem Patienten angepasste Versorgung, die auch die Strukturen der jeweiligen Klinik berücksichtigen [121]

Um diese Strukturen an unserem Klinikum zu untersuchen, erfolgte eine Auswertung diagnostischer Strukturen und Interventionen mittels CTA-Untersuchungen, Angiographien und Re-Laparatomien.

6.2.2.1 Re-Laparotomie

Wie aus den erhobenen Daten ersichtlich, erfolgte bei insgesamt 25 Patienten nach Feststellung einer PPH, innerhalb der ersten 14 Tage ein operativer Eingriff (siehe Diagramm 20), wovon 80 % der Patienten überlebten und 20 % trotz dieser frühen Maßnahmen verstarben. Eine späte Re-Operation erfolgte bei vier Patienten, wobei nur Einer überlebte und 75% der Patienten verstarben.

In acht Fällen einer Nachblutung fand keine erneute Operation statt, wovon sieben Patienten (87,5%) überlebten und einer verstarb.

Reddy et al. weist darauf hin, dass eine frühe Re-Operation nach PPH ein erhöhtes Sepsis Risiko aufweist und dennoch keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hatte. [122]

Die Literatur zeigt sich hinsichtlich einer Re-Laparotomie heterogen. Floortje van Oosten et al. zeigen eine niedrigere Mortalitätsrate nach interventioneller Angiographie, welche mit der Mortalität nach Re-Laparotomie verglichen wird. [100] Roulin et al. beschreibt in einer Metaanalyse den Vergleich zwischen interventioneller Radiologie vs. Re-Laparotomie: In Bezug auf das Erreichen einer kompletten Hämostase ist kein Unterschied feststellbar. Die Mortalitätsrate hingegen ist bei der Re-Laparotomie signifikant höher. [99]

6.2.2.2 Angiographie vs. CTA-Untersuchung

Zur Analyse wurden alle CTA-Untersuchungen, sowie Angiographien, hinsichtlich des Erkennens der PPH ausgewertet (siehe Diagramm 18, Kapitel 5.1.4.6.).

Zusammenfassend lässt sich anhand der Auswertung erkennen, dass die Angiographie der CTA-Untersuchung deutlich überlegen ist. Die CTA-Untersuchung konnte in den meisten Fällen die PPH nicht als solche identifizieren.

Hingegen konnte die Angiographie in 70% der Fälle eine Blutung nachweisen. Diese Ergebnisse decken sich mit erhobenen Daten von Ansari et al. der in 80% der Fälle ein Erkennen der Blutung mittels Angiographie beschreibt. Die Angiographie hat zudem den wesentlichen Vorteil, dass beim Erkennen einer Blutung oder Gefäßirregularität direkt interveniert werden kann. [100, 123]

6.2.3 Warnsignale einer PPH

Die Häufigkeit der Sentinelblutung von 54,05% in unserem Patientenkollektiv zeigt, dass es einer besonderen Überwachung der Patienten nach einer Pankreatektomie bedarf (Kapitel 5.1.4.7.). Die prozentuale Anzahl der Sentinelblutungen ist mit 53,3% bei Lovecek et al. annähernd gleichzusetzen. [98] Laut Limongelli et al. kann eine Sentinelblutung eine PPH innerhalb von 6 Stunden bis 10 Tagen ankündigen. [121]

Die großen Blutverluste sollten mit einer regelmäßigen Kontrolle des Hämoglobin Wertes einhergehen. Ebenfalls sollten alle Sonden, Drainagen sowie das Erbrochene und der Stuhlgang der Patienten gründlich nach Blutbeimengungen überprüft werden, da die Sentinelblutung der Literatur nach in 30-100% der Fälle vor einer PPH eintritt. [5, 98, 99]

Der Abfall des Hämoglobinwertes, sowie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sollte auch bei noch nicht vorhandener Sentinelblutung als ein Warnsignal gesehen werden, da eine PPH auch nach einem stummen Intervall von zwölf Stunden auftreten kann (Kapitel 2.4.4.).

Eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten war bei 93,18% der Patienten mit einer PPH indiziert. Pro Patienten wurden hiervon durchschnittlich 29,95 Konzentrate transfundiert. Wellner et al. benennt Transfusionen als Risikofaktor einer PPH. [108]

6.2.4 Mortalität der PPH

Ein besonderes Augenmerk liegt auf den 29% der Patienten, welche nach einer Pankreatektomie verstorben sind. Diese Zahl soll die Gefahr der Postpankreatektomie Blutung betonen. Jedoch fällt diese, vergleichsweise zu Wolk et al mit einer Mortalität von bis zu 47,6% wesentlich geringer aus. [1]

Im Review Article von Roulin et al. wird in der beschriebenen Meta-Analyse eine Mortalität von 35% angegeben, welche ebenso deutlich höher ausfällt als an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie am Klinikum der Universität München. [99] Die hier beschriebene geringere Mortalitätsrate am Klinikum München, welches ein high-volume Zentrum ist, verdeutlicht die Wichtigkeit einer Zentralisierung der Pankreaschirurgie. [6, 7]

7 Zusammenfassung

Die Pankreaschirurgie ist komplex und herausfordernd. Die Rate an postoperativen Komplikationen sowie mit einhergehender Mortalitätsrate ist an spezialisierten high-volume Zentren wesentlich niedriger. Dementsprechend erfolgt eine zunehmende Zentralisierung dieser Eingriffe. [6, 113, 124] Eine der gefährlichsten Komplikationen nach Pankreasresektionen stellen die postoperativen Blutungen (PPH) dar.

Um diese Komplikationen und Risikofaktoren weiter zu untersuchen, wurden im Zeitraum von 2000 bis 2017 in dieser Arbeit 52 Patientinnen und Patienten mit einer PPH retrospektiv, monozentrisch am Universitätsklinikum München ausgewertet.

Einer der wichtigsten Risikofaktor für die PPH ist das Auftreten einer POPF. Dies verdeutlichen die Ergebnisse unserer Arbeit, bei der 54,28% aller Patienten vor dem erstmaligen Verdacht einer PPH, bereits eine diagnostizierte POPF aufwiesen. Dieser Zusammenhang zwischen der PPH und der POPF ist von äußerst wichtiger Bedeutung, da eine POPF die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer postoperativen Blutung wesentlich erhöht und somit auch die Mortalitätsrate steigt. [98, 111, 114, 120]

Obwohl in dieser retrospektiven Studie kein Zusammenhang zwischen der PPH und einer verzögerten Magenentleerungsstörung (DGE) gestellt werden konnte, empfiehlt es sich weiterhin jeden Patienten mit einer DGE zu beobachten, da laut Grützmann et al. die Korrelation zwischen einer PPH und einer vorhandenen DGE Grad C bis zu 18,5% betragen kann. Die DGE ist mit bis zu 32,4% die häufigste postoperative Komplikation nach Pankreasresektion und sollte daher nicht vernachlässigt werden. [3, 84]

Die PPH nach Pankreatektomie trat am Universitätsklinikum München im Zeitraum von 2000 bis 2017 bei insgesamt 52 Patienten von 925 eingeschlossenen Patienten auf.

Somit konnte am Universitätsklinikum München die Inzidenz eine PPH zu entwickeln auf 5,62 % berechnet werden und fällt im Vergleich zu Literaturangaben geringer aus (5,7% bis 7,9%). [1-4, 125, 126] Anasari et al. benennen sogar eine Inzidenz von 13,6%. [123]

In 67,34% der Fälle erlitten die meisten Patienten (33/49) eine PPH Grad C.

Die Gesamtinzidenz der PPH Grad C beträgt am Universitätsklinikum München 3,5%, vergleichbar zur Literatur mit 3,5% bis 4,3%. [1-3, 123]

Da die PPH Grad C die schwerste Komplikation nach Pankreasresektion ist und laut Literatur mit der höchsten Mortalität von bis zu 60% einhergeht, muss dieser mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. [1, 2, 102, 103, 127]

Am Universitätsklinikum München liegt die Mortalitätsrate der PPH Grad C bei 36,3% (12/33).

Die PPH trat vor allem in den ersten 20 postoperativen Tagen auf, welche einen besonderen Umgang der Patienten in diesem langen Zeitraum erfordert. In der Literatur werden im Median 13 Tagen angegeben. [103, 123]

Bei der retrospektiven Analyse der diagnostischen Methoden zur Erkennung einer Blutung stellte sich die CT-Angiografie als mangelhaft heraus. Die Blutung wurde in 78,46% der Fälle nicht erkannt. Die Angiographie konnte jedoch in 70% der Fälle eine Blutung nachweisen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei dem Verdacht einer Postpankreatektomie Blutung großzügig eine Angiographie durchgeführt werden sollte. Die Literatur bestätigt ein Erkennen der Blutung in 80% durch eine Angiographie. Bei einer Blutung oder Gefäßirregularität eine direkte Interventionsmöglichkeit zu besitzen, zeichnet die Angiografie aus. Ansari et al. beschreiben einen gleichwertigen Effekt zwischen Coiling oder einem beschichteten Stent. [100, 103, 123]

In einer Metanalyse von Floortje van Oosten in der 14 Studien mit insgesamt 467 Patienten inkludiert wurden, konnte als häufigster Blutungs-Ursprung der A. gastroduodenalis Stumpf (29%), gefolgt von der A. hepatica communis (19%) sowie der A. splenica (12%) gefunden werden. Hier wurde die PPH mittels Angiografie in 69% der Fälle erkannt und untermauert das o.g. Ergebnis dieser Dissertation. [100] Pottier et al. ergänzt dies durch eine Re-Blutungsrate von über 40% nach erfolgreicher angiografischer Blutstillung. [128]

Patienten, welche innerhalb der ersten 14 Tage nach Blutungsverdacht erneut operiert wurden, überlebten in 80% der Fälle. Wohingegen Patienten zu 75% verstarben, wenn sie nach dem 14. Tag operiert wurden.

Dies zeigt erneut die Wichtigkeit der schnellen und richtigen Indikationsstellung zur operativen Revision und dessen Bedeutung für das Überleben der Patienten auf.

Die Literatur zeigt sich hinsichtlich einer Re-Laparotomie heterogen. Reddy et al. weist darauf hin, dass eine frühe Re-Operation nach PPH ein erhöhtes Sepsis Risiko aufweist und dennoch keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben nimmt. [122] Floortje van Oosten et al. zeigen eine niedrigere Mortalitätsrate nach interventioneller Angiographie, welche mit der Mortalität nach Re-Laparotomie verglichen wird. [100]

Roulin et al. beschreibt in einer Metaanalyse den Vergleich zwischen interventioneller Radiologie vs. Re-Laparotomie: In Bezug auf das Erreichen einer kompletten Hämostase war kein Unterschied feststellbar, jedoch eine erhöhte Mortalitätsrate bei Re-Laparotomien. [99]

Die Limitation dieser Arbeit liegt in der monozentrischen und retrospektiven Auswertung des Patientenkollektivs. Trotz der insgesamt hohen Anzahl an operierten Pankreaspatienten handelt es sich beim Kollektiv dieser Arbeit um eine heterogene Patientenpopulation. Dementsprechend wären zukünftige Studien, die sich mit der Thematik der PPH im Rahmen prospektiver randomisierter multizentrischer Studien beschäftigen, sehr hilfreich.

Die niedrigen Komplikationsraten, sowie Mortalitätsraten in unserer Studie sprechen für eine Zentralisierung der Pankreaschirurgie. Polonski et al. zeigen in einem Review Artikel hierzu den Vergleich von 11 europäischen Ländern mit dem Umgang in der Pankreaschirurgie. Hervorzuheben sind hier die Niederlande, welche aufgrund einer Zentralisation der Pankreaschirurgie ihre Mortalität von 9,8% auf 3,6% senken konnten. Dies sollte als Chance gesehen werden die Pankreaschirurgie und das Outcome der Patienten zu verbessern als auch die Komplikationsraten nach Pankreasresektion zu reduzieren. [6, 7, 113]

Diese Arbeit unterstreicht somit die Komplexität der Pankreaschirurgie und die Wichtigkeit der Erkennung sowie Behandlung ihrer Komplikationen.

Als wichtigster Risikofaktor für eine PPH konnte die postoperative Pankreasfistel extrahiert werden.

In der Diagnostik ist die Angiographie der CT-Angiographie zur Erkennung sowie therapeutischen Intervention der PPH überlegen und sollte präferiert eingesetzt werden.

Mit einer Zentralisierung der Pankreaschirurgie sind eine Reduktion der Komplikations- und Mortalitätsraten erreichbar.

8 Literaturverzeichnis

1. Wolk, S., et al., *Management of clinically relevant postpancreatectomy hemorrhage (PPH) over two decades - A comparative study of 1 450 consecutive patients undergoing pancreatic resection*. *Pancreatology*, 2017. 17(6): p. 943-950.
2. Dusch, N., et al., *International Study Group of Pancreatic Surgery Definitions for Postpancreatectomy Complications: Applicability at a High-Volume Center*. *Scand J Surg*, 2017. 106(3): p. 216-223.
3. Grutzmann, R., et al., *Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of post-pancreatectomy hemorrhage in a high-volume center*. *Surgery*, 2012. 151(4): p. 612-20.
4. Yekebas, E.F., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections*. *Ann Surg*, 2007. 246(2): p. 269-80.
5. Wentz, M.N., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition*. *Surgery*, 2007. 142(1): p. 20-5.
6. Lemmens, V.E., et al., *Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization*. *Br J Surg*, 2011. 98(10): p. 1455-62.
7. Polonski, A., J.R. Izbicki, and F.G. Uzunoglu, *Centralization of Pancreatic Surgery in Europe*. *J Gastrointest Surg*, 2019. 23(10): p. 2081-2092.
8. Henne-Bruns, D., *Chirurgie*. 4. Auflage ed. 2012: Thieme.
9. Pape, H.-C., *Physiologie*. 7. Auflage ed. 2014: Thieme.
10. Aumüller, G., *Anatomie*. 3. Auflage ed. 2014: Thieme.
11. Schünke, M., *Prometheus- LernAtlas der Anatomie*. 4. Auflage ed. 2015, Thieme.
12. Speckmann E.-J., H.J., Köhling R., *Physiologie*. 5. Auflage ed. 2008: Elsevier.
13. U., S.D., *Physiologie*. 4. Auflage ed. 2007: Pearson.
14. Sandler, M. and H. Algül, *Pathogenese der akuten Pankreatitis*. *Der Internist*, 2021. 62(10): p. 1034-1043.
15. Yadav, D. and A.B. Lowenfels, *The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer*. *Gastroenterology*, 2013. 144(6): p. 1252-61.
16. Pommer, A., *Klinikleitfaden Chirurgie*. 6. Auflage ed. 2015: Elsevier, Urban & Fischer.
17. Aghdassi, A.A. and M. Seidensticker, *Bildgebende Diagnostik bei akuter Pankreatitis*. *Der Internist*, 2021. 62(10): p. 1044-1054.
18. de-Madaria, *Aggressive or Moderate Fluids in Acute Pancreatitis*. *New England Journal of Medicine*, 2022. 387(23): p. 2198-2200.
19. Beyer, G., *S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. AWMF, 2021.
20. Werge, M., et al., *Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis*. *Pancreatology*, 2016. 16(5): p. 698-707.
21. Seifert, H., et al., *Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study)*. *Gut*, 2009. 58(9): p. 1260-6.

-
22. Miksch, R.C., J.G. D'Haese, and J. Werner, *Surgical Therapy of Chronic Alcoholic Pancreatitis: A Literature Review of Current Options*. *Visc Med*, 2020. 36(3): p. 191-197.
 23. Pujahari, A.K., *Chronic Pancreatitis: A Review*. *Indian J Surg*, 2015. 77(Suppl 3): p. 1348-58.
 24. D'Haese, J.G., et al., *Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: the different facets of pancreatic pain*. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(27): p. 9154-61.
 25. Ceyhan, G.O., et al., *Pancreatic pain*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2008. 22(1): p. 31-44.
 26. Aghdassi, A., et al., *Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis*. *Pancreas*, 2008. 36(2): p. 105-12.
 27. Reissfelder, C., et al., *[Pancreatic carcinoma]*. *Chirurg*, 2007. 78(11): p. 1059-71; quiz 1072.
 28. Blank, V., H. Gößmann, and T. Karlas, *Bildgebende Diagnostik bei chronischer Pankreatitis*. *Der Internist*, 2021. 62(10): p. 1015-1024.
 29. Lerch, M.M. and J. Mössner, *Pankreatitis*. *Der Internist*, 2021. 62(10): p. 1005-1006.
 30. D'Haese, J.G., et al., *Konservative oder chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis?* *Der Internist*, 2021. 62(10): p. 1025-1033.
 31. Ahmed Ali, U., et al., *Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial*. *BMC Gastroenterol*, 2013. 13: p. 49.
 32. Cahen, D.L., et al., *Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis*. *N Engl J Med*, 2007. 356(7): p. 676-84.
 33. Issa, Y., et al., *Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2020. 323(3): p. 237-247.
 34. Hartwig W., W.J., *Resektion zystischer Pankreastumoren*. *Der Gastroenterologe*, 2014: p. 31-37.
 35. Matsumoto, T., et al., *Malignant Serous Cystic Neoplasm of the Pancreas: Report of a Case and Review of the Literature*. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2005. 39(3): p. 253-256.
 36. Adsay, N.V., *Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology*. *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(3): p. 401-4.
 37. Bassi, C., S. Crippa, and R. Salvia, *Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs): is it time to (sometimes) spare the knife?* *Gut*, 2008. 57(3): p. 287-9.
 38. Belyaev, O., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *J Clin Gastroenterol*, 2008. 42(3): p. 284-94.
 39. Basturk, O., I. Coban, and N.V. Adsay, *Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications*. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. 133(3): p. 423-38.
 40. Baiocchi, G.L., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): clinico-pathological correlations and surgical indications*. *World J Surg Oncol*, 2010. 8: p. 25.
 41. D'Haese, J.G. and J. Werner, *Surgery of Cystic Tumors of the Pancreas - Why, When, and How?* *Visc Med*, 2018. 34(3): p. 206-210.

-
42. Heckler, M., et al., *The Sendai and Fukuoka consensus criteria for the management of branch duct IPMN - A meta-analysis on their accuracy.* Pancreatology, 2017. 17(2): p. 255-262.
 43. Siveke JT, *Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie.* Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2013. 11: p. 24-30.
 44. S., M., *Fukuoka-Kriterien hilfreich bei Risikostratifizierung von Pankreaszysten.* Z Gastroenterol, 2018. 56(02): p. 106-106.
 45. Strobel, O., *Seitengang-IPMN: unterschätztes Malignitätspotenzial.* Der Chirurg, 2012. 83(12): p. 1084-1084.
 46. Fischer, L., A. Mehrabi, and M.W. Büchler, *[Neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas. Surgical strategy].* Chirurg, 2011. 82(7): p. 583-90.
 47. J., S. *Classification, epidemiology, clinical presentation, localization, and staging of pancreatic neuroendocrine neoplasms.* 2021; Available from: https://www.uptodate.com/contents/classification-epidemiology-clinical-presentation-localization-and-staging-of-pancreatic-neuroendocrine-neoplasms?search=strosberg%20pankreatic%20neuroendokrine%20neoplasm&source=search_result&selectedTitle=2~103&usage_type=default&display_rank=2.
 48. Hartwig, W., et al., *Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS).* Surgery, 2014. 156(1): p. 1-14.
 49. Institut, R.K. *Bauchspeicheldrüsenkrebs.* 2017; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html.
 50. Munding, J., et al., *[Update of the S3 guidelines for pancreatic cancer. What is new for pathologists?].* Pathologe, 2014. 35(5): p. 509-18; quiz 518-20.
 51. Wallis. *Why Pancreatic Cancer Is on the Rise.* 2018; Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/why-pancreatic-cancer-is-on-the-rise/>.
 52. Gallmeier, E. and T.M. Gress, *[Pancreatic ductal adenocarcinoma].* Internist (Berl), 2018. 59(8): p. 805-822.
 53. McGuigan, A., et al., *Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes.* World J Gastroenterol, 2018. 24(43): p. 4846-4861.
 54. *Pankreaskarzinom - Klassifikation und Stadieneinteilung.* Available from: <https://www.uniklinik-ulm.de/comprehensive-cancer-center-ulm-cccu/fuer-patienten-und-angehoerige/krebserkrankungen/pankreaskarzinom.html>.
 55. Wittekind, C., *[2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors].* Pathologe, 2010. 31(5): p. 331-2.
 56. Belyaev, O., Uhl, W., *Pankreaskarzinom- Pathologie, Ätiologie und diagnostisches Vorgehen,* ed. G.T. Verlag. 2019: Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date.
 57. *TNM-System, Staging, Grading*. 2018; Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/krebs-befunde-verstehen.php>.

-
58. Seufferlein, T., et al., *S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom – Langversion 2.0 – Dezember 2021 – AWMF*. Z Gastroenterol, 2022. 60(11): p. e812-e909.
 59. Chew, C. and P.J. O'Dwyer, *The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography*. Singapore Med J, 2016. 57(6): p. 334-8.
 60. Gluth, A.e.a., *Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms – ein Update in Trillium Krebsmedizin 2014*. 2014. p. 116-121.
 61. Hartwig, W., et al., *CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy*. Ann Surg Oncol, 2013. 20(7): p. 2188-96.
 62. *ECOG Acrin Cancer Research Group*. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>.
 63. Cloyd, J.M. and T.M. Williams, *Neoadjuvant Therapy Versus Immediate Surgery for Resectable Pancreas Cancer: Still Open for Debate*. Am J Clin Oncol, 2020. 43(10): p. 752-754.
 64. Kaufmann, B., et al., *Neoadjuvant Treatment for Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*. Dig Surg, 2019. 36(6): p. 455-461.
 65. Seufferlein, T., et al., *[S3-guideline exocrine pancreatic cancer]*. Z Gastroenterol, 2013. 51(12): p. 1395-440.
 66. Werner, J. and M.W. Büchler, *Pankreaskarzinom und periampulläre Karzinome*, in *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*, J.R. Siewert, M. Rothmund, and V. Schumpelick, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 563-586.
 67. Werner, J., et al., *Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options*. Nat Rev Clin Oncol, 2013. 10(6): p. 323-33.
 68. Li, D. and E.M. O'Reilly, *Adjuvant and neoadjuvant systemic therapy for pancreas adenocarcinoma*. Semin Oncol, 2015. 42(1): p. 134-43.
 69. Sutton, J.M. and D.E. Abbott, *Neoadjuvant therapy for pancreas cancer: past lessons and future therapies*. World J Gastroenterol, 2014. 20(42): p. 15564-79.
 70. Izbicki, J.R., Perez, Daniel , Meiners, Jan , Bahra, Marcus, *Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie Pankreas*. 2018, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
 71. Partington, P.F. and R.E. Rochelle, *Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct*. Ann Surg, 1960. 152(6): p. 1037-43.
 72. Badgurjar, M.K., et al., *Laparoscopic loop cystojejunostomy: An alternative to Roux-en-Y cystojejunostomy for pancreatic pseudocyst*. J Minim Access Surg, 2021. 17(2): p. 221-225.
 73. Popoola, D., M.A. Lou, and E.H. Sims, *Traumatic pancreatic pseudocysts*. J Natl Med Assoc, 1983. 75(5): p. 515-7.
 74. Ye, J., et al., *Clinical study on cystogastrostomy and Roux-en-Y-type cystojejunostomy in the treatment of pancreatic pseudocyst: A single-center experience*. Medicine (Baltimore), 2021. 100(10): p. e25029.
 75. Are, C., M. Dhir, and L. Ravipati, *History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers*. HPB (Oxford), 2011. 13(6): p. 377-84.
 76. A., O.S. *Whipple pancreaticoduodenectomy: a historical comment*. 2007; Vol.7:[Available from: <http://www.grandroundsjournal.com/articles/gr07I0001/gr07I0001.pdf>].

-
77. Liehn, M., *Chirurgie*. 6. Auflage ed. 2016: Springer.
 78. Schumpelick, V., *Operationsatlas Chirurgie*. 4. Auflage ed. 2013: Thieme.
 79. Becker H., G.B., *Allgemein- und Viszeralchirurgie II*. 3.Auflage ed. 2015: Elsevier.
 80. Strobel, O., M.W. Büchler, and J. Werner, [*Duodenum-preserving pancreatic head resection: technique according to Beger, technique according to Frey and Berne modifications*]. *Chirurg*, 2009. 80(1): p. 22-7.
 81. Kremer, K., *Chirurgische Operationslehre*. 1990: Thieme.
 82. Hartwig, W., et al., *Improvement of surgical results for pancreatic cancer*. *Lancet Oncol*, 2013. 14(11): p. e476-e485.
 83. Narayanan, S., et al., *Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death*. *J Surg Res*, 2018. 231: p. 304-308.
 84. Wente, M.N., et al., *Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*. *Surgery*, 2007. 142(5): p. 761-8.
 85. Chen, H., et al., *Predictive factors for postoperative pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective analysis of 1465 patients*. *Pancreatology*, 2020. 20(2): p. 211-216.
 86. Partelli, S., et al., *Implications of increased serum amylase after pancreaticoduodenectomy: toward a better definition of clinically relevant postoperative acute pancreatitis*. *HPB (Oxford)*, 2020. 22(11): p. 1645-1653.
 87. Andrianello, S., et al., *Characterization of postoperative acute pancreatitis (POAP) after distal pancreatectomy*. *Surgery*, 2021. 169(4): p. 724-731.
 88. Bannone, E., et al., *Postoperative Acute Pancreatitis Following Pancreaticoduodenectomy: A Determinant of Fistula Potentially Driven by the Intraoperative Fluid Management*. *Annals of Surgery*, 2018. 268(5): p. 815-822.
 89. Paik, K.Y., J.S. Oh, and E.K. Kim, *Amylase level after pancreaticoduodenectomy in predicting postoperative pancreatic fistula*. *Asian J Surg*, 2021. 44(4): p. 636-640.
 90. Hackert, T. and M.W. Büchler, [*Management of postoperative pancreatic fistula*]. *Chirurg*, 2015. 86(6): p. 519-24.
 91. Vallance, A.E., et al., *Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review*. *HPB (Oxford)*, 2015. 17(11): p. 1040-8.
 92. Hu, B.Y., et al., *Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy*. *World J Gastroenterol*, 2016. 22(34): p. 7797-805.
 93. Bassi, C., et al., *Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition*. *Surgery*, 2005. 138(1): p. 8-13.
 94. Bassi, C., et al., *The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After*. *Surgery*, 2017. 161(3): p. 584-591.
 95. Strobel, O. and M.W. Büchler, [*Postoperative pancreatic fistula : Update of definition and grading*]. *Chirurg*, 2019. 90(Suppl 2): p. 89.

-
96. Hackert, T., et al., *Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C*. *Surgery*, 2016. 159(3): p. 872-7.
 97. Biondetti, P., et al., *Bleeding complications after pancreatic surgery: interventional radiology management*. *Gland Surg*, 2019. 8(2): p. 150-163.
 98. Loveček, M., et al., *[Postpancreatectomy haemorrhage (PPH), prevalence, diagnosis and management]*. *Rozhl Chir*, 2016. 95(9): p. 350-357.
 99. Roulin, D., et al., *Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection*. *J Gastrointest Surg*, 2011. 15(6): p. 1055-62.
 100. Floortje van Oosten, A., et al., *Diagnosis and management of postpancreatectomy hemorrhage: a systematic review and meta-analysis*. *HPB (Oxford)*, 2019. 21(8): p. 953-961.
 101. Welsch, T., et al., *Critical appraisal of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) consensus definition of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy*. *Langenbecks Arch Surg*, 2011. 396(6): p. 783-91.
 102. Singh, G., et al., *Management of post-pancreatectomy haemorrhage using resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta*. *Langenbecks Arch Surg*, 2019. 404(2): p. 253-255.
 103. Khalsa, B.S., et al., *Evolution in the Treatment of Delayed Postpancreatectomy Hemorrhage: Surgery to Interventional Radiology*. *Pancreas*, 2015. 44(6): p. 953-8.
 104. Zhang, C., et al., *Strategy and management of severe hemorrhage complicating pancreatitis and post-pancreatectomy*. *Diagn Interv Radiol*, 2019. 25(1): p. 81-89.
 105. Miura, F., et al., *Management of postoperative arterial hemorrhage after pancreato-biliary surgery according to the site of bleeding: re-laparotomy or interventional radiology*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009. 16(1): p. 56-63.
 106. Gao, F., et al., *Risk Factors and Treatment for Hemorrhage after Pancreaticoduodenectomy: A Case Series of 423 Patients*. *Biomed Res Int*, 2016. 2016: p. 2815693.
 107. Izumo, W., et al., *Evaluation of preoperative risk factors for postpancreatectomy hemorrhage*. *Langenbecks Arch Surg*, 2019. 404(8): p. 967-974.
 108. Wellner, U.F., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage--incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections*. *J Gastrointest Surg*, 2014. 18(3): p. 464-75.
 109. Wellner, U.F., et al., *Arguments for an individualized closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic resection*. *World J Gastrointest Surg*, 2012. 4(5): p. 114-20.
 110. Uggeri, F., et al., *Analysis of risk factors for hemorrhage and related outcome after pancreatoduodenectomy in an intermediate-volume center*. *Updates Surg*, 2019. 71(4): p. 659-667.
 111. Wu, X., et al., *Management of late hemorrhage after pancreatic surgery: treatment strategy and prognosis*. *J Int Med Res*, 2020. 48(6): p. 300060520929127.

-
112. Bundesausschuss, G. *Mindestmengen für Krankenhäuser*. Available from: <https://www.g-ba.de/themen/qualitaetssicherung/vorgaben-zur-qualitaetssicherung/vorgaben-mindestmengenregelungen/>.
 113. Vonlanthen, R., et al., *Toward a Consensus on Centralization in Surgery*. *Ann Surg*, 2018. 268(5): p. 712-724.
 114. Darnis, B., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): predictors and management from a prospective database*. *Langenbecks Arch Surg*, 2013. 398(3): p. 441-8.
 115. Krell, R.W., et al., *Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Propensity-Matched Analysis of Postoperative Complications Using ACS-NSQIP*. *Ann Surg Oncol*, 2021. 28(7): p. 3810-3822.
 116. Lof, S., et al., *Impact of Neoadjuvant Therapy in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma of the Pancreatic Body or Tail on Surgical and Oncological Outcome: A Propensity-Score Matched Multicenter Study*. *Ann Surg Oncol*, 2020. 27(6): p. 1986-1996.
 117. Marchegiani, G., et al., *Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications*. *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(3): p. 626-637.
 118. Kamarajah, S.K., et al., *Impact of neoadjuvant therapy on post-operative pancreatic fistula: a systematic review and meta-analysis*. *ANZ J Surg*, 2020. 90(11): p. 2201-2210.
 119. Hank, T., et al., *Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy*. *JAMA Surg*, 2019. 154(10): p. 943-951.
 120. Duarte Garcés, A.A., et al., *Reappraisal of post-pancreatectomy hemorrhage (PPH) classifications: do we need to redefine grades A and B?* *HPB (Oxford)*, 2018. 20(8): p. 702-707.
 121. Limongelli, P., et al., *Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis*. *Arch Surg*, 2008. 143(10): p. 1001-7; discussion 1007.
 122. Reddy, J.R., et al., *Reoperation following Pancreaticoduodenectomy*. *Int J Surg Oncol*, 2012. 2012: p. 218248.
 123. Ansari, D., et al., *Hemorrhage after Major Pancreatic Resection: Incidence, Risk Factors, Management, and Outcome*. *Scand J Surg*, 2017. 106(1): p. 47-53.
 124. Lang, H., P.P. Grimminger, and H.J. Meyer, *[Minimum case volume regulations in surgery from the perspective of the specialist society (DGCH) : Balancing act between science, politics, treatment reality and a range of other aspects]*. *Chirurg*, 2022. 93(4): p. 342-348.
 125. Hartwig, W., et al., *Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation*. *Ann Surg*, 2015. 261(3): p. 537-46.
 126. Sanjay, P., et al., *Late post pancreatectomy haemorrhage. Risk factors and modern management*. *Jop*, 2010. 11(3): p. 220-5.
 127. Treckmann, J., et al., *Sentinel bleeding after pancreaticoduodenectomy: a disregarded sign*. *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(2): p. 313-8.
 128. Pottier, E., et al., *Endovascular management of delayed post-pancreatectomy haemorrhage*. *Eur Radiol*, 2016. 26(10): p. 3456-65.

9 Anhang

9.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Neuroendokrine Pankreastumore [46].....	14
Tabelle 2 Die TNM Klassifikation nach UICC 2017 [56].....	16
Tabelle 3 Stadium UICC 2017 [56].....	16
Tabelle 4 R-Klassifikation der Residualtumore [54].....	17
Tabelle 5 Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive [58]	18
Tabelle 6 ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology [61]	19
Tabelle 7 Einteilung der PPH [3, 5]	31

9.2 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 Altersverteilung der Patienten zum OP-Zeitpunkt.....	43
Diagramm 2 Geschlechterspezifische Altersverteilung zum OP-Zeitpunkt	44
Diagramm 3 Patientenverteilung nach ihrer Vorerkrankungen.....	45
Diagramm 4 Patientenverteilung nach der ASA-Klassifikation.....	45
Diagramm 5 Präoperativer Hämoglobinwert	47
Diagramm 6 Verteilung der präoperativen Symptome	48
Diagramm 7 Verteilung der Verdachtsdiagnosen.....	49
Diagramm 8 Verteilung der Lokalisation der Erkrankung	49
Diagramm 9 Verteilung der OP-Techniken	51
Diagramm 10 Verteilung der OP-Zugänge.....	52
Diagramm 11 Verteilung der Diagnosen	54
Diagramm 12 T-Stadien	55
Diagramm 13 L-/ V-/ Pn- Stadien	56
Diagramm 14 Verteilung der POPF.....	58
Diagramm 15 Verteilung der PPH.....	59
Diagramm 16 Auftreten der PPH.....	59
Diagramm 17 Postoperative Diagnostik/ Intervention	60
Diagramm 18 Erkennen der Blutung.....	61
Diagramm 19 Verteilung der Sentinelblutungen.....	62
Diagramm 20 Auswertung des Re-Operations Zeitpunktes	63
Diagramm 21 Postoperativer Transfusionsbedarf	65
Diagramm 22 Postoperative Komplikationen	66
Diagramm 23 Patientenverteilung bezüglich der Clavien-Dindo Klassifikation	67
Diagramm 24 Ende des Klinikaufenthalts	68

10 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Aa.	Arteriae
Bzw.	beziehungsweise
Cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DI	Deziliter
EK	Erythrozytenkonzentrat
EUS	Endosonographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
G/dl	Gramm pro Deziliter
GI	Gastrointestinal
GLP	Glucagon-like Peptid
G	Gramm
Hb	Hämoglobin
IPMN	intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
Kg	Kilogramm
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M.	Musculus
Mg	Milligramm
Mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
POAP	Postoperative akute Pankreatitis
PPH	Postpancreatectomy hemorrhage
POPF	Postoperative Pankreasfistel
PSTI	Pancreatic secretory trypsin inhibitor
SD	Standardabweichung
V.	Vene

11 Zustimmung der Ethikkommission



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Rainer Christoph Miksch
Klinikum der Universität München
Klinik f. Allgemein-, Viszeral-,
Gefäß- und Transplantationschirurgie
Klinikum Großhadern
81377 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

04.01.2018/sc

Projekt Nr: **17-844** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Die postoperative Blutung - eine Komplikation nach Pankreasresektion
Antragsteller: Rainer Christoph Miksch, Klinikum der Universität München, Klinik f. Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrter Herr Miksch,

der Antrag zur o.g. Studie wurde auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen entsprechend § 15 der Berufsordnung und des Fakultätsrechts beraten.


Die Ethikkommission (EK) erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.

Die Ethikkommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. C. Belka, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. St. Endres, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczeny, Prof. Dr. A. Gerbes, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. Ch. Heumann, Prof. Dr. V. Klaus, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. A. Nassehi, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. I. Sake, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. A. Spickhoff, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. C. Wendtner, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

12 Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank Prof. Dr. Werner, dem Leiter des Pankreaszentrums am Universitätsklinikums der LMU München, welcher mir ermöglicht hat in seinem Team wissenschaftlich tätig zu werden. Prof. Dr. Werner hat mich in der Forschung spannender Themen in der Pankreaschirurgie immer begleitet und sehr unterstützt. Ich bedanke mich sehr für die Möglichkeit an einem High-Volume Zentrum der Pankreaschirurgie, unter der Leitung von Prof. Dr. Werner promovieren zu dürfen.

Ein sehr großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. D'Haese für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Ich bedanke mich für seine stets engagierte Betreuung in der Umsetzung meiner Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Miksch, der diese Arbeit erst möglich machte und mich bei der Ausarbeitung meiner Dissertation stets durch zielführende Diskussionen und fachliche Hilfestellungen begleitet und unterstützt hat. Ich bedanke mich herzlich für das sehr zuverlässige und freundschaftliche Mentoring meiner Dissertation. Dr. Miksch ist ein fachlich sehr kompetenter Betreuer mit viel Verständnis und Empathie, welcher gerne durch schwierige Phasen meiner Dissertation geholfen hat.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, welche mir mein Studium ermöglicht haben und mich in allen meinen Lebensphasen unterstützt haben.

Danke an meine Studienkolleginnen (Celina, Laura, Dodo und Ena), die zu meinen engsten Freundinnen geworden sind.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner engen Freundin Sophia für die besonderen gemeinsamen Jahre bedanken.

13 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Boda, Claudia

Name, Vorname

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

Die postoperative Blutung nach Pankreasresektion (Postpancreatectomy hemorrhage PPH)

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.

Traunstein, 02.12.2014

Ort, Datum

Boda, Claudia

Unterschrift Doktorandin/Doktorand