

Aus der Klinik für Allgemein- Viszeral-  
und Minimal-Invasive Chirurgie des Städtischen  
Klinikums Wolfenbüttel  
(Prof. Dr. med. H. Keck)

**Die transpankreatische Pankreatojejunostomie nach  
partieller Duodenopankreatektomie in einem Haus  
der Grund- und Regelversorgung.**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Grzegorz Kocowski**

aus

**Posen (Polen)**

**Göttingen 2016**

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. H. Keck

Koreferent: PD Dr. Dr. Albrecht Neeße

Drittreferent: Prof. Dr. Lutz Trojan

Datum der mündlichen Prüfung: 19.12.2017

## ***Inhaltsverzeichnis***

<b>1</b>	<b><i>EINLEITUNG</i></b> .....	<b>9</b>
1.1	Allgemeine Einführung .....	9
1.2	Historische Einführung.....	10
1.3	Pankreasresektionen .....	12
1.3.1	Pankreaskarzinom.....	12
1.3.2	Die R0-Resektion.....	13
1.3.3	Anastomosentechniken am Pankreas .....	15
1.4	Mindestmengenproblematik in der Pankreaschirurgie .....	16
1.5	Exzellenzzentrum für Pankreaschirurgie .....	18
<b>2</b>	<b><i>PROBLEMSTELLUNG</i></b> .....	<b>19</b>
2.1	Hauptzielkriterium.....	19
2.2	Nebenzielkriterien .....	20
<b>3</b>	<b><i>METHODIK UND PATIENTEN</i></b> .....	<b>20</b>
3.1	Patienten.....	20
3.1.1	Eigene Patientengruppe.....	20
3.1.2	Vergleichsgruppen .....	20
3.1.3	Vergleichbarkeit der Patientenkollektive .....	21
3.1.4	Ausschlusskriterien .....	23
3.2	Datenerhebung.....	23
3.3	Statistische Verfahren .....	24
3.4	Die Anastomosentechnik in der untersuchten Patientengruppe ...	25
3.5	Definitionen .....	29

3.5.1	ASA-Score .....	29
3.5.2	UICC-TNM Klassifikation Pankreaskarzinom.....	29
3.5.3	Histopathologisches R-Merkmal.....	30
3.5.4	Postoperative Pankreasfistel (POPF) .....	30
3.5.5	Postoperative Magenentleerungsstörung (DGE).....	32
3.5.6	Anastomoseninsuffizienz .....	32
3.5.7	Postoperative Wundinfektionen .....	33
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2</b>	<b>Perioperative Variablen .....</b>	<b>35</b>
<b>4.3</b>	<b>Präoperative Daten .....</b>	<b>38</b>
4.3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	38
4.3.2	Hauptdiagnose.....	38
4.3.3	Laborchemische Parameter .....	39
4.3.4	Vorerkrankungen, Voroperationen .....	40
4.3.5	Rauchen .....	41
4.3.6	Biliäre Drainage präoperativ .....	42
4.3.7	ASA-Klassifikation .....	42
4.3.8	Body- Mass- Index.....	44
<b>4.4</b>	<b>Intraoperative Daten .....</b>	<b>44</b>
4.4.1	Operationszeit .....	44
4.4.2	Blutverlust .....	45
<b>4.5</b>	<b>Postoperative Daten .....</b>	<b>46</b>
4.5.1	Histologie .....	46
4.5.2	R1- Resektion .....	48
4.5.3	Somatostatinanaloga .....	48
<b>4.6</b>	<b>Komplikationen .....</b>	<b>49</b>
4.6.1	Pankreasfistel.....	49

4.6.2	Anastomoseninsuffizienz .....	50
4.6.3	Magenentleerungsstörung.....	51
4.6.4	Hämorrhagie .....	52
4.6.5	Wundinfektion .....	52
<b>4.7</b>	<b>Sterblichkeit .....</b>	<b>53</b>
<b>4.8</b>	<b>Vergleich mit anderen Patientenkollektiven .....</b>	<b>53</b>
<b>5</b>	<b><i>DISKUSSION</i>.....</b>	<b>58</b>
<b>5.1</b>	<b>Die untersuchte Patientengruppe und Operationsmethode .....</b>	<b>58</b>
<b>5.2</b>	<b>Kritik an der Methodik.....</b>	<b>58</b>
<b>5.3</b>	<b>Matratzennaht .....</b>	<b>59</b>
<b>5.4</b>	<b>Radikalität der onkologischen Resektion .....</b>	<b>63</b>
<b>5.5</b>	<b>Morbidität und Mortalität .....</b>	<b>64</b>
<b>5.6</b>	<b>Mindestmengen in der Pankreaschirurgie .....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b><i>ZUSAMMENFASSUNG</i> .....</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b><i>LITERATURVERZEICHNIS</i>.....</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b><i>DANKSAGUNG</i>.....</b>	<b>80</b>

**I. Abkürzungsverzeichnis**

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CA 19-9	Carbonhydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
DEPKR	Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGE	<i>Delayed gastric emptying</i>
DM	Diabetes mellitus
EK	Erythrozyten-Konzentrat
FFP	Fresh frozen plasma
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPMN	Intrapapilläre muzinöse Neoplasie
ISGPF	International Study Group on Pancreatic Fistula
KW	Kausch- Whipple
MOF	Multiorganversagen
NET	Neuroendokriner Tumor
PD	Partielle Pankreatoduedenektomie
PG	Pankreatogastrostomie
PJ	Pankreatojejunostomie
PK	Pankreaskarzinom
POPF	Postoperative Pankreasfistel
PPPD	Pyloruserhaltende partielle Pankreatoduedenektomie
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
WF	Wolfenbüttel
FR	Freiburg
HH	Hamburg

## **II. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Derzeit geltende Mindestmengen	16
Tabelle 2: Statistische Aussagekraft in Bezug auf die jährliche OP-Anzahl	18
Tabelle 3: Stadien des Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse	29
Tabelle 4: Die Kriterien für Fistelklassifikation nach ISGPF	31
Tabelle 5: Klassifikation der Magenentleerungsstörung nach Pankreaschirurgie	32
Tabelle 6: Pankreaschirurgie in Klinikum Wolfenbüttel im Zeitraum 2004-2014	34
Tabelle 7: Perioperativen Variablen	36
Tabelle 8: Hauptdiagnose bei den pankreasresezierten Patienten in Wolfenbüttel	39
Tabelle 9: Diabetes mellitus als statistisch relevante Variable bei Pankreaskarzinom	40
Tabelle 10: Die histologische postoperative Diagnose	46
Tabelle 11: Die Häufigkeit nominaler Variablen bei Pankreaskarzinom	47
Tabelle 12: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression	47
Tabelle 13: Postoperative Pankreasfistel in dem untersuchten Patientenkollektiv	49
Tabelle 14: Die Häufigkeit nominaler Variablen für Patienten mit und ohne POPF	50
Tabelle 15: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression	50
Tabelle 16: Postoperative Wundinfektionen und Wunheilungsstörungen	52
Tabelle 17: Zusammenstellung der Daten aus drei Vergleichskollektiven	53
Tabelle 18: Vergleich der Patientengruppen aus Wolfenbüttel und Freiburg	54
Tabelle 19: Vergleich der metrischen Variablen	55
Tabelle 20: Histologische Diagnosenverteilung in den Vergleichsgruppen	55
Tabelle 21: Vergleich DGE Wolfenbüttel und Freiburg	56
Tabelle 22: Ergebnisse der partiellen Pankreatoduodenektomie in Studien	57
Tabelle 23: Entwicklung der Mindestmengen bei Pankreaseingriffen	68

### **III.                    *Abbildungsverzeichnis***

Abbildung 1: Partielle Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple	25
Abbildung 2: Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie nach Traverso-Longmire.	26
Abbildung 3: Die Pankreatojejunostomie in modifizierter Matratzentechnik	28
Abbildung 4: Kausch-Whipple vs. PPPD in Klinikum Wolfenbüttel	35
Abbildung 5: Altersverteilung bei der POPF und bei PK	38
Abbildung 6: Das Rauchen bei den Patienten mit und ohne POPF	41
Abbildung 7: Das Rauchen bei den Patienten mit und ohne Pankreaskarzinom	42
Abbildung 8: ASA- Klassifikation in der untersuchten Gruppe	43
Abbildung 9: ASA-Klassifikation bei den Patienten mit POPF	43
Abbildung 10: BMI bei den Patienten mit Pankreaskarzinom und mit POPF	44
Abbildung 11: Stadieneinteilung der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas	46
Abbildung 12: Patienten mit histologischem Merkmal pR1	48
Abbildung 13: Magenentleerungstörung nach Pankreatikoduodenektomie	51
Abbildung 14: Postoperative Pankreasfistel in 3 Patientenkollektiven	56



# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemeine Einführung**

Die partielle Duodenopankreatektomie gehört nach wie vor zu den anspruchsvollsten Operationsverfahren in der Chirurgie. In den letzten drei Jahrzehnten ist es gelungen, die 30-Tage-Krankenhausmortalität der Kausch-Whipple-Operation von über 20% auf unter 5% an spezialisierten Zentren zu senken. Die technischen Details der Durchführung der partiellen Pankreatoduodenektomie sind aber weiter Gegenstand kontroverser Diskussion. Operationen am Pankreas erfolgen hauptsächlich aufgrund von Pankreaskarzinomen, Papillenkarzinomen, chronischer Pankreatitis und zystischer Tumoren, heutzutage jedoch sehr selten infolge einer akuten Pankreatitis.

Beim Pankreaskarzinom ist die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion) die einzige eventuell kurative Therapie. Das ist leider nur bei circa 10 % der Patienten möglich, da der Primärtumor häufig lokal nicht mehr resektabel ist, oder Fernmetastasen bestehen. Nach Operation und adjuvanter Chemotherapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei bis zu 23 % (Oettle et al. 2007). Zwei Drittel aller Pankreaskarzinome wachsen im Kopfbereich.

In der Ära der immer besseren Bildgebung mittels CT, MRT und Endosonografie werden Pankreasneoplasien heute viel öfter im Frühstadium entdeckt, wo noch keine Invasivität nachzuweisen ist und eine kurative Behandlungsmöglichkeit mittels operativer Therapie besteht. Unter dem genannten Aspekt muss man davon ausgehen, dass die Anzahl von komplexen Pankreaseingriffen steigen wird. Dies spiegelt sich in statistischen Daten wider (Peschke et al. 2014). Im Jahr 2005 waren das 8 904 Fälle, in 2011 schon 10 577 Fälle. Die Morbidität nach Pankreasresektionen ist mit 30-50% immer noch sehr hoch (Chromik et al. 2011). Die pankreatoenterische Anastomose gilt als „Achilles-Ferse“ in der Pankreaschirurgie. Die Variabilität bei der pankreatoenterischen Anastomose ist sehr groß, was nahelegt, dass es keine ideale Vorgehensweise gibt. Viele Zentren propa-

gieren ihre „eigene“ Anastomose, die sie mit guten Ergebnissen in Fallserien und anderen Beobachtungsstudien belegen.

## 1.2 Historische Einführung

Die Geschichte der Duodenopankreatektomie hat am Ende des 19. Jahrhunderts mit sehr schlechten Ergebnissen bezüglich der Mortalität begonnen. Heutzutage konnte diese bis auf nur 2% reduziert werden.

1898 erfolgte die erste Duodenopankreaskopfresektion durch Alessandro Codivilla in Imola, Italien. Wegen fehlender Veröffentlichung bzw. fehlenden Operationsberichten bezüglich dieser Operation wurde der Chirurg lange nicht als Pionier der Pankreaschirurgie anerkannt. Die Debatte findet noch heute statt (Schnelldorfer et al. 2009).

Walther Kausch (geb. 17. Juli 1867 in Königsberg; † 24. März 1928 in Berlin) war ein deutscher Chirurg. Im August 1909 operierte Kausch in Berlin die erste partielle Duodenopankreatektomie bei periampullärem Tumor. Die zweizeitige Prozedur hat er veröffentlicht in: *Beiträge zur Klinischen Chirurgie* 78 (1912), S. 439-451 (Kausch 1912). Bei der ersten Operation legte er eine Cholecystoenterostomie an, um den Ikterus zu beseitigen. Sechs Wochen später resezierte er das proximale Duodenum mit distalem Gallengang und Pankreaskopf. Den Pankreasstumpf anastomosierte Kausch einstülpend mit dem verbliebenen distalen Duodenum. Der Patient verstarb 9 Monate später infolge einer Cholangitis.

Die erste einzeitige partielle Duodenopankreatektomie hat Hirschel bei einem Patienten mit Papillenkarzinom in Heidelberg 1912 durchgeführt (Crist und Cameron 1992).

Im Jahr 1935 hat der amerikanische Chirurg A.O. Whipple eine Serie von 3 Patienten beschrieben, bei denen die zweizeitige partielle Duodenopankreatektomie durchgeführt wurde (Whipple et al. 1935). Er modifizierte die Methode weiter, indem er die Cholecystogastrostomie durch eine Roux-Y Cholecystojejunostomie ersetzte. Im Jahr 1940 führte er seine erste einzeitige, radikale Duodenopankreatektomie mit einer *En-bloc*-Resektion des distalen Magens durch. In den folgenden Jahren erfolgten die Versuche der alternativen Anastomosierung des Restpankreas.

Die erste Pankreatikojejunostomie hat Hunt im Jahr 1940 eingeführt; er benutzte auch den Ductus choledochus anstatt der Gallenblase für die biliodigestive Anastomose. Im Jahr 1946 publizierten Waugh und Clagett eine Serie von Patienten, bei denen die Anastomosierung des Pankreas mit dem Magen erfolgte (Waugh und Clagett 1946). Von 1942 bis 1944 erweiterte Rockey die Whipple-Operation. Bei seinem Eingriff wird die gesamte Bauchspeicheldrüse mit dem Duodenum (totale Duodenopankreatektomie) und der Milz entfernt und damit eine radikalere Lymphadenektomie ermöglicht. Als Vorteile dieser Methode gelten eine bessere Radikalität besonders bei multifokalem Karzinom, eine sicherere R0-Resektion, eine radikalere Lymphadenektomie und eine fehlende Pankreasanastomose.

Trotz dieser Radikalität ließ sich dadurch weder eine Verminderung der Letalitätsrate bei der Operation noch eine Verlängerung der Überlebenszeiten erzielen (Connolly et al. 1987, Edis et al. 1980). Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 18 Monaten, also keinesfalls besser als bei der partiellen Resektion, vor allem wegen der gleichen Häufigkeit des Auftretens von lokalen Tumorrezidiven.

## **1.3 Pankreasresektionen**

### **1.3.1 Pankreaskarzinom**

Die häufigste Indikation für resezierende Eingriffe am Pankreas ist eine Raumforderung im Pankreasparenchym, eine periampulläre Raumforderung oder chronische, therapieresistente Beschwerden bei chronischer Pankreatitis. Bei über der Hälfte der operierten Patienten wird ein Adenokarzinom des Pankreaskopfes festgestellt. Trotz wissenschaftlicher Fortschritte der letzten Jahre sind die Risikofaktoren für die Entstehung von Pankreaskarzinomen nicht belegbar identifiziert. Es ist bis jetzt nur akzeptiert, dass starke Raucher ein 2- bis 5- fach höheres Risiko tragen, an Pankreaskarzinomen zu erkranken (Lowenfels und Maisonneuve 2006). Diabetes mellitus gilt als anamnestischer Risikofaktor (Huxley et al. 2005). Die ernährungsbedingten Risikofaktoren konnten bisher nicht ausreichend belegt werden (Seufferlein 2013). Alkohol ist zwar kein direkt ursächlicher Faktor, wohl aber ein möglicher Risikofaktor durch die häufig durch Alkohol induzierte chronische Pankreatitis. Adipositas ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert (Michaud et al. 2001). Nach der chirurgischen Therapie mit kurativer Intention sollte bei allen Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms unabhängig vom R-Stadium eine adjuvante Chemotherapie erfolgen (Seufferlein 2013). Diese Empfehlung basiert auf den Resultaten mehrerer randomisierter klinischer Studien (u.a. ESPAC-1, ESPAC-3, CONKO-001, EORTC, RTOG, JSAP-02).

Laut dem Bericht über Krebsgeschehen in Deutschland des Robert-Koch-Instituts von 2016 „erkrankten in 2013 8.660 Männer und rund 8.480 Frauen an Bauchspeicheldrüsenkrebs in Deutschland, die Zahl der Sterbefälle lag im selben Jahr bei insgesamt 16.601. Aufgrund der schlechten Überlebensaussichten entspricht die 5-Jahres-Prävalenz ungefähr der Zahl der jährlichen Neuerkrankungen: etwa 18.000

Menschen lebten Ende 2013 in Deutschland mit einem bösartigen Tumor des Pankreas, der in den vorausgegangenen fünf Jahren diagnostiziert worden war.

Die Aggressivität der Erkrankung mit früher peritonealer Dissemination und Metastasierung, vor allem in die Leber, äußert sich oft in einer schweren Begleitsymptomatik und raschem Verlauf. Die Lokalrezidivrate ist hoch.

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 74,1 Jahre für Frauen und 70,4 Jahre für Männer. Bis 2020 ist mit einem weiteren Anstieg der Erkrankungs- und Sterbefälle zu rechnen, der nur zum Teil durch eine Zunahme der Zahl älterer Menschen in der Bevölkerung zu erklären ist. Der aktuelle Trend beträgt 2,0% bei Frauen und 0,8% bei Männern (durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2003 und 2013). Damit ist zu erwarten, dass im Jahr 2020 etwa 10.400 Frauen und 10.200 Männer am Pankreaskarzinom erkranken“ werden (Barnes 2016). Weltweit tritt die Erkrankung in den stärker entwickelten Regionen häufiger auf. Sowohl Inzidenz als auch Sterblichkeit liegen in Europa und Nordamerika deutlich höher als in Asien oder Afrika.

### **1.3.2 Die R0-Resektion**

Eine kurative Resektion ist der wichtigste Faktor für das Langzeitüberleben. Das Ziel der Operation ist die mikroskopisch komplette Entfernung des Tumors (R0)(Wagner 2004). Patienten nach einer R1- oder gar R2-Resektion haben außer einer möglichen Verbesserung der Lebensqualität keinen Überlebensvorteil gegenüber einer explorativen Laparotomie oder der Anlage von Umgehungsanastomosen (Klempnauer 1995).

Die R0-Resektionsraten sind als Qualitätsparameter für onkologisch adäquate Chirurgie anerkannt. Die R0-Raten in der Literatur sind sehr heterogen und liegen zwischen 15 und 80%. Ursächlich für diese Heterogenität können verschiedene Techniken in der pathologischen Aufbereitung sowie

die Verwendung von unterschiedlichen Definitionen des R0-Status sein (0 vs. 1mm Abstand)(Strobel 2016). Eine Metaanalyse von Chandrasegaram, publiziert 2015, analysierte 3 Datenbanken von 1946 bis 2014 mit insgesamt 4376 Patienten. Diese Metaanalyse beschäftigte sich mit der Frage des R0-Status abhängig von der histopathologischen Aufbereitung. Die 3 Gruppen wurden folgend gewählt: Axiale Schnitfführung und 1 mm Sicherheitsabstand, andere Schnitfführung und 1 mm Sicherheitsabstand, alle Schnitfführungen und 0 mm Sicherheitsabstand. Die R0-Raten waren am geringsten in der Gruppe 1: 29% (vs. 49% in der Gruppe 2 und 72% in der Gruppe 3). Die Schlussfolgerung der Analyse ist, dass die axiale Schnitfführung des Präparates mit Berücksichtigung des 1 mm Sicherheitsabstandes eine sinnvolle Bedingung für die R0-Status Definition ist (Chandrasegaram MD 2015). Es besteht die Notwendigkeit eines internationalen Konsensus hinsichtlich Standardisierung der histopathologischen Aufarbeitung der Pankreaspräparate. Die Technik beschreibt ausführlich Esposito: Eine axiale Schnitfführung vertikal zur *Pars descendens* des Duodenum nach einer definierten Färbung des frischen bzw. fixierten Präparates sowie richtige Orientierung des Resektates durch direkte Zusammenarbeit mit dem OP-Team oder sog. Landmarken mittels Fäden (Esposito 2008).

Die limitierenden Merkmale für eine kurative Resektion des Pankreaskarzinoms sind meist: Vorliegen von Fernmetastasen (Leber, extraabdominal, Peritoneum, Omentum majus und minus, Lymphknotenbefall außerhalb des Resektionsgebietes); Invasion in die A. mesenterica superior, V.cava inferior, Aorta oder Plexus coeliacus oder Beteiligung des mesenterialportalen Venenplexus. Bei makroskopischem wie auch bei mikroskopischem postoperativem Residuum an den Resektionsgrenzen hat die Erkrankung die Prognose wie ein lokal fortgeschrittenes Karzinom (Li 2004). Das Tumorstaging erfolgt standardmäßig nach der TNM-Klassifikation. Für die klinische Praxis und chirurgische Entscheidungen kann man jedoch eine Einteilung in drei Kategorien anwenden: Resezierbares Karzinom, lokal fortgeschrittenes Karzinom (alle N1), metastasiertes Karzinom (alle M1) (Greene 2003).

### 1.3.3 Anastomosentechniken am Pankreas

Die pankreatointestinalen Anastomosen nach Pankreatoduodenektomie gehören zu den schwierigsten, zeitaufwändigsten und komplikationsträchtigsten im Bereich des Abdomens. Die Wahl der besten Anastomose bleibt immer noch ein Gegenstand der Diskussion. Aus technischer Hinsicht sollte eine solche Anastomose folgende Kriterien erfüllen: sie sollte bei jedem Patienten möglich sein, technisch einfach durchführbar und mit wenigen POPF mit nachfolgenden Komplikationen belastet sein (Grobmyer et al. 2010). Aktuell existieren ca. 80 Anastomosen-Methoden bei fehlendem Goldstandard.

Es gibt zwei Haupttypen von Anastomosen: die Verbindung des Pankreasstumpfes mit dem Darm (Magen) durch Invagination und die Anastomosen zwischen Pankreasgang und Darm (sog. *duct-to-mucosa*). Viele Faktoren erhöhen das Risiko einer postoperativen Pankreasfistel (POPF). Die wichtigsten sind: Kleiner Durchmesser des Pankreasganges und weiche, fetthaltige Textur des Parenchyms (Ansorge et al. 2012). Die Anzahl von POPF liegt bei 5-30%, abhängig von der Fisteldefinition (Huang et al. 2008). Die Anastomose durch Invagination kann man als End-zu-End oder End-zu-Seit realisieren. Die Anastomose End-zu-End kann nicht ausgeführt werden, wenn das Verhältnis zwischen Darmlumen und Pankreasstumpf nicht stimmt. Bei der Anastomose ist aber eine zusätzliche Enterotomie bzw. Gastrotomie nicht notwendig. Die End-zu-Seit Anastomose kann man als eine *duct-to-mucosa* (Pankreatikojejunostomie) oder mit Invagination *dunking* (Pankreatojejunostomie, Pankreatogastrostomie) ausführen. Die Patienten des Klinikums WF erhielten bei Pankreatoduodenektomie eine End-zu-Seit-Pankreatojejunostomie mit Invagination (*dunking*). Weitere Standpunkte zur Anastomosentechnik werden in der Diskussion der Arbeit erläutert.

## 1.4 Mindestmengenproblematik in der Pankreaschirurgie

Mindestmengen sind im deutschen Gesundheitssystem ein nicht selten kontrovers diskutiertes Thema. Im Jahre 2004 trat durch Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) die erste Mindestmengenregelung in Kraft. Hiervon waren ca. 25% der Akutkrankenhäuser betroffen. Es wurden für bestimmte Prozeduren, u.a. Pankreaschirurgie, die erforderlichen Fallzahlen festgelegt. Die Frage, ob die Mindestmengen die Versorgung verbessern, wurde bisher von keiner Studie beantwortet. Nicht jeder Entscheidung hinsichtlich Mindestmengen in Deutschland liegt eine systematische Übersichtsarbeit zugrunde.

<b>Prozedur/Leistung</b>	<b>Mindestmenge pro KH/ Jahr</b>
Lebertransplantation	20
Nierentransplantation	25
Komplexe Eingriffe am Organsystem Ösophagus	10
<b>Komplexe Eingriffe am Organsystem Pankreas</b>	<b>10</b>

**Tabelle 1: Derzeit geltende Mindestmengen (Pieper, 2014).**

Pieper et al. haben eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis systematischer Übersichtsarbeiten im Zeitraum bis Juli 2012 publiziert (Pieper et al. 2013). Die evidenzbasierte transparente Analyse der Autoren, gestützt auf zwei Studien (Gooiker et al. 2011, Van Heek et al. 2005), findet



nur die Pankreaschirurgie als einzige Prozedur im Mindestmengenkatalog mit einem starken Zusammenhang zwischen Leistungsmenge des Krankenhauses und der Ergebnisqualität. LaPar et al., haben eine Patientenpopulation von über 260 000 im Jahr 2008 untersucht, die sich einer der folgenden Prozeduren unterzogen haben: Pankreasresektion, Bauchaortenaneurysma-Operation, Ösophagusresektion, Koronar-Bypass. Der Zusammenhang zwischen der Krankenhausprozedur und der Mortalität wurde rigoros bewertet, adjustiert zur Patientendemografie, Komorbiditäten und Elektivstatus der Operation. Die nicht adjustierte Sterblichkeitsrate bei Pankreaseingriffen betrug 4,7%. Das Krankenhausvolumen war in keiner der vier Prozeduren ein Prädiktor für die Mortalität in Krankenhäusern (LaPar et al. 2012). Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Prozedurhäufigkeit allein nichts über die chirurgische Qualität aussagt, was sich im Grunde mit dem Fazit von Pieper et al. deckt, dass die Leistungsmenge nur ein Einflussfaktor ist, der die Behandlungsergebnisse aber nicht vollständig erklären kann (Buia und Hanisch 2015).

Walker et al. haben untersucht, wie die Mortalität nach bestimmten chirurgischen Eingriffen und die Anzahl der jährlich vorgenommenen Eingriffe die Angabe beeinflusst, wie viele Eingriffe notwendig wären, um mit unterschiedlicher statistischer Power eine schlechte Performance erkennen zu können (Walker et al. 2013).

Definitionsgemäß ist die Performance schlecht, wenn die Mortalität doppelt so hoch ist wie die nationale Gesamtmortalität. Bei kleinen Fallzahlen kann überhaupt keine valide Aussage getroffen werden.

	Nationale postoperative Mortalität (%)	Jährliche Anzahl, Median (n)	Notwendige Eingriffe (n) zur Detektion schlechter Performance		
			Statistische Power (%)		
			60	70	80
Operation nach Hüftfraktur	8,4	31	56	75	102
Ösophagektomie bzw. Gastrektomie	6,1	11	79	109	148
Resektion bei Darmkrebs	5,1	9	95	132	179

**Tabelle 2: Statistische Aussagekraft in Bezug auf die jährliche OP-Anzahl (Walker et al. 2013)**

Aus der Mindestmengenregelung ergeben sich erhebliche Konsequenzen für die Weiterbildung und die flächendeckende Versorgung (Jähne 2007). Um eine hohe Behandlungsqualität bei relativ niedrigen Patientenzahlen zu erreichen, werden die komplexen Eingriffe bevorzugt dem erfahrenen Chirurgen überlassen. Damit wird der Kompetenzerwerb für die jüngeren Kollegen erschwert. Andererseits ist allein die aktive Assistenz bei solchen Eingriffen für die auszubildenden Chirurgen sehr wertvoll.

## 1.5 Exzellenzzentrum für Pankreaschirurgie

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) führt bundesweit Zertifizierungen durch, die besondere Expertise mit großen OP-Zahlen nachweisen. Ein Exzellenzzentrum ist die höchste Stufe der Zertifizierung.

„Ein Exzellenzzentrum ist eine der führenden und größten Einrichtungen in klinischer Erfahrung, personeller und sachlicher Ausstattung sowie wissenschaftlicher Arbeit in dem jeweiligen Fachgebiet.“(DGAV 2014)

Die Zertifizierungsordnung der DGAV verlangt zur Anerkennung als Exzellenzzentrum u.a. folgende Fallzahlen:

Totale Pankreatektomien und Pankreaskopfresektionen :	75 / Jahr.
Pankreaslinksresektionen :	15 / Jahr.
Weitere Eingriffe am Pankreas :	60 / Jahr.
Interventionelle Therapien (PTC, Abszessdrainagen, Stentung) :	100 / Jahr.

Die für Zertifizierung verlangten OP-Zahlen sind viel höher als die Mindestmengen des GBA. Schon bei einem Kompetenzzentrum sind es mindestens 25 Pankreaskopfresektionen im Jahr.

## **2 Problemstellung**

### **2.1 Hauptzielkriterium**

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse und die Auswertung der in einem Haus der Grund- und Regelversorgung angewendeten Anastomosentechnik am Pankreas und der postoperativen Morbidität und Mortalität. Die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen der sog. *High-volume*-Zentren und der Literatur verglichen. Zusätzlich wurden auch die bekannten Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom und die postoperativen Komplikationen bei dem Patientengut aus dem Klinikum Wolfenbüttel analysiert.

## **2.2 Nebenzielkriterien**

Das weitere Ziel der Arbeit ist die Antwort auf die Frage, ob die in einem Haus der Grund- und Regelversorgung erreichte Ergebnisqualität der zu erwartenden bei der Mindestmengenregelung bei Pankreaschirurgie entspricht.

## **3 Methodik und Patienten**

### **3.1 Patienten**

#### **3.1.1 Eigene Patientengruppe**

Alle Patienten (n=95), die in der chirurgischen Abteilung des Klinikums Wolfenbüttel im Zeitraum zwischen Februar 2004 und Februar 2015 eine partielle Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple oder eine pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD) nach Traverso-Longmire erhalten haben, wurden in die vorliegende Arbeit einbezogen. Bei allen o.g. Operationen wurde die standardmäßige Technik der Pankreatojejunostomie ausgeführt. Die Rekonstruktion erfolgte durch die modifizierte Matratzennahttechnik nach Neuhaus.

#### **3.1.2 Vergleichsgruppen**

Die erste Vergleichsgruppe wurde in der Dissertation von Ullrich Wellner aus der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Freiburg im Zeitraum 08/2001 bis 08/2007 untersucht (Wellner 2008). In dieser Gruppe konnte man die Charakteristika bezüglich präoperativen

Parametern, Operationstechnik, histologischen Diagnosen und postoperativen Komplikationen direkt vergleichen.

Die zweite Gruppe von Patienten stammt aus dem nationalen Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und zwei internationalen *high-volume*-Zentren (Agia Olga Krankenhaus in Athen, Griechenland, und das Universitätsklinikum Mailand, Italien). Diese Gruppe wurde in einer kontrollierten, prospektiv-randomisierten Multicenterstudie im Zeitraum von 2009 bis 2011 von Frau Dr. Anne Kerstin Stehr untersucht (Stehr 2012). Mit dieser Patientengruppe wurde nur die postoperative Morbidität, OP-Zeit und Krankenhausverweildauer verglichen; dies unter der Annahme, dass sich die demografischen und statistischen Charakteristika der Patientengruppen nicht signifikant unterscheiden.

Beide Patientenkollektive stammen aus aktuellen Exzellenzzentren für Pankreaschirurgie nach den Kriterien der Zertifizierung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie.

Die weiteren Vergleichskollektive stammen aus der Literatur und wurden bezüglich der postoperativen Morbidität und Mortalität mit den Ergebnissen aus Wolfenbüttel verglichen.

### 3.1.3 Vergleichbarkeit der Patientenkollektive

In allen 3 Patientenkollektiven wurden die Patienten eingeschlossen, die eine Kausch-Whipple- oder PPPD-Operation **mit Pankreatojejunostomie** erhalten haben. In Wolfenbüttel waren das alle Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2014 (n=95), in der Universitätsklinik Freiburg alle Patienten im Zeitraum vom 27.08.2001 bis 27.08.2007 (n=115) und im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine randomisierte Gruppe aus dem Zeitraum vom 03/2009 bis 05/2011 (n=101).

Um die Ergebnisse der Pankreaschirurgie im Klinikum Wolfenbüttel mit den Ergebnissen der *High-volume*- Zentren zu vergleichen, wurden zwei Gruppen ausgewählt. In beiden Gruppen konnte aber die Vergleichbarkeit nur bedingt gewährleistet sein. Nicht alle in Wolfenbüttel berücksichtigten Merkmale und Parameter waren in den Vergleichsgruppen nachvollziehbar. Voraussetzung war, dass die Patienten der Vergleichsgruppe eine PD oder PPPD mit Pankreato- bzw. Pankreatojejunostomie End-zu-Seit erhalten haben. In Freiburg war das eine Pankreatojejunostomie, bei der die Naht seromuskulär am Jejunum und parenchymatös unter Einschluss der Organkapsel am Pankreas geführt wurde. In der Universitätsklinikum Hamburg wurde eine retrocolische End-zu-Seit Pankreatojejunostomie in *single-layer* Technik mit monofilen 3/0-Nähten durchgeführt. Ebenfalls wichtig war, dass es sich um ähnlich große Patientenkollektive handelt, die nicht nach weiteren Kriterien selektiert waren. In Freiburg waren das ähnlich wie in Wolfenbüttel alle Patienten aus einem bestimmten Zeitraum. In Hamburg handelte es sich um eine randomisierte Gruppe, also eine mit bestem Studiendesign, um bei einer eindeutigen Fragestellung eine eindeutige Aussage zu erhalten und die Kausalität zu belegen. Zusätzlich sollten die Vergleichskollektive aus anerkannten Zentren stammen. Ein wichtiger Faktor in der Studie aus Hamburg war, dass die personelle Voraussetzungen ähnlich wie in Wolfenbüttel waren: maximal drei erfahrene Chirurgen, die vertraut mit den Index-Eingriffen waren. Obwohl die Randomisierung in Hamburg multizentrisch erfolgte (Griechenland und Italien), war die Operationstechnik auf einem hohen Level standardisiert und die Zentren waren *high-volume* Zentren. Die Randomisierungslisten wurden für jedes Studiencenter über einen Onlinezugang separat erstellt (Uzunoglu 2012). Bei dem Patientenkollektiv in der Arbeit aus Hamburg handelte sich um zwei Subgruppen, in denen zwei unterschiedliche Dissektionsverfahren angewendet worden waren.

Aufgrund der Schlussfolgerungen der Studie konnte man die ganze Kohorte unabhängig von der Dissektionsmethode zum Vergleich anwenden: „101 Patienten wurden in die finale Analyse eingeschlossen.

57 Patienten aus der Gruppe A (*ultrasonic dissection*) und 44 Patienten aus Gruppe B (*conventional dissection*). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich klinischer oder demographischer Charakteristiken. Die Tumorentitäten und das UICC Stadium waren nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,71$  und  $p=0,59$ ). Faktoren, die die Operationszeit, den Blutverlust oder das postoperative Outcome beeinflusst haben könnten (wie zum Beispiel kardiologische Vorerkrankungen, der Body Mass Index oder Diabetes) waren vergleichbar (Stehr 2012).

### **3.1.4 Ausschlusskriterien**

In allen Analysen sind folgende Patienten ausgeschlossen: DEPKR (duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion), multiviszerales Resektionen, distale Pankreasresektionen, totale Pankreatektomien sowie palliative Operationen. Der Vergleich erfolgte mittels Methoden der deskriptiven Statistik.

## **3.2 Datenerhebung**

Grundlage dieser Arbeit bildet eine Datenbank der im Städtischen Klinikum Wolfenbüttel in den Jahren 2004 bis 2012 operierten Patienten, die aus dem ORBIS- und PAVAS-System besteht.

ORBIS ist ein digitales, ganzheitliches Krankenhaus-Informationssystem, das im Klinikum Wolfenbüttel seit dem Jahr 2004 verwendet wird und alle personenbezogenen, diagnostischen, therapeutischen und abrechnungstechnischen Daten beinhaltet. Das System wird von der Firma AGFA betrieben und standardisiert.

PAVAS ist ein Kommunikationsserver zur digitalen Archivierung von mit dem Scanner kopierten Dokumenten mit der Möglichkeit des Zugriffes für berechnigte Personen.

Um die vollständigen Daten der Patienten zu erhalten, wurden die Krankenakten, Befunde, Arztbriefe, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle und Histologie-Befunde hinsichtlich aller untersuchten Merkmale herangezogen. Die Informationen wurden retrospektiv in einem EXCEL-Datenblatt erfasst.

Die Erhebung von Patientendaten für diese Arbeit wurde von der Geschäftsführung des Klinikums genehmigt.

### **3.3 Statistische Verfahren**

Die statistische biometrische Auswertung wurde mit der Unterstützung der Zentralen Serviceeinheit des Instituts für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Metrische Variablen wurden durch Mittelwert +/- Standardabweichung sowie den Median (1. Quartil, 3. Quartil) beschrieben und absolute sowie relative Häufigkeit wurden für nominale Variablen angegeben. Der Gruppenvergleich zwischen Patienten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test und im Falle kategorialer Variablen mit dem Exakten Fisher-Test.

Zur Ermittlung der Risikofaktoren für POPF und PK wurden Variablen aus dem Gruppenvergleich mit einem p-Wert < 0.1 in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell untersucht.

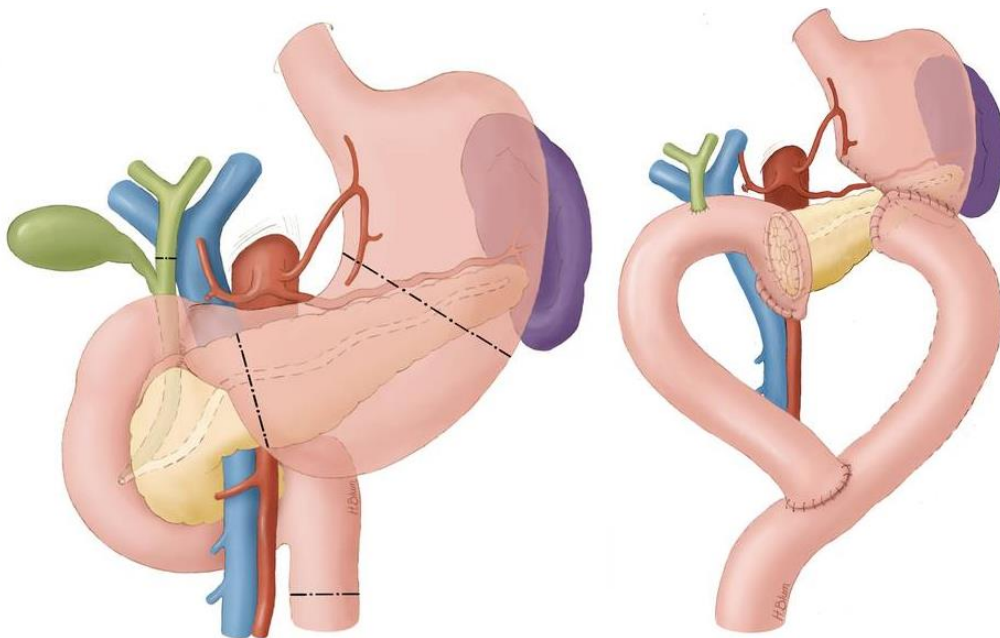
Das Signifikanzniveau war bei allen statistischen Tests auf alpha = 5% festgelegt. Alle Analysen wurden mit der statistischen Software R (Version 3.1.2, [www.r-project.org](http://www.r-project.org)) durchgeführt.



### 3.4 Die Anastomosentechnik in der untersuchten Patientengruppe

Die Kausch-Whipple-Operation (Abbildung 2) wurde in der untersuchten Patientengruppe immer mit Rekonstruktionen mittels Roux-Y-Schlinge durchgeführt. Eine Omega-Schlinge wird in Wolfenbüttel nicht angewendet. Die letzten Studien haben auch bewiesen, dass eine Rekonstruktion mittels Omega-Schlinge, besonders die ohne Braunsche Fußpunktanastomose, mit einer höheren Rate an postoperativen Komplikationen einhergeht. Eine retrospektive Datenbank-Studie aus den Jahren 2009-2013 bei insgesamt 407 Patienten hat gezeigt, dass die Patienten ohne Braunsche Fußpunktanastomose deutlich mehr Magenentleerungsstörungen, POPF und allgemeine Komplikationen entwickeln (Xu 2015).

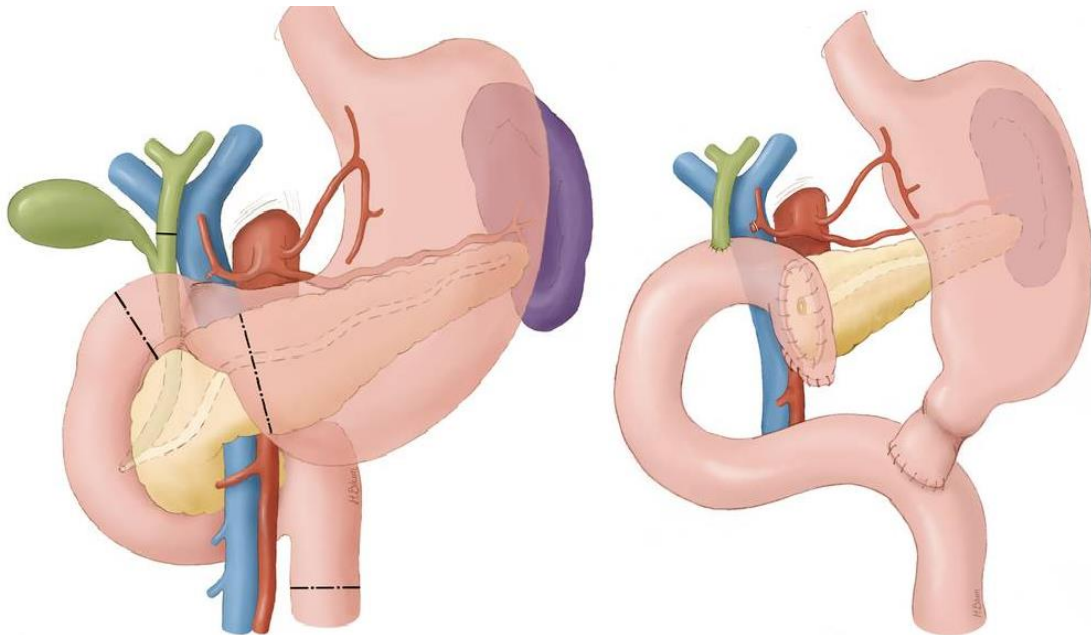
Operationsverfahren, Resektionsausmaß und die Rekonstruktion wie auf den Abbildungen:



**Abbildung 1: Partielle Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple**

(Abbildungen von H. Blum , MeDiVi Münster)

Das überwiegend durchgeführte Verfahren in letzten Jahren ist die pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD):



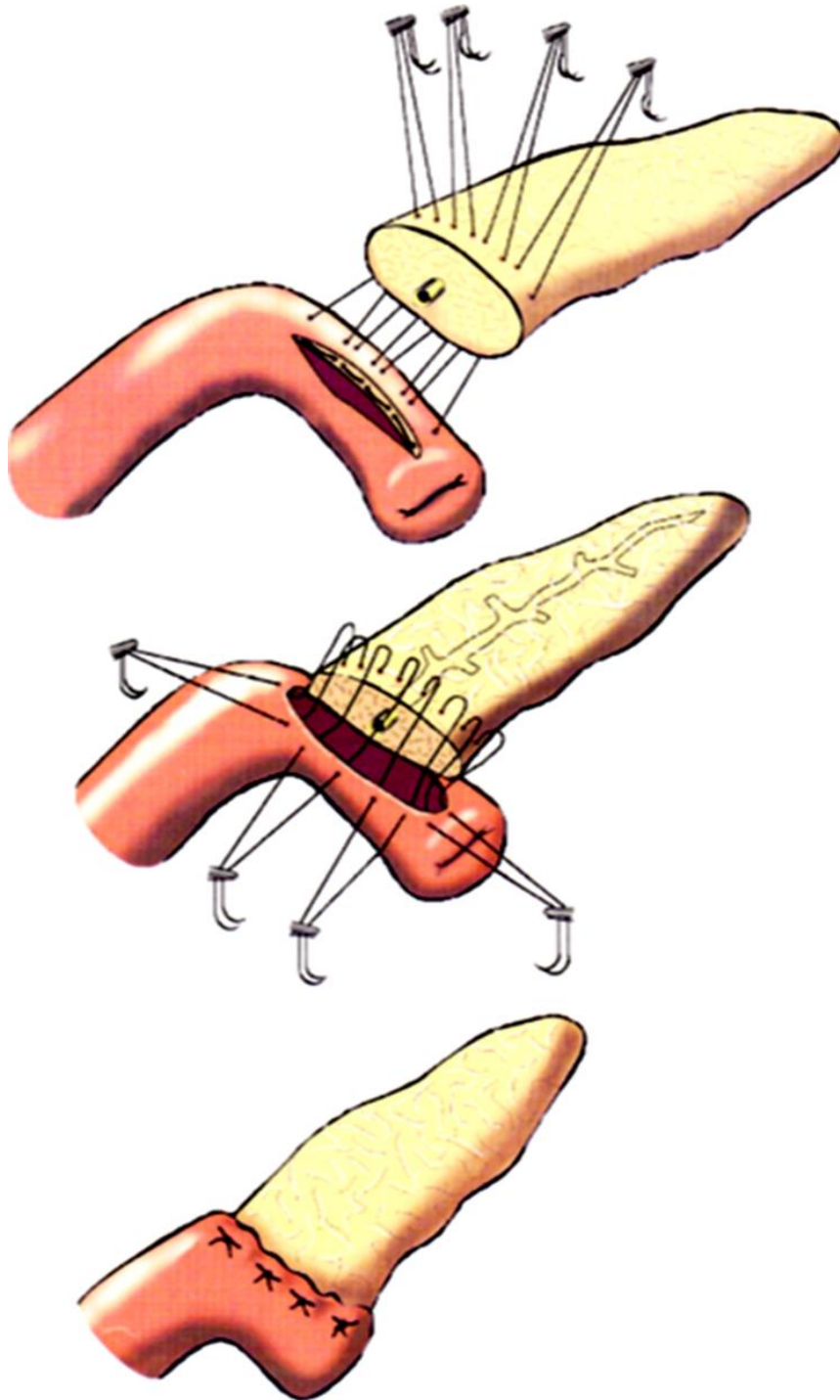
**Abbildung 2: Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie nach Traverso-Longmire.**  
(Abbildungen von H. Blum , MeDiVi Münster)

Die Patienten des Klinikums WF erhielten bei der Pankreatoduodenektomie eine End-zu-Seit-Pankreatojejunostomie mit Invagination (*dunking*), mittels einer modifizierten Matratzennaht nach Neuhaus.

Es werden mit doppelt armierten 4-0 PDS-Fäden,  $\frac{1}{2}$  Kreis-Rundkörper-Nadeln MH (Bogenlänge 36,4 mm) in der Regel vier Nähte quer durch das Pankreasgewebe gelegt, die auf beiden Seiten ein festes Widerlager in der Wand des Jejunums finden (seromuskulär). Die antimesenteriale Darminzision soll 2 bis 3 mm kürzer als die Pankreasstumpfbreite sein. Die Anastomose beginnt von der hinteren Wand und von der rechten Ecke des Darmes durch das extramukosale Stechen mit 45°-Winkel. Das Pankreas wird 1 cm lateral von der Schnittfläche, von hinten nach vorne gestochen.

Mit der zweiten Nadel wird die erste Naht mit 5 bis 10 mm Abstand ergänzt. Die nächste Naht soll dicht zu der ersten erfolgen, um die Lücken zwischen einzelnen Fäden zu vermeiden. Der Pankreasgang liegt in der Regel zwischen der zweiten und dritten Naht. Die Technik der Naht der vorderen Wand des Jejunums ist ähnlich wie die der hinteren Wand von der linken Seite der Anastomose und wird durch das seromuskuläre, extramucosale Zurückstechen der beiden Nadeln realisiert (Abbildung 4). Anschließend werden alle Fäden vorsichtig geknotet, bis eine spannungsfreie, sichere Anastomose erreicht wird. Dadurch ist es gut möglich, eine ausreichend enge Verbindung zwischen Darmwand und Pankreas zu erreichen, ohne dabei das fragile Parenchym der Bauchspeicheldrüse zu verletzen. In den Pankreasgang wird eine ca. 4-5 cm lange Silikon-Schienungs-sonde eingeführt und mit PDS 4-0 Naht am Gangrand fixiert. Das erfolgt noch vor der Anlage der Anastomose und hilft auch bei dem Durchstechen des Parenchyms, ohne den Pankreasgang zu perforieren. Der Fixierungsfaden löst sich im Verlauf auf und der Stent wird mit Darminhalt anschließend mit dem Stuhl abgesetzt. Dieser Stent verhindert das Durchstechen des Pankreasganges bei der Anastomosenanlage und transportiert Pankreassekret direkt in die Darmschlinge, etwas von der Anastomose entfernt, was in der Abheilungsphase zur Schonung der Anastomose beitragen soll.

**Abbildung 3: Die Pankreatojejunostomie in modifizierter Matratzentechnik nach Neuhaus mit doppelarmierten PDS 4-0 Fäden. (Mit Genehmigung von Prof. H. Keck).**



## 3.5 Definitionen

### 3.5.1 ASA-Score

Die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) wird angewendet, um den körperlichen Status des Patienten u.a. präoperativ einzuschätzen:

ASA 1: Normaler, gesunder Patient

ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung

ASA 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist

### 3.5.2 UICC-TNM Klassifikation Pankreaskarzinom

Die häufigste Entität ist das Adenokarzinom des Pankreaskopfes. Das Staging erfolgt nach dem international anerkannten System: Tumor-Nodus- Metastase (TNM) des American Joint Committee on Cancer (AJCC) kompatibel mit der Union International Contre le Cancer (UICC):

<b>UICC Stadien des Pankreaskarzinoms</b>		
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0
<b>Stadium IB</b>	T2	N0
<b>Stadium IIA</b>	T3	N0
<b>Stadium IIB</b>	T1-T3	N1
<b>Stadium III</b>	T4	Jedes N
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N

**Tabelle 3: Stadien des Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse nach UICC -TNM-Klassifikation 2010.**

### 3.5.3 Histopathologisches R-Merkmal

Die Radikalität der Resektion wird mittels eines histopathologischen R-Merkmals vermittelt:

**R0** kein residueller Tumor (makroskopisch und mikroskopisch tumorfrei)

**R1** mikroskopisch residueller Tumor (Schnittränder nicht tumorfrei)

**R2** makroskopisch residueller Tumor

Eine hohe Rate an R1-Resektionen ist oft nicht Folge eines zu wenig radikalen chirurgischen Vorgehens sondern einer detaillierten, standardisierten pathologischen Aufarbeitung.

### 3.5.4 Postoperative Pankreasfistel (POPF)

Die postoperative Pankreasfistel ist die häufigste und klinisch relevanteste Komplikation nach Pankreasresektionen. Im Jahr 2005 wurde die Konsensusdefinition der POPF von International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) publiziert (Bassi et al. 2005). Das ermöglicht, die Ergebnisse der Pankreaschirurgie in verschiedenen Zentren zu vergleichen und die Therapie der Komplikation zu standardisieren.

Kriterium	Grad A	Grad B	Grad C
Amylase in Drainage	>3-fach erhöht	>3-fach erhöht	>3-fach erhöht
Klinischer Zustand	gut	oft gut	Krank
Spezielle Behandlung	nein	ja/nein	Ja
Bildgebung (CT/Sono)	negativ	negativ/positiv	Positiv
Persistierende Drainage	nein	meistens ja	Ja
Infektionszeichen	nein	ja	Ja
Wiederaufnahme ins KH	nein	ja/nein	ja/nein
Sepsis	nein	nein/ja	Ja
Reoperation	nein	nein	Ja
Tod wegen der Fistel	nein	nein	Möglich

**Tabelle 4: Die Kriterien für Fistelklassifikation nach ISGPF. Adaptiert von Bassi (Bassi et al.2005).**

Die Amylase in der Drainage wird mit dem normalen Serumwert verglichen. Die Infektzeichen beinhalten die Erhöhung der Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$ , eine Leukozytose, ein lokalisiertes Erythem, die entzündliche Infiltration oder eitriges Sekret. Die Wiederaufnahme ins Krankenhaus erfolgte innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung aufgrund einer initialen Operation. Unter einem Sepsis-Kriterium versteht man das Vorhandensein einer lokalisierten Infektion mit positiven Blutkulturen bzw. Abstrichen und Zeichen einer Bakteriämie mit der Notwendigkeit eines Breitspektrum-Antibiotikums. Die Sepsis spiegelt sich auch in einer hämodynamischen Relevanz im Sinne eines hohen Herzminutenvolumen bei niedrigem peripheren Widerstand sowie Fieber  $> 38^{\circ}\text{C}$  über 24 Std wieder.

### 3.5.5 Postoperative Magenentleerungsstörung (DGE)

Eine der relativ häufigen Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie ist die verzögerte Magenentleerung (*delayed gastric emptying* – DGE). Trotz einer Senkung der Mortalität in der Pankreaschirurgie spielt die DGE weiterhin eine wichtige Rolle bei der Morbidität. Es gab lange keine einheitlich akzeptierte Definition des DGE, so dass die ISGPS (International Study Group of Pancreatic Surgery) 2007 eine Konsensusdefinition publizierte (Wente et al. 2007).

Schweregrad	Magensonde	Keine feste Nahrung bis zum	Prokinetika
<b>A</b>	<b>4-7 Tage</b>	<b>7.Tag</b>	<b>+/-</b>
<b>B</b>	<b>8-14 Tage</b>	<b>14.Tag</b>	<b>+</b>
<b>C</b>	<b>&gt;14 Tage</b>	<b>21.Tag</b>	<b>+</b>

Tabelle 5: Klassifikation der Magenentleerungsstörung nach Pankreaschirurgie (IGPS Definition 2007)

### 3.5.6 Anastomoseninsuffizienz

Bei den beiden Index-Operationen in dieser Arbeit werden drei (PPPD) bzw. vier (PD nach Kausch-Whipple) Anastomosen angelegt. Die Pankreatojejunostomie und die Choledochojejunostomie sind die am meisten von einer Insuffizienz gefährdeten Anastomosen. In dem hier untersuchten Patienten Kollektiv wurden keine Probleme mit der gastrointestinalen-



oder der Fußpunktanastomose beobachtet. Es besteht in verschiedenen Studien Unsicherheit darüber, welchen Begriff man bei einem Austritt von Pankreassekret anwenden sollte: *Fistel, Leck, Leckage, Pankreasnahtinsuffizienz, Anastomoseninsuffizienz*. Die Definition der ISGPF aus dem Jahr 2005 versucht, dies zu objektivieren, indem die Quelle des Flüssigkeitsaustritts keine relevante Rolle spielt: Ob sie aus der Nahtinsuffizienz oder aus dem Pankreasparenchym im Restorgan stammt wird nicht berücksichtigt. Man muss dazu sagen, dass die Bildgebung diese Frage nicht sicher beantworten kann, da die anastomosierte Jejunumschlinge durch die Roux-Y-Situation im CT nicht durch das orale Kontrastmittel kontrastiert werden kann.

### 3.5.7 Postoperative Wundinfektionen

Die postoperativen Wundinfektionen sind Infektionen an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. In Abhängigkeit von Infektionstiefe und Ausbreitung ist eine Klassifikation durch das Robert Koch-Institut (RKI) eingeführt worden.

Die Klassifikation des Robert Koch-Instituts von 2003 lautet:

**A1** – „postoperative oberflächliche Wundinfektion, die nur Haut oder subkutanes Gewebe einbezieht. Kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus dem Wundabstrich.“

**A2** - „postoperative tiefe Wundinfektion, erfasst Faszien- und Muskelgewebe, eitriges Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. Körperhöhle.“

**A3** – „Infektion von Räumen und Organen im Operationsgebiet, erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde.“ (RKI 2003)

## 4 Ergebnisse

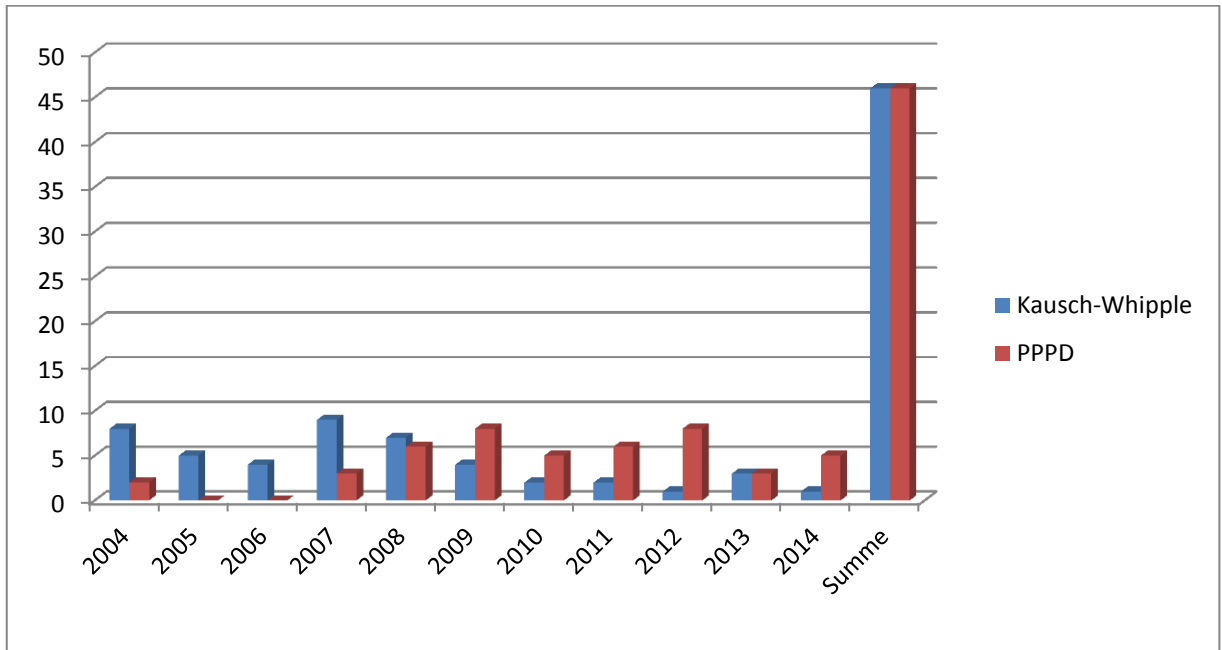
### 4.1 Patientenkollektiv

In der folgenden Tabelle sind alle in den Jahren 2004 bis Januar 2015 am Pankreas operierten Patienten des Klinikums Wolfenbüttel zusammengestellt. Zur Auswertung wurden die Patienten mit partieller Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple (n=47) oder Traverso-Longmire (n=48) extrahiert. Dies sind insgesamt 95 Patienten in diesem Zeitraum.

Jahr	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Jan.15	Summe
Kausch-Whipple	8	5	4	9	7	4	2	2	1	3	1	1	<b>47</b>
PPPD	2	0	0	3	6	8	5	6	8	3	5	2	<b>48</b>
<b>Summe Pankreas-kopfresektionen</b>	<b>n = 95</b>												
Pankreatektomie	0	0	0	0	0	1	2	1	1	1	3	0	<b>9</b>
Linksseitige Resektion	3	3	2	4	0	3	4	2	2	2	1	1	<b>27</b>
Sonstige Teilresektion	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0		<b>3</b>
Restpankreatektomie	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	<b>3</b>
Summe													<b>137</b>

**Tabelle 6: Pankreaschirurgie im Klinikum Wolfenbüttel im Zeitraum Feb. 2004-Feb. 2015. Die OP-Zahlen von verschiedenen Pankreas-Eingriffen.**

Bis 2008 wurde häufiger die Technik nach Kausch-Whipple gegenüber der nach Traverso-Longmire (PPPD) durchgeführt.



**Abbildung 4: Klassische Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple vs. pylorus-erhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD), Zahlenentwicklung im Zeitraum 2004-2014 im Klinikum Wolfenbüttel.**

## 4.2 Perioperative Variablen

Deskriptive Statistik in verschiedenen perioperativen Variablen: Die relevanten Variablen wurden anschließend im Detail im Hinblick auf Risikoprädiktoren für pankreastypische, postoperative Komplikationen untersucht.

<b>Variable</b>	<b>Level</b>	<b>Deskriptiver Wert</b>
Alter		68.48 +/- 12.18 ; 72 ( 64 , 76 )
Bilirubin präoperativ		4.19 +/- 6.2 ; 1.16 ( 0.53 , 4.4 )
Kreatinin präoperativ		0.93 +/- 0.34 ; 0.9 ( 0.74 , 1 )
ASA		2.66 +/- 0.58 ; 3 ( 2 , 3 )
BMI		24.89 +/- 4.57 ; 24 ( 22 , 28 )
Zigaretten/Tag bei Rauchern		16.53 +/- 13.74 ; 12.5 ( 8 , 20 )
Blutverlust		467.89 +/- 298.12 ; 400 ( 275 , 500 )
EK		0.82 +/- 1.23 ; 0 ( 0 , 2 )
FFP		1.56 +/- 2.16 ; 1 ( 0 , 2 )
OP-Zeit		263.23 +/- 47.8 ; 260 ( 227 , 295.5 )
Verweildauer nach OP		21.48 +/- 10.6 ; 19 ( 14 , 25 )
CEA		6.76 +/- 14.98 ; 2.9 ( 1.37 , 5.3 )
CA 19.9		268.49 +/- 632.47 ; 43.3 ( 12 , 217.75 )
Geschlecht	m	55 (57.9 %)
	w	40 (42.1 %)
Voroperationen	ja	52 (54.7 %)
	nein	43 (45.3 %)
Diabetes mellitus	ja	30 (31.6 %)
	nein	65 (68.4 %)
Raucher	ja	32 (33.7 %)
	nein	63 (66.3 %)
Kausch-Whipple -OP	ja	44 (46.3 %)
	nein	51 (53.7 %)
PPPD - OP	ja	51 (53.7 %)
	nein	44 (46.3 %)

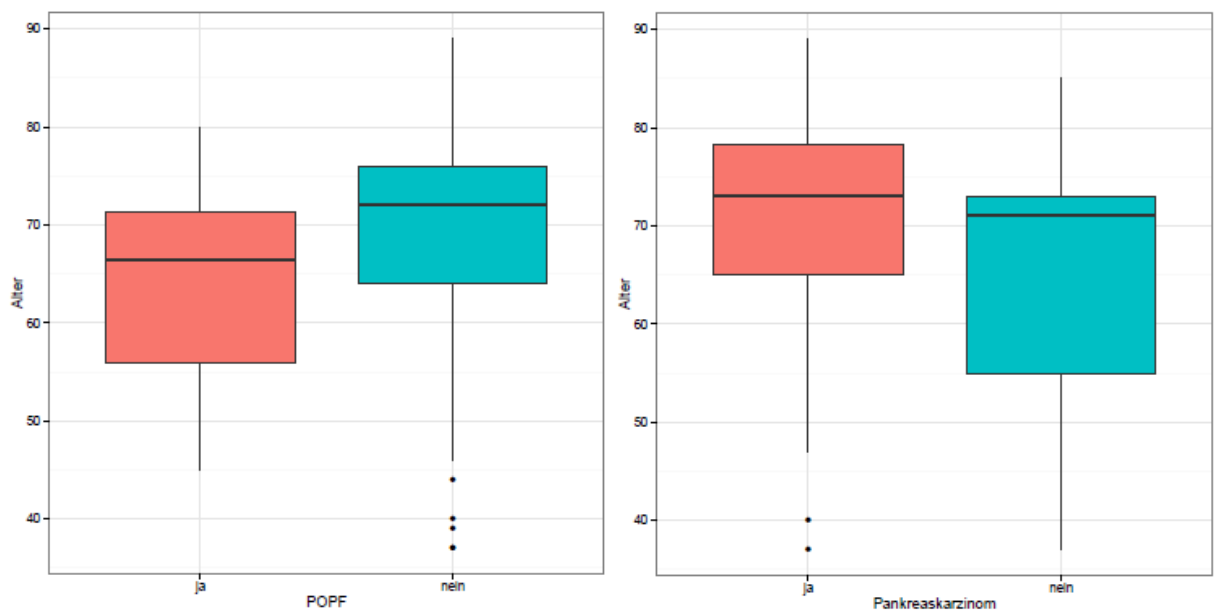
Operateur	Oberarzt 1	23 (24.2 %)
	Chefarzt	49 (51.6 %)
	Oberarzt 2	5 (5.3 %)
	Oberarzt 3	18 (18.9 %)
Pfortaderresektion	ja	4 (4.2 %)
	nein	91 (95.8 %)
Octreotid	ja	76 (80 %)
	nein	19 (20 %)
POPF	ja	10 (10.5 %)
	nein	85 (89.5 %)
POPF-Management	Drainage perkutan	2 (20 %)
	konservativ	4 (40 %)
	Laparotomie	3 (30 %)
	Restpankreatektomie	3 (30 %)
Haemorrhagia und Management	ja konservativ	3 (3.2 %)
	nein	92 (96.8 %)
Wundinfekt	ja	24 (25.3 %)
	nein	71 (74.7 %)
Pankreaskarzinom	ja	52 (54.7 %)
	nein	43 (45.3 %)
Kardiologische Vorerkrankung	ja	37 (38.9 %)
	nein	58 (61.1 %)

**Tabelle 7: Präoperative Variablen: Mittelwert +/- Standardabweichung; Median (1.Quartil, 3.Quartil) metrischer Variablen und absolute und relative Häufigkeit nominaler Variablen.**

## 4.3 Präoperative Daten

### 4.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten in der untersuchten Gruppe betrug im Median 72 Jahre, davon 57,9 % Männer und 42,1% Frauen. Im Vergleich: Freiburg 65,5 Jahre, Hamburg 65 Jahre.



**Abbildung 5: Altersverteilung bei der postoperativen Pankreasfistel (POPF) und bei der Diagnose eines Pankreaskarzinoms.**

### 4.3.2 Hauptdiagnose

Die Dignität einer Pankreasraumforderung war nicht in jedem Fall präoperativ histologisch gesichert. Ein Pankreastumor war postoperativ meistens als Adenokarzinom, seltener als NET, IPMN oder chronische Pankreatitis histologisch verifiziert. Die präoperative Sicherung der Histologie der Ampullen-, Duodenal- und DHC-Karzinome war meistens möglich.

<b>Histologie</b>	n=95	
Pankreas-Tumor	69	72,61%
Ampullen-Ca.	8	8,42%
Duodenal-Ca.	4	4,21%
distales DHC-Ca.	7	7,36%
sonstige	7	7,36%

**Tabelle 8: Die präoperative Hauptdiagnose bei den pankreasresezierten Patienten im Klinikum Wolfenbüttel 2004-2014.**

### 4.3.3 Laborchemische Parameter

**Präoperatives Kreatinin** - ein repräsentativer Serumwert, der im Regelfall am Tag vor der Operation bestimmt wurde. Mittelwert in der untersuchten Patientengruppe: **0,93 mg/dl** (Normbereich in WF 0,67-1,17)

**Präoperatives Bilirubin** – ein repräsentativer Serumwert, der im Regelfall am Tag vor der Operation bestimmt wurde. Mittelwert in der untersuchten Patientengruppe: **4,19 mg/dl** (Normbereich in WF <1,4)

**CEA** – Karzinoembryonales Antigen; der aktuellste, präoperative Serumwert in unterschiedlichem Zeitabstand zum OP-Zeitpunkt. Mittelwert in der untersuchten Gruppe: **6,76 ng/ml** (Normbereich <5,2)

**CA 19-9** -Carbohydrate-Antigen 19-9; der aktuellste präoperativ erhobene Wert in unterschiedlichem Zeitabstand zum OP-Zeitpunkt. Mittelwert in der untersuchten Gruppe: **268,49 U/ml** (Normbereich <27). Dieser Marker wird bei Pankreaskarzinomen häufiger verstärkt exprimiert als das CEA.

#### 4.3.4 Vorerkrankungen, Voroperationen

Diese Daten wurden aus den Patientenakten, älteren Arztbriefen und Verlaufskontrollen erhoben; hier ist der Untersucher auf die Angaben Dritter angewiesen, was natürlich auch Nachteile bezüglich der Aussagekraft mit sich bringt. Eine besondere Berücksichtigung wurde kardiologischen Vorerkrankungen und Diabetes mellitus gewidmet, weil diese zur Entwicklung der postoperativen Komplikationen wie POPF beitragen sollen. In den weiteren Kapiteln wird der Zusammenhang statistisch analysiert. Das Vorhandensein von präoperativem Diabetes mellitus wurde ebenfalls in Bezug auf Risikofaktoren für postoperative Morbidität (POPF) und Pankreaskarzinom- Onkogenese untersucht. In der untersuchten Patientengruppe wurden folgende, laut Literatur, relevante Komorbiditäten festgestellt:

Diabetes mellitus n = 30 (31.6 %)

Kardiologische Vorerkrankungen n = 37 (38.9 %)

Die kardiologischen Vorerkrankungen zeigten sich allerdings nicht als signifikant bei der POPF.

Variable	Level	Pankreaskarzinom: Ja	Pankreaskarzinom: Nein	p
Diabetes	ja	21 (40.4 %)	9 (20.9 %)	0.0488
	nein	31 (59.6 %)	34 (79.1 %)	

**Tabelle 9: Diabetes mellitus als statistisch relevante Variable bei den Patienten mit Pankreaskarzinom (n=95 davon 52 mit PK)**



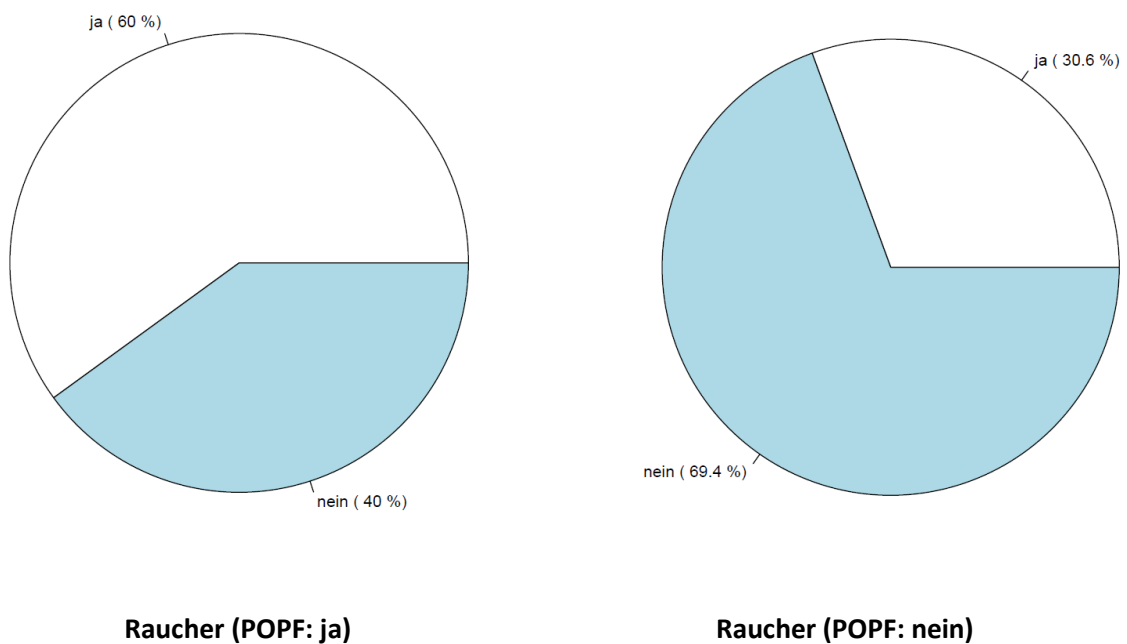
### 4.3.5 Rauchen

Das Rauchverhalten der Patienten wurde aus dem Anästhesie-Protokoll extrahiert, inklusive Zigaretten/Tag. Hierunter waren 32 von 95 Patienten aktive Raucher.

Mittelwert +/- Standardabweichung sowie Median:

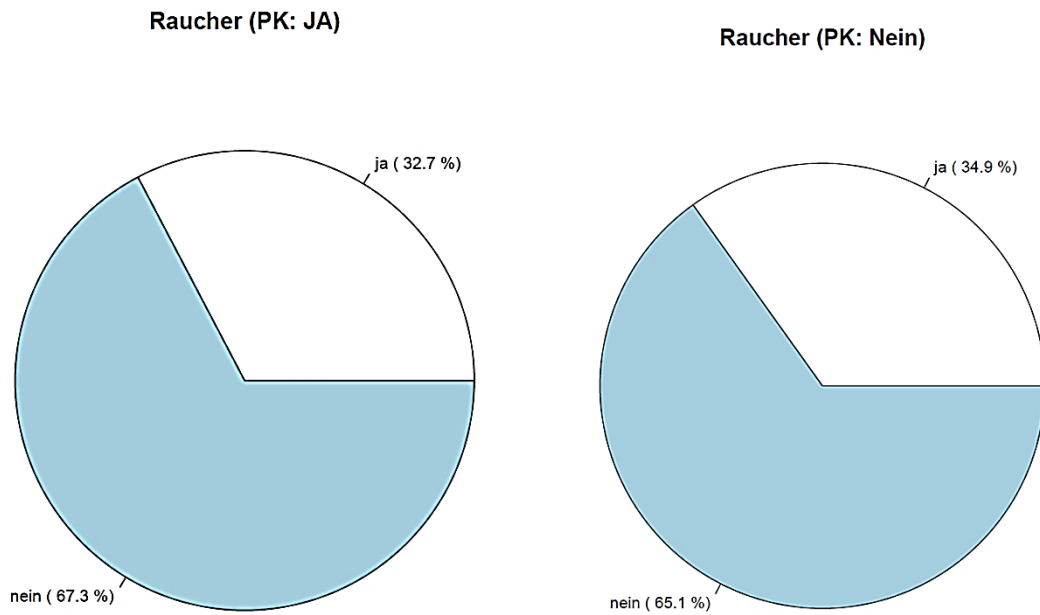
Zigaretten/Tag 16.53 +/- 13.74 ; 12.5 ( 8 , 20 )

Der Nikotinkonsum hat sich als Risikofaktor für die postoperative Pankreasfistel bestätigt. Die statistische Auswertung befindet sich im Kapitel POPF.



**Abbildung 6: Das Rauchen bei den Patienten mit und ohne POPF.**

Anders als erwartet, war das Rauchen in der untersuchten Gruppe kein Risikofaktor für ein Pankreaskarzinom:



**Abbildung 7: Das Rauchen bei den Patienten mit und ohne Pankreaskarzinom.**

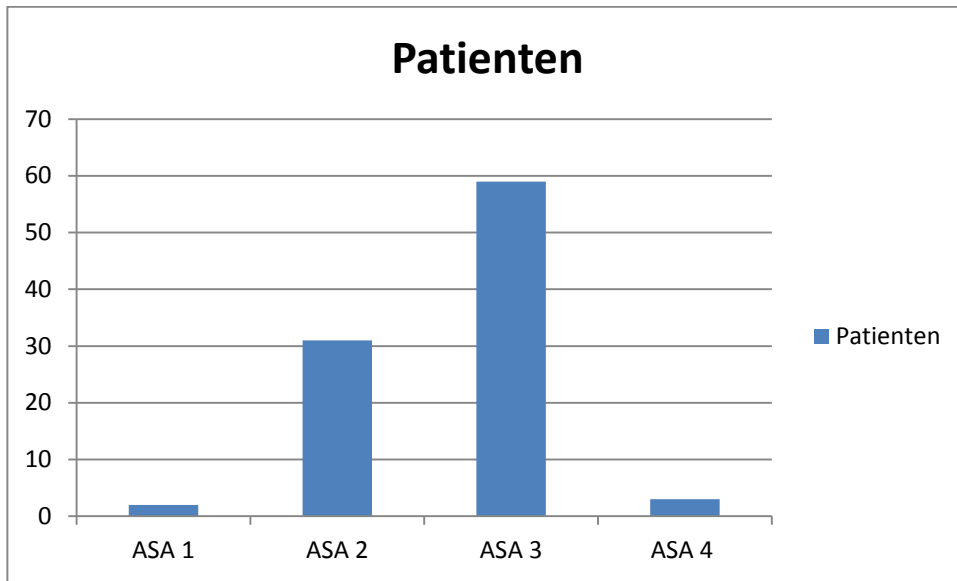
#### 4.3.6 Biliäre Drainage präoperativ

Eine präoperative, biliäre Drainage wird im Klinikum Wolfenbüttel als eine endoskopische Stentanlage im DHC oder perkutane Transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) realisiert. 31 Patienten haben einen Stent bei der ERCP erhalten und 3 Patienten eine PTCD. Das präoperative Bilirubin war bei den biliär drainierten Patienten niedriger als in dem gesamten Kollektiv und lag im Mittelwert bei 2,1 mg/dl. (vs. 4,19 im Gesamtkollektiv).

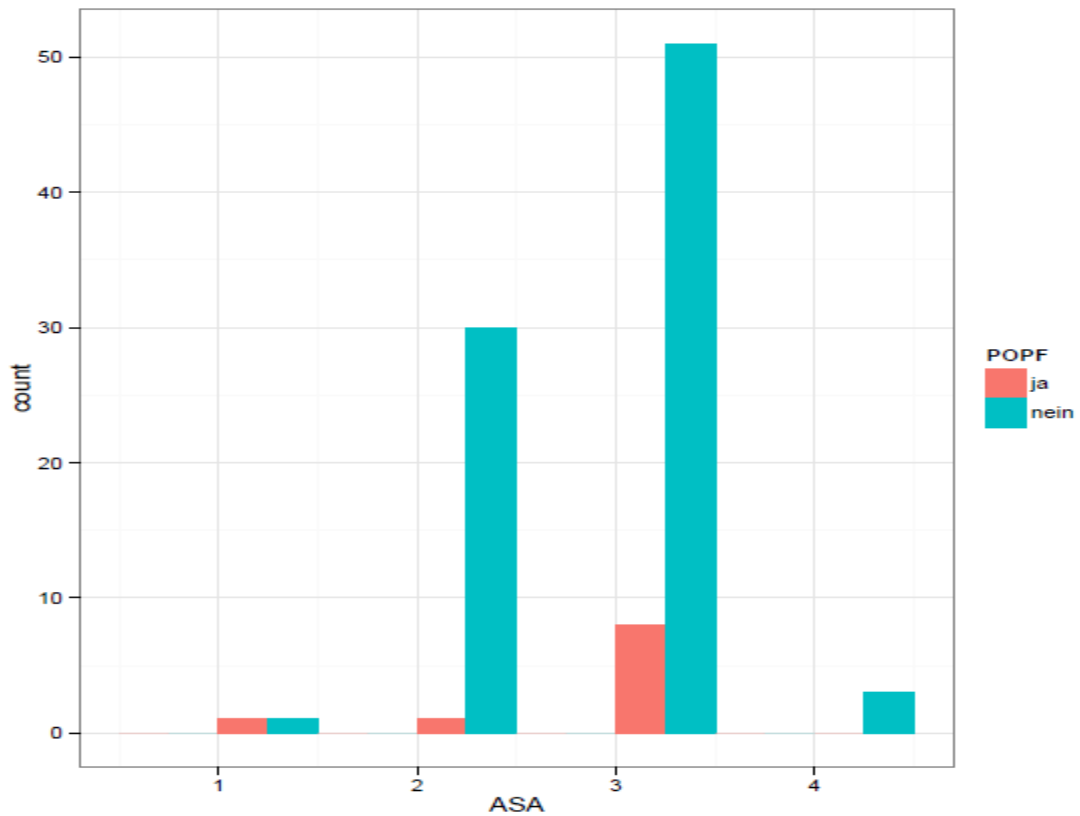
#### 4.3.7 ASA-Klassifikation

Diese Daten wurden in dieser Studie aus den Anästhesie-Protokollen erhoben. Die untersuchten Patienten hatten folgenden Mittelwert:

ASA            2.66 +/- 0.58 ; 3 ( 2 , 3 )



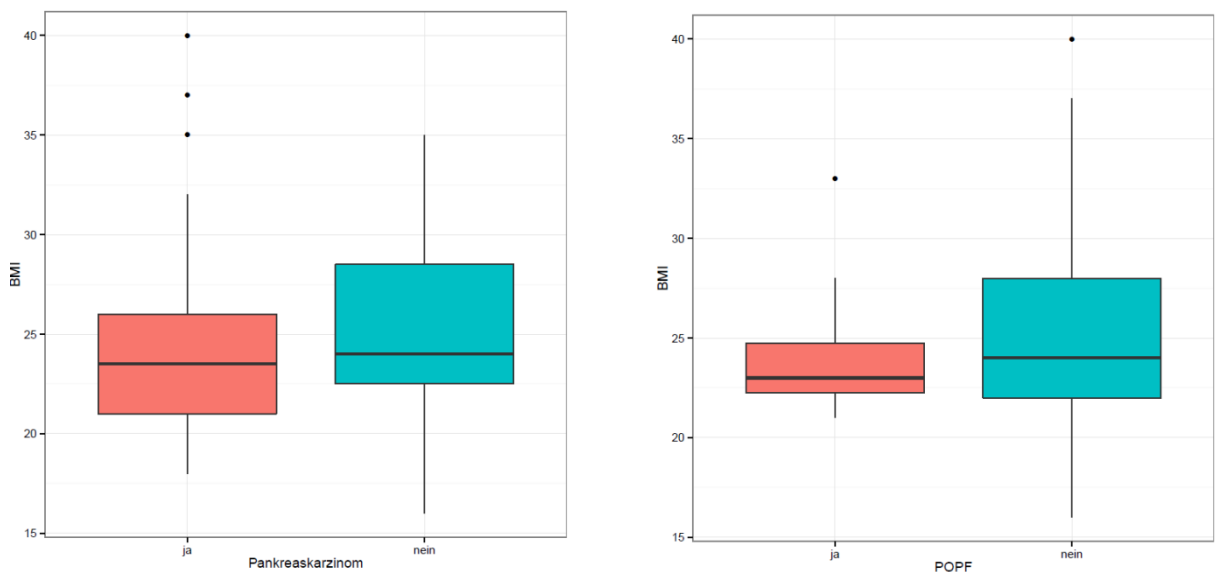
**Abbildung 8: ASA- Klassifikation in der untersuchten Gruppe (n=95).**



**Abbildung 9: ASA-Klassifikation bei den Patienten mit postoperativer Pankreasfistel (POPF).**

### 4.3.8 Body- Mass- Index

In dem Patientenkollektiv aus Wolfenbüttel betrug der Mittelwert des BMI 24,89. In der multivariaten Analyse zeigt sich eine Tendenz zu den niedrigeren BMI-Werten bei der Diagnose eines Pankreaskarzinoms und bei den Patienten, die postoperativ eine Pankreasfistel entwickelt haben. Die Unterschiede sind aber statistisch nicht signifikant.



**Abbildung 10: BMI bei den Patienten mit Pankreaskarzinom und bei Patienten, die postoperativ eine Pankreasfistel (POPF) entwickelt haben.**

## 4.4 Intraoperative Daten

### 4.4.1 Operationszeit

Die Operationszeit wird als Schnitt-Naht-Zeit angegeben und aus den Operationsprotokollen erhoben. Diese Zeit betrug als Mittelwert 263 Min. mit Standardabweichung +/- 47,8. Die minimale OP-Zeit war 190 Min. und die maximale 437 Min.

OP- Zeit	Mittelwert	263.23 +/- 47.8 Min.;
OP- Zeit	Median (1. Quartil, 3. Quartil)	260 Min. (227, 295.5)

#### 4.4.2 Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust wurde von den Anästhesisten gemessen und im OP-Protokoll fixiert. Dieser Wert setzt sich aus der Saugerbehälter-Ablesung (minus Spülflüssigkeit, die von der OP-Schwester angegeben wird) und dem geschätzten Saugtücher-Volumen zusammen. Die Genauigkeit dieser Einschätzung ist umstritten, wird aber in den meisten Häusern so praktiziert. Ein potentieller Ablesefehler kann durch die Konstruktion des Saugerbehälters entstehen, wo der Flüssigkeitsspiegel des inneren Einwegbeutels auf dem äußeren Behälter abgelesen wird, auch bei nicht vollständig entfaltetem Beutel. Der Blutverlust bei den in WF operierten Patienten betrug:

Blutverlust            467.89 +/- 298.12 ; 400 ( 275 , 500 ) ml

Eine höher objektivierbare Aussagekraft hat die Notwendigkeit von intraoperativen Transfusionen, die sich beim untersuchten Patientenkollektiv wie folgend darstellt:

Erythrozyten-Konzentrat            0.82 +/- 1.23 ; 0 ( 0 , 2 ) Einheiten (400 ml)

FFP    1.56 +/- 2.16 ; 1 ( 0 , 2 ) Einheiten (300 ml)

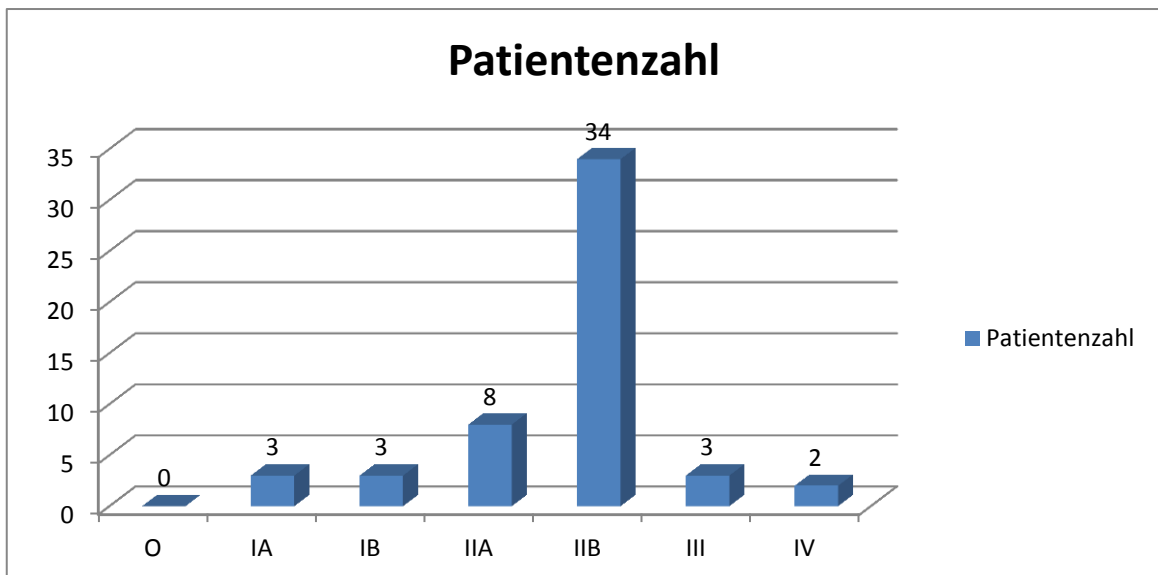
Bei der Indikationsstellung zur intraoperativen Transfusion konnten wir auch einen Wendepunkt nach dem Chefarztwechsel der Anästhesie (2012) detektieren. Ab diesem Zeitpunkt erfolgen die Transfusionen viel seltener.

## 4.5 Postoperative Daten

### 4.5.1 Histologie

Histologie	n=95	
Adeno-Ca. des Pankreas	52	54,73%
Ampullen-Ca.	8	8,42%
Duodenal-Ca.	4	4,21%
distales DHC-Ca.	7	7,36%
NET	2	2,10%
IMPN	6	6,31%
chronische Pan- kreatitis	9	9,47%
sonstige	7	7,36%

**Tabelle 10:** Die histologische postoperative Diagnose bei den Patienten, die eine partielle Duodenopankreatektomie in den Jahren 2004-2014 in WF erhalten haben.



**Abbildung 11:** Stadieneinteilung der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas, die im Klinikum Wolfenbüttel 2004-2014 operiert wurden (insgesamt 53 Patienten).

Die postoperative Histologie bestätigt, dass die meisten Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas im Stadium IIB operiert werden, d.h. mit einem positiven Lymphknoten-Status.

Variable	Level	Pankreaskarzinom: Ja	Pankreaskarzinom: Nein	P
Alter		71.1 +/- 11.35 ; 73 (65, 78.25)	65.33 +/- 12.53 ; 71 (55, 73)	0.0195
BMI		24.5 +/- 4.68 ; 23.5 (21, 26)	25.37 +/- 4.43 ; 24 (22.5, 28.5)	0.2228
Diabetes	ja	21 (40.4 %)	9 (20.9 %)	0.0488
	nein	31 (59.6 %)	34 (79.1 %)	
Geschlecht	m	25 (48.1 %)	30 (69.8 %)	0.0388
	w	27 (51.9 %)	13 (30.2 %)	
Raucher	ja	17 (32.7 %)	15 (34.9 %)	0.8311
	nein	35 (67.3 %)	28 (65.1 %)	

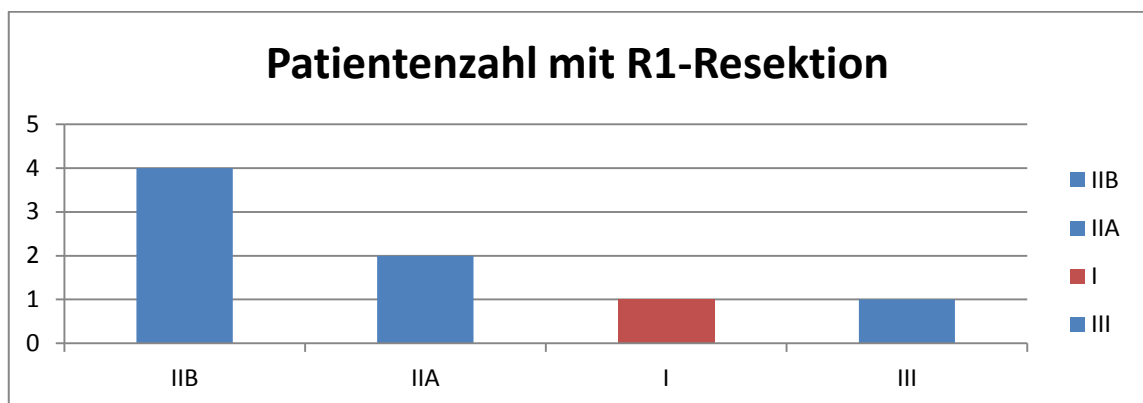
**Tabelle 11: Mittelwert +/- Standardabweichung; Median (1. Quartil, 3. Quartil) metrischer Variablen und absolute und relative Häufigkeit nominaler Variablen für Patienten mit und ohne Pankreaskarzinom sowie der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests bzw. des Exakten Fisher-Tests im Fall der Variable Geschlecht.**

Variable	Estimate	OR	Std. Error	P
Alter	0.0352	1.0358	0.0192	0.0659
Diabetes: "nein"	-1.2003	0.3011	0.5146	0.0197
Geschlecht: "w"	1.044	2.8406	0.4761	0.0283

**Tabelle 12: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression.**

## 4.5.2 R1- Resektion

In der untersuchten Patientengruppe wurde die **R1-Resektion in 8 Fällen** detektiert. Man muss unterscheiden, ob es sich um eine R1-Situation an der Pankreasparenchym-Schnittfläche oder an der zirkumferenten Resektionsgrenze handelt. Bei vier von acht R1-resezierten Patienten hat der Histopathologe Tumordinfiltrate peripankreatisch, Vena cava- wärts detektiert, wo es technisch nicht möglich ist, eine R0-Resektion zu erreichen. In den übrigen vier Fällen fanden sich kleinherdige Karzinominfiltrate in der Parenchym-Resektionsfläche. Sieben Patienten hatten ein Adenokarzinom und ein Patient ein neuroendokrines Karzinom.



**Abbildung 12: Patienten mit histologischem Merkmal pR1 (n=10).**

Eine 82-jährige Patientin mit R1-Resektion bei UICC-Stadium I (pT1, pN0, G2, R1, M0) ist nach 1 Jahr wegen diffuser Metastasierung verstorben.

## 4.5.3 Somatostatinanaloga

In der aktuellen Studie haben intra- und postoperativ 80% (n=76) der Patienten Somatostatinanaloga erhalten. Neun der Patienten, die eine POPF entwickelt haben, haben auch Somatostatinanaloga erhalten. Ein Patient mit POPF Grad C und einer Relaparotomie-Notwendigkeit hat kein Octre-



otid bekommen. Ein Patient aus der Gruppe ohne Somatostatingabe (20% n=19) hat eine Anastomoseninsuffizienz am 7. Tag gehabt.

## 4.6 Komplikationen

### 4.6.1 Pankreasfistel

Die postoperative Pankreasfistel (POPF) ist bei 10 Patienten (10,52%) aus dem untersuchten Kollektiv aufgetreten. 4 von diesen Patienten mussten relaparotomiert werden, wobei in 3 Fällen (jeweils POPF Grad C) eine Restpankreatektomie erfolgte. 1 Patient mit POPF Grad B mit kleiner Anastomoseninsuffizienz an der Pankreatikojejunostomie erhielt im Rahmen der Relaparotomie eine innere, intestinale Drainage und eine Lokaldrainage mit Spülmöglichkeit.

POPF Grad	n=95	
A	4	4,21%
B	3	3,15%
C	3	3,15%

**Tabelle 13: Postoperative Pankreasfistel in dem untersuchten Patientenkollektiv aus Wolfenbüttel 2004-2014**

Variable	Level	POPF: Ja	POPF: Nein	p
Alter		64 +/- 12.17 ; 66.5 (56, 71.25)	69.01 +/- 12.14 ; 72 (64, 76)	0.1818
ASA		2.7 +/- 0.67 ; 3 (3, 3)	2.66 +/- 0.57 ; 3 (2, 3)	0.5405
BMI		24.4 +/- 3.6 ; 23 (22.25, 24.75)	24.95 +/- 4.68 ; 24 (22, 28)	0.6970
Diabetes	ja	3 (30 %)	27 (31.8 %)	1
	nein	7 (70 %)	58 (68.2 %)	
Geschlecht	m	9 (90 %)	46 (54.1 %)	0.0409
	w	1 (10 %)	39 (45.9 %)	
Kard.Vorerkrankung	ja	3 (30 %)	34 (40 %)	0.7355
	nein	7 (70 %)	51 (60 %)	
Raucher	ja	6 (60 %)	26 (30.6 %)	0.0815
	nein	4 (40 %)	59 (69.4 %)	

**Tabelle 14: Mittelwert +/- Standardabweichung; Median (1. Quartil, 3. Quartil) metrischer Variablen und absolute und relative Häufigkeit nominaler Variablen für Patienten mit und ohne POPF sowie der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests bzw. des Exakten Fisher-Tests im Fall der Variable Geschlecht. WF 2004-2014.**

Variable	Estimate	OR	Std. Error	p
Geschlecht: weiblich	-2	0.1353	1.0839	0.065
Raucher: nein	-1.1851	0.3057	0.7056	0.093

**Tabelle 15 . Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression.**

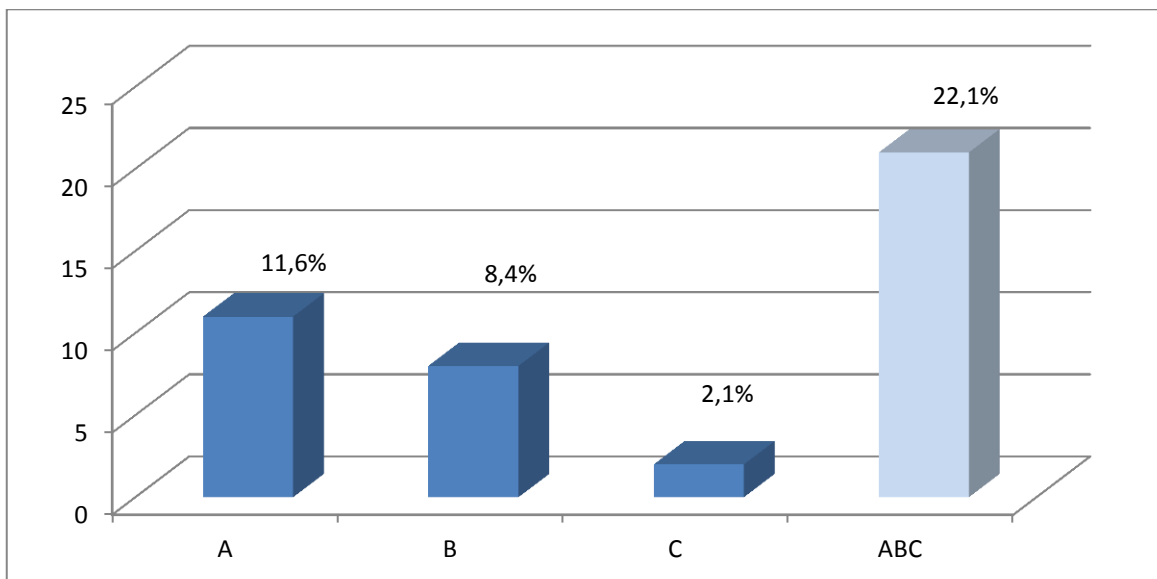
#### 4.6.2 Anastomoseninsuffizienz

Bei der untersuchten Patientengruppe hat man in 4 Fällen intraoperativ bei der Relaparotomie eine Pankreatojejunostomie-Insuffizienz bestätigt. Die 3 von den 4 Patienten mit Nahtinsuffizienz am Pankreas sind bereits in

der Statistik der POPF Grad C miterfasst. Der vierte Patient hatte die IS-GPF- Fistel-Definition-Kriterien nicht erfüllt, weil er aus der Zeit vor dem Konsensus (2004) war und auch retrospektiv fehlende Kriterien hatte. Aus diesem Grund ist er als reine Anastomoseninsuffizienz des Pankreas anzusehen. Alle vier Patienten sind relaparotomiert worden und haben eine Restpankreatektomie erhalten. Eine Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose (Choledochojejunostomie) wurde bei 2 Patienten diagnostiziert und operativ durch Reanastomosierung erfolgreich behandelt.

### 4.6.3 Magenentleerungsstörung

Die Magenentleerungsstörung wurde nach der Definition ISGPS (S.32) klassifiziert. In der untersuchten Gruppe : Grad A n=11, Grad B n=8, Grad C n=2.



**Abbildung 13: Magenentleerungsstörung nach Pankreatikoduodenektomie bei Patienten, die im Klinikum Wolfenbüttel in den Jahren 2004-2014 operiert worden sind (n=95).**

Ein Patient wurde am 27. Postoperativen Tag wegen DGE Grad C relaparotomiert. Die Ursache war eine Abknickung der abführenden Jejunumschlinge aus der Gastrojejunostomie.

#### 4.6.4 Hämorrhagie

In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde eine intraluminale Blutung in 3 Fällen beobachtet und jeweils konservativ behandelt. Die Blutungen wurden als gastrointestinale Blutungen mit bei 2 Patienten transfusionspflichtigem Hämoglobin-Abfall diagnostiziert. Es bestand in keinem Fall die Notwendigkeit einer Relaparotomie. Damit mit der Inzidenz **3,1 %** war die Komplikation ähnlich wie in der Literatur.

#### 4.6.5 Wundinfektion

Bei der untersuchten Patientengruppe aus dem Klinikum Wolfenbüttel (n=95) ist eine Wundinfektion bzw. Wundheilungsstörung in 24 Fällen aufgetreten. Bei 15 Patienten handelte es sich um eine oberflächliche Infektion vom A1 Typ, die mit lokalem Wundmanagement behandelt wurde: partielle Entfernung der Hautklammern, Antiseptika, Spülungen. In 6 Fällen wurde eine VAC-Therapie angewendet (eine Unterdruck-Wundtherapie der Firma KCI)). Bei 9 Patienten ist eine A2-Wundinfektion aufgetreten, die in 2 Fällen eine operative Revision benötigte (Platzbauch) und in 6 Fällen eine tiefreichende VAC-System Anlage. Das Erregerspektrum bei den Abstrich-positiven Wundheilungsstörungen war meistens: Staphylococcus aureus und Enterococcus.

Wundinfektion	Anzahl (n)	Abstrich positiv (n)	VAC – Therapie (n)	Revision in OP (n)
A1	15	10	6	0
A2	9	9	6	2
A3	0	0	0	0
keine	71	0	0	0

**Tabelle 16: Postoperative Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen bei eigenem Patientenkollektiv (N=95)**

## 4.7 Sterblichkeit

Von den 95 in den Jahren 2004-2014 in Wolfenbüttel operierten Patienten sind 2 postoperativ verstorben. Die Krankenhaus-Mortalität wird im 30-Tage-Zeitintervall berechnet. Der erste, ein 83-jähriger Patient mit einem Pankreaskarzinom (pT3, pN1, L1, V1, Pn1, R1), kardial vorbelastet, verstarb am 4. postoperativen Tag aufgrund eines Kreislaufstillstandes. Nach einer erfolgreichen Reanimation wurden weitere intensivmedizinische Maßnahmen auf Wunsch der Familie eingestellt. Ein zweiter Patient, ein 72-jähriger mit DHC Karzinom (pT2, pN0, R0, G2), verstarb am 6. postoperativen Tag in Folge eines Herzinfarktes.

## 4.8 Vergleich mit anderen Patientenkollektiven

Wie in der Einleitung erwähnt, war der Vergleich nur bedingt möglich. Die Daten aus Freiburg konnten bezüglich der relevanten prä-, intra- und postoperativen Charakteristika, allerdings mit den statistischen Limitationen, verglichen werden. Die Daten aus Hamburg sind bezüglich postoperativer Komplikationen, OP-Zeit und Histologie zusammengestellt.

Autor	Akt.Studie Wolfenbüttel	Wellner Freiburg	Stehr Hamburg
Studiendesign	retrospektiv	retrospektiv	prospektiv
Jahr	2015	2008	2012
Beobachtung-zeitraum	11 J.	6 J.	2 J.
Patienten PJ	95	115	101
OP-Zeit min.	263	435	317
Mortalität	2,10%	3,5%	5%
POPF	10,5%	33%	22%
DGE	22,1%	59,4%	k.A.
Hämorrhagie	3,2%	12%	7,1%
Verweildauer Tage	19	18	k.A.

Tabelle 17: Zusammenstellung der Daten aus drei Vergleichskollektiven.

Variable	Level	Wolfenbüttel n=95	Freiburg n=115	p
Geschlecht	m	46	62	1
Geschlecht	w	39	53	
Biliäre Drainage präop.	Ja	34	68	< 0.001
Biliäre Drainage präop.	Nein	61	47	
Diabetes mellitus	Ja	30	26	0.1601
Diabetes mellitus	Nein	65	89	
PPPD	Ja	51	99	< 0.001
PPPD	Nein	44	16	
Kausch-Whipple	Ja	44	16	< 0.001
Kausch-Whipple	Nein	51	99	
Pfortaderresektion	Ja	4	30	< 0.001
Pfortaderresektion	Nein	91	85	
Bluttransfusion intraop.	Ja	19	32	0.2001
Bluttransfusion intraop.	Nein	76	83	
Postoperative Histologie	Adenocarcinom Pankreas	52	52	0.1053
Postoperative Histologie	Ampullen- Ca.	8	13	
Postoperative Histologie	Duodenal –Ca.	4	4	
Postoperative Histologie	Dist. Gallengangs- Ca.	7	19	
Postoperative Histologie	NET	2	2	
Postoperative Histologie	IPMN	6	1	
Postoperative Histologie	Chron. Pankreatitis	9	18	
Postoperative Histologie	Sonstige Histologien	7	6	
POPF	A	4	12	< 0.001
POPF	B	3	7	
POPF	C	3	19	
POPF	Keine	85	77	
DGE	A	11	59	< 0.001
DGE	B	8	7	
DGE	C	2	3	
DGE	Keine	74	46	
Haemorrhagia	Ja	3	10	0.1491
Haemorrhagia	Nein	92	105	
Mortalität	Ja	2	4	0.6917
Mortalität	Nein	93	111	

**Tabelle 18: Vergleich der Patientengruppen aus Wolfenbüttel und Freiburg. Absolute Zahlen innerhalb jeder Kategorie sowie der p-Wert des exakten Tests nach Fisher.**

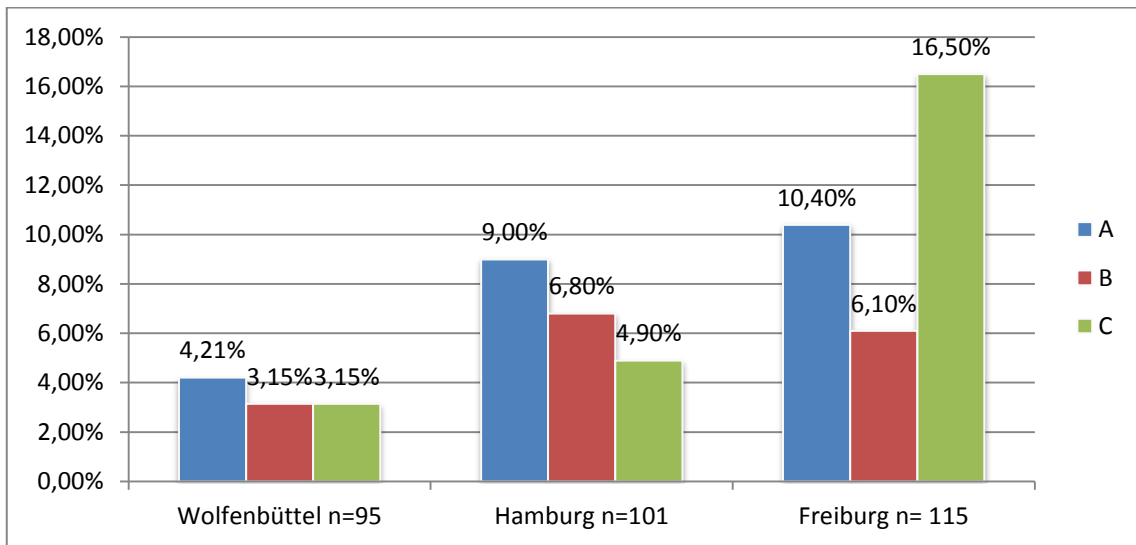
Das präoperative Bilirubin hat bei einem Mittelwert von 4.19 mg/dl eine Standardabweichung von 6.2, was darauf hinweist, dass es nicht normalverteilt ist und der t-Test somit nicht durchgeführt werden kann. Die Mittelwerte des Bilirubins waren: 4,19 mg/dl in Wolfenbüttel und 3,3 mg/dl in Freiburg.

Variable	Wolfenbüttel	Freiburg	SD	p
Alter	68.48	65	12.8	0.0512
Kreatinin	0.93	0.81	0.34	0.0116
OP- Zeit	263.2	435	47.8	< 0.001
Verweildauer	21.48	18	10.6	0.0188

**Tabelle 19:** Die Standardabweichung von Wolfenbüttel wurde innerhalb beider Gruppen angenommen. Die Mediane von Freiburg wurden unter Annahme der Normalverteilung als Schätzwert für den Mittelwert genommen. Der P-Wert ist den Ergebnissen des t-Tests entnommen.

Histologie	WF	Freiburg	Hamburg
Adeno- Ca. des Pan- kreas	54,73%	45,20%	60,30%
Ampullen- Ca.	8,42%	11,30%	0%
Duodenal- Ca.	4,21%	3,50%	0%
Distales DHC- Ca.	7,36%	16,50%	2,97%
NET	2,10%	1,70%	3,96%
Adenom	2,10%	0%	12,87%
IPMN	4,21%	0,90%	8,90%
Chron. Pankreatitis	9,47%	15,70%	10,89%
sonstige	7,36%	5,20%	0%

**Tabelle 20:** Histologische Diagnosenverteilung in den Vergleichsgruppen



**Abbildung 14: Postoperative Pankreasfistel in 3 Patientenkollektiven.**

In den Vergleichsgruppen konnte man die Auswertung nur bei dem Patientenkollektiv aus Freiburg finden und vergleichen. Die klinisch relevanten DGE Grad B und C sind ähnlich häufig. Die außergewöhnlich hohe Rate der Grad A- Magenentleerungsstörungen in Freiburg kann man wahrscheinlich mit einem anderen, postoperativen Regime im Sinne eines verzögerten-Kostaufbaus verbinden.

	Wolfenbüttel	Freiburg
A	11 (11,6%)	52 (51,5%)
B	8 (8,4%)	6 (5,9%)
C	2 (2,1%)	2 (2,9%)
ABC	21 (22,1%)	60 (59,4%)

**Tabelle 21: Vergleich DGE Wolfenbüttel und Freiburg.**



<b>Autor</b>	<b>Akt.Studie Wolfenbüt- tel</b>	<b>Well- ner Frei- burg</b>	<b>Duf- fas et al.</b>	<b>Bassi et al.</b>	<b>Schlit et al.</b>	<b>Ous- soul- tzoglou</b>	<b>A- rahna et al.</b>	<b>Stehr Ham- burg</b>
<b>Studiendesign</b>	<b>retrospek- tiv</b>	retro- spek- tiv	pros- pek- tiv	pros- pek- tiv	ret- rosp- ektiv	retro- spek- tiv	ret- rosp- ektiv	pros- pek- tiv
<b>Jahr</b>	<b>2015</b>	2008	2005	2005	2002	2004	2003	2012
<b>Beobachtung- zeitraum</b>	<b>11 J.</b>	6 J.	4 J.	3 J	12 J.	14 J.	13 J.	2 J.
<b>Patienten PG+PJ *</b>	<b>(0+95)=95</b>	228	149	151	441	250	214	101
<b>Patienten PJ *</b>	<b>95</b>	115	68	82	191	83	97	101
<b>OP-Zeit Min.</b>	<b>263</b>	435	k.A.	345	k.A.	420	540	317
<b>Mortalität</b>	<b>2,10%</b>	3,5%	10%	1%	5,2%	22,9%	4%	5%
<b>POPF</b>	<b>10,5%</b>	33%	21%	16%	12%	20,4%	14%	22%
<b>DGE</b>	<b>22,1%</b>	59,4%	k.A.	8%	k.A.	5%	11,7 %	k.A.
<b>Hämorrhagie</b>	<b>3,2%</b>	12%	15%	6%	3%	4%	6,4%	7,1%
<b>Verweildauer Tage</b>	<b>19</b>	18	21	15	k.A.	19	28	k.A.

**Tabelle 22: Ergebnisse der partiellen Pankreatoduodenektomie in verschiedenen Studien im Vergleich. Abkürzungen \* - PJ: Pankreatojejunostomie PG: Pankreatogastrostomie.**

## **5 Diskussion**

### **5.1 Die untersuchte Patientengruppe und Operationsmethode**

In den zehn Jahren der Pankreaschirurgie im Klinikum Wolfenbüttel beobachtet man die abnehmende Anzahl der Kausch-Whipple Resektion zugunsten der pyloruserhaltenden partiellen Pankreatoduodenektomie (PPPD). Das entspricht der Tatsache, dass in den letzten Jahren der pyloruserhaltenden Technik schon zunehmende Akzeptanz zugesprochen wurde und sie sich mittlerweile als Standardeingriff in der Viszeralchirurgie etabliert hat. Eine Metaanalyse von Diener et al. aus 2008 zeigt, dass sich die Morbidität und Mortalität bei beiden Operationen nicht signifikant unterscheiden: Pankreasfistel 7,2% bei PPPD vs. 8,4% bei KW, Magenentleerungsstörung 29% vs 24,4%, Hämorrhagie 4,8% vs. 6,5%, Mortalität 2,4% vs. 5,2% (jeweils PPPD vs. PD)(Diener et al. 2008).

Auch in Bezug auf onkologische Radikalität sind PPPD und PD gleichwertig. Entscheidender Vorteil der PPPD ist der Erhalt der physiologischen Magenentleerung (Magenpfortnerfunktion). Die Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten nach PPPD schneller als nach KW ihr präoperatives Gewicht erreichen (4 vs. 6 Monate)(Wenger et al. 1999).

In der aktuellen Arbeit wurden allerdings die beiden Operationsmethoden nicht getrennt ausgewertet. Die Pankreasanastomose war bei PPPD und KW standardisiert auf gleiche Weise durchgeführt. In Bezug auf Anastomosentechnik der Pankreatojejunostomie ist die Patientengruppe aus Wolfenbüttel homogen. Alle Patienten in untersuchtem Zeitraum haben die gleiche Anastomose erhalten.

### **5.2 Kritik an der Methodik**

Eine retrospektiv angelegte Studie abhängig von subjektiven Angaben Dritter kann trotz der Anwendung eines standardisierten Erhebungsboogens zur falschen Klassifizierung führen. Ein zweites Problem ist die schwere Vergleichbarkeit der Patientenkollektive aus verschiedenen Kliniken. Nicht alle in dieser Arbeit untersuchten Merkmale ließen sich in bei-

den Vergleichsgruppen aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns reproduzieren. Der Vergleich wurde mit der Hypothese durchgeführt, dass beide Gruppen prinzipiell vergleichbar sind, auch wenn die statistische Aussagekraft durch die genannten Limitierungen geschwächt ist. Es war aber notwendig, die Ergebnisse der Pankreaschirurgie aus Wolfenbüttel mit Ergebnissen der anerkannten Zentren und Literatur zu vergleichen, um die Ergebnisqualität beurteilen zu können. Schon die Begleitforschung zur Mindestmengenregelung hat keine wissenschaftlich fundierte Aussage zur Angemessenheit der bisher eingeführten Mindestmengen geliefert.

### 5.3 Matratzennaht

Die zwei am häufigsten durchgeführten End-zu-Seit Anastomosen zwischen Pankreas und Jejunum sind die *duct-to-mucosa* Anastomose und die Anastomose mit Invagination (*dunking*) (Kusnierz et al. 2011). Die Technik in Wolfenbüttel gehört zu der zweiten Gruppe: Hier wird die gesamte Pankreasstumpf- Resektionsfläche mit dem durchtrennten Ductus Wirsungianus in die Jejunumschlinge eingestülpt. Die Details der Invaginationsmethode haben Kennedy und Mitarbeiter beschrieben (Kennedy et al. 2010). In dieser Arbeit werden auch die anderen Anastomosen bei der Rekonstruktion nach PPPD (Traverso) beschrieben. Die Pankreatojejunostomie hat Z'graggen ebenfalls untersucht. Er ist der Meinung, dass die Anastomose in zwei Schichten End-zu-Seit erfolgen sollte, sofern dies möglich sei. Die äußere Schicht bilden nicht resorbierbare Einzelknopfnähte 3-0, die innere Schicht wird aus synthetischen, resorbierbaren Nähten 4-0 *duct-to-mucosa* gefertigt (Z'graggen et al. 2002). Die Autoren beobachteten eine POPF bei 2,1 % von 331 Patienten. Eine prospektiv randomisierte Studie, die eine neue Anastomose in der Mattress-Technik mit

Cattell-Technik vergleicht, wurde von Langrehr vorgestellt (Langrehr et al. 2005). Die Mattress-Technik ist auch die im Klinikum Wolfenbüttel angewendete Anastomose. Die Autoren haben keine relevanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen beider Methoden nachgewiesen und die Matratzentechnik ist genauso sicher wie die Cattell-Methode. Es besteht sogar ein Zeitvorteil bei der Anlage der Anastomose (15 vs. 22 Min.) Zu erwähnen ist, dass bei der Cattell-Anastomose die Darmserosa aus dem Kontaktbereich mit dem Pankreasparenchym entfernt wird und die Vollwandinzision für die *duct-to-mucosa* – Verbindung nur minimal angelegt wird. Eine axiale Invagination des Pankreasstumpfes in eine invaginierte, abführende Jejunumschlinge stellte Kusnierz vor. In der Methode wird der Kontakt zwischen Darmserosa und Pankreasoberfläche durch die Darminvagination vergrößert und die Anzahl der Parenchymnähte minimalisiert (Kusnierz et al. 2015).

Eine neue Methode der *duct-to-mucosa*-Anastomose hat Hakamada beschrieben. Diese wurde Kontaktmethode benannt, weil hier keine klassische Naht zwischen Pankreasgang und Darm gelegt wird, sondern nur zwei schnellresorbierbare Tabaksbeutelnähte aus Polyglactin 910, die einen kleinen Stent vorübergehend (ca. 1 Woche) fixieren. Die Autoren behaupten, dass diese Methode technisch einfach sei und dass man sie auch im Falle des weichen Parenchyms und schmalen Pankreasgangs anwenden könne. Die POPF Typ B und C ist bei 17% der Patienten aufgetreten. Eine prospektiv randomisierte Arbeit mit dem Vergleich von beiden End-zu-Seit-Anastomosen hat Berger vorgestellt (Berger et al. 2009). In dieser Studie hat man deutlich weniger Fisteln nach der Invaginationsmethode im Vergleich zu *duct-to-mucosa* festgestellt (12 vs. 24%). Es wurden auch mehr POPF bei weichem Pankreas beobachtet. Allerdings bestehen auch Studien, die keine Unterschiede bezüglich POPF zwischen beiden Anastomosentechniken aufweisen (Batignani et al. 2005).

Hayashibe et al. haben die Komplikationen der Anastomose *duct-to-mucosa* in zwei Patientengruppen (insgesamt 55 Patienten) verglichen: Patienten mit erweitertem und nicht erweitertem Ductus pancreaticus. Es

bestanden keine Unterschiede in der Komplikationsrate. Das Fazit aus der Arbeit war, dass unabhängig vom Wirsungianus-Durchmesser die Anastomose *duct-to-mucosa* angewendet werden soll, weil diese Technik eine entsprechende Dichte der Anastomose gewährleistet. Einige Chirurgen machen die Anastomosentechnik von den anatomischen Bedingungen abhängig. Die Pankreas-Textur und der Wirsungianus-Durchmesser entscheiden über die Technik, weil bei schmalen Ductus die *duct-to-mucosa* Verbindung schwierig werden kann (Suzuki et al. 2002).

Hashimoto und Traverso haben bestätigt, dass man durch die Anwendung eines OP-Mikroskops bei der Pankreatikojejunostomie mit dem Wirsungianus unter 3 mm Durchmesser die POPF-Rate reduzieren kann. Sie haben ein Patientenkollektiv von 283 Personen mit hohem POPF-Risiko untersucht (Wirsungianus < 3mm Durchmesser). Die POPF ist bei 21% der Patienten mit der Lampe-Anastomose und bei 11% der Patienten mit der Mikroskop-Anastomose aufgetreten (Hashimoto und Traverso 2010).

Ein wichtiger Aspekt ist auch die Schichtenzahl der Anastomose. Die Verfechter einer einschichtigen Anastomose behaupten, dass bei Undichte der ersten Schicht die zweite Anastomose nicht zu retten sein wird. Man soll vor allem eine technisch exzellente Anastomose anstreben (Liu et al. 2004). Die meisten Chirurgen präferieren eine zweischichtige Anastomose. Ibrahim et al. dagegen unterstreichen die Vorteile einer dreischichtigen Anastomose: Pankreaskapsel mit der Darmserosa, Pankreasparenchym mit der Darmmuscularis und Pankreasgang mit der Darmmukosa (Ibrahim et al. 2006).

Der nächste Aspekt besteht darin, die Anastomose in fortlaufender oder Einzelknopfnah- Technik zu nähen. Die Anastomose in Wolfenbüttel wird in Einzelknopftechnik eingesetzt. Es bestehen wenige Studien über diese Problematik, d.h. solche, die beide Methoden vergleichen. Lee et al. haben zwar keine signifikanten Unterschiede bestätigt, sind aber der Meinung, dass eine fortlaufende Naht die Spannung gleichmäßig verteilt und damit die lokale, fistulogene Ischämie verhindert (Lee et al. 2007). Ähnlicher Meinung ist Yang in seiner Arbeit (Yang et al. 2008).

Kontrovers wird auch die Stentung diskutiert. Soll ein innerer oder äußerer Drain die Anastomose schützen? Ein Teil der Studien bestätigt keinen Vorteil eines Stents bzw. Ableitung des Pankreassekretes (Poon et al. 2007), (Winter et al. 2006). Im Klinikum Wolfenbüttel wird ein Pankreaticus-Stent standardmäßig eingesetzt. In ausgewählten Fällen wird auch eine sog. Neuhaus-Drainage angewendet.

Es werden zahlreiche weitere Maßnahmen angewendet, um die Sicherheit der Pankreato-/Pankreatikojejunostomie zu gewährleisten: Tachosil (Chirletti et al. 2009), Tachocomb (Mita et al. 2011), Fibrinkleber (D'Andrea et al. 1994) Omentum- Flaps (Kapoor et al. 2006), Polypropylen Netze (Huang et al. 2008). Die chinesischen Autoren (Huang et al. 2008) behaupten, dass die Pankreasstumpf-ummantelnden Kunststoffnetze eine gute Nahtlage garantieren sowie Heilungsprozesse durch lokale Reaktion beschleunigen.

Als Fazit ist festzuhalten, dass jeder Chirurg eigene Präferenzen bezüglich der Pankreatojejunostomie hat. Diese werden durch die Erfahrungen, Lernkurven und den chirurgischen Werdegang bestimmt. Wenn die von dem Chirurgen angewendete Anastomose mit wenigen Komplikationen verbunden ist, soll diese als sicherste gelten (Kusnierz et al. 2011).

Die in Wolfenbüttel in den Jahren 2004 bis 2015 angewendete Pankreatojejunostomie in modifizierter Matratzentechnik nach Neuhaus mit einschichtig eingesetzten, einstülpenden PDS-Nähten mit Stent-Einbringung in den Ductus pankreaticus entspricht den Kriterien einer sicheren Anastomose. Diese Schlussfolgerung resultiert aus der Analyse der unten diskutierten Morbidität und Mortalität, insbesondere der postoperativen Pankreasfistel-Rate.

## 5.4 Radikalität der onkologischen Resektion

In der postoperativen Histologie der Patienten in Wolfenbüttel wurde die R-1 Situation bei 8,5% Patienten detektiert. Bei vier von acht Patienten war das Tumorgewebe auf der Schnittfläche Vena cava- wärts feststellbar, bei den vier anderen in der Schnittfläche des Parenchyms. Die Anzahl der ausgedehnten Resektionen inklusive Gefäßresektionen und Rekonstruktionen der Vena portae oder der Vena mesenterica superior war in Wolfenbüttel signifikant geringer als in Freiburg (Pfortaderresektion 4,20% WF vs. 26,10% FR). In *High-volume* Zentren sind die Morbidität und Mortalität, aber auch die Prognose bei der Gefäßresektionen ähnlich wie in Operationen ohne Gefäßrekonstruktion (Martin et al. 2009). Die prä- und teilweise auch intraoperative Einschätzung einer tatsächlichen Gefäßinfiltration ist nicht zuverlässig. Es ist auch intraoperativ oft schwierig zu unterscheiden, ob es sich um eine Adhärenz des Tumors an der Venenwand oder eine echte Infiltration handelt. In der Arbeit von Yakebas aus 2008 ist die Gefäßinfiltration präoperativ bei 23% Patienten falsch-positiv angenommen worden, die danach histologisch nicht bestätigt wurde (Yakebas et al. 2008). Die Entscheidung über einer Resektion der Gefäße ist abhängig vom Operateur und schwierig zu objektivieren. Die Infiltration der Pfortader soll aber kein Ausschlusskriterium für eine Resektion darstellen. Bei dem Befall der Arteria mesenterica superior ist die Sinnhaftigkeit der Resektion weiterhin umstritten (Kahlert et al. 2008). Trotz R0-Resektion versterben die meisten Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Resektion mit erstaunlich hohen Lokalrezidivraten von 60-86% (Van den Broeck et al. 2009). Es besteht daher die Vermutung, dass trotz einer vermeintlichen R0 Resektion mikroskopische Tumorreste auf der Schnittfläche vorlagen, die histopathologisch nicht detektiert wurden. Eine aktuelle Metaanalyse von Chandrasegaram von 2015 zeigt, dass die R-0/R-1 Raten stark mit der Technik der pathologischen Aufbereitung variieren und nicht pauschal als Qualitätsparameter verwendet werden können (Strobel et al. 2015). Die histopathologische Aufarbeitung der Resektate aus Wolfenbüttel durch

das Pathologische Institut des Klinikums Braunschweig variierte auch innerhalb des Beobachtungszeitraumes, so dass der R0- Status nicht mit voller Sicherheit anerkannt werden kann. Generell aber waren die Präparate leitliniengerecht aufgearbeitet. Das bedeutet, dass die aktuelle Aufarbeitung des Resektates nach dem Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrandes beim Pankreaskarzinom verläuft, wie es in der aktuellen Leitlinie zum Pankreaskarzinom von 2013 empfohlen wird.

In einer Meta-Analyse von vier prospektiven randomisierten klinischen Studien ist ein R1-Status kein signifikanter negativer Prädiktor für das Überleben der Patienten (Butturini et al. 2008). In dieser Analyse haben von 875 Patienten 16 % der R0- resezierten vs. 15% der R1-resezierten Patienten die 5-JÜR erreicht.

## 5.5 Morbidität und Mortalität

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist beim Pankreaskarzinom schlecht und liegt bei 5% (Seufferlein et al. 2013). Nach onkologischer Resektion soll sich die Prognose verbessern und die 5-JÜR ohne adjuvante Therapie auf 20 % steigen (Oettle et al. 2013). Die Papillenkarzinome haben eine deutlich bessere Prognose. Das Langzeitüberleben war in WF nicht analysiert, weil das *Follow-up* fehlt. Im Rahmen der Datenerhebung wurden zwar die nachfolgenden Krankenhausaufenthalte der Patienten berücksichtigt, aber es gibt keine Möglichkeit die Daten zu systematisieren, weil sie auch teilweise lückenhaft sind.

Die in den Ergebnissen genannten Aspekte der Hauptdiagnosenverteilung mit bisher bekannten Risikofaktoren der Onkogenese des Pankreaskarzinoms spiegeln sich auch in dieser Studie wider. Die Hauptindikation für eine partielle Pankreatoduodenektomie bleibt das duktales Adenokarzinom des Pankreaskopfes. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit



und ohne Pankreaskarzinom konnte bzgl. Alter, Diabetes und Geschlecht festgestellt werden (Tabelle 11). Dies deutet darauf hin, dass diese Variablen mögliche Risikofaktoren für ein Pankreaskarzinom darstellen. Die multivariate logistische Regression ergab, dass Nichtdiabetiker gegenüber Diabetikern eine geringere Anfälligkeit für ein Pankreaskarzinom haben (Tabelle 12). Zudem haben Frauen im Vergleich zu Männern ein 2.8-fach höheres Risiko, am Pankreaskarzinom zu erkranken ( $p = 0.0283$ ).

Der intraoperative Blutverlust betrug in Wolfenbüttel median 400 ml. Das Vermeiden von Bluttransfusionen und Blutverlusten über 750 ml soll sich positiv auf das Gesamtüberleben nach partieller Duodenopankreatektomie auswirken (Millikan et al. 1999).

Die postoperative Pankreasfistel (POPF) ist die klinisch relevanteste Komplikation nach Pankreasteilresektion. Die Häufigkeit dieser Komplikation lag zwischen 9,9 und 28,5 %, abhängig von verschiedenen Definitionen der Pankreasfistel (Bassi et al. 2004). Im Jahr 2005 wurde die Konsensusdefinition der POPF von der International Study Group on Pancreatic Fistula (IS-GPF) publiziert (Bassi et al. 2005). Das ermöglicht, die Ergebnisse der Pankreaschirurgie in verschiedenen Zentren zu vergleichen und die Therapie der Komplikation zu standardisieren. Die Rate an klinisch relevanten Pankreasfisteln betrug in der aktuellen Arbeit 10,5% und entspricht der internationalen Literatur. In der multivariaten logistischen Regression liegt der p-Wert für das Geschlecht bei 0.065 (Tabelle 16). Dies ist zwar statistisch nicht signifikant, lässt sich aber als Tendenz deuten, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein geringeres Risiko für eine POPF haben. Zudem scheinen Nichtraucher gegenüber Rauchern ein verringertes Risiko für eine POPF zu haben, allerdings stellte sich der Einfluss des Rauchens ebenfalls nicht als statistisch signifikant dar ( $p = 0.093$ ).

Im Jahr 2009 haben Rosso et al. untersucht, ob „fettes Pankreas“ ein Risikoprädiktor für das Auftreten von POPF ist. Die Studie hat gezeigt, dass Patienten mit einem BMI  $>25$  häufiger diese Komplikation entwickeln. Der übergewichtige BMI hat hier auch mit einem weichen Pankreasparenchym korreliert (Rosso et al. 2009). Die aktuelle Studie aus Wolfenbüttel hat die-

sen Zusammenhang mit dem BMI nicht bestätigt. Tendenziell haben die Patienten mit niedrigerem BMI eher eine POPF erlitten.

Die exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse scheint ein entscheidender Faktor für die Bildung einer postoperativen Fistel zu sein. Man sollte erwarten, dass durch medikamentöse Reduktion der Pankreassekretion ein geringeres Risiko für eine POPF besteht. Die Studienlage war dabei sehr inhomogen. Eine Metaanalyse von Connor und Mitarbeitern, bei der 1918 Patienten aus 10 Studien eingeschlossen waren, zeigte, dass Somatostatinanaloga die Pankreasfistelrate, pankreasspezifische Komplikationen und die Gesamtkomplikationsrate reduzieren konnten. Die Letalitätsrate blieb allerdings unbeeinflusst (Connor 2005). Neun von zehn Patienten aus Wolfenbüttel, die eine POPF entwickelt haben, haben auch perioperativ Somatostatin erhalten. In der Gruppe ohne Somatostatin (n=19) hatte ein Patient eine POPF Grad C und ein Patient eine Anastomoseninsuffizienz am 7. postoperativen Tag. Die protektive Wirkung des Somatostatins bleibt damit umstritten.

Eine der relativ häufigsten Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie ist die verzögerte Magenentleerung (*delayed gastric emptying* – DGE). Diese Komplikation betrifft 14-30 % der operierten Patienten (Yeo et al. 1997). Oida et al. haben den Zusammenhang von DGE mit Diabetes mellitus in einer Gruppe von 67 Patienten untersucht. Diese Untersuchung hat den Einfluss von Diabetes auf die postoperative Magenentleerungsstörung, anders als angenommen, nicht bestätigt (Oida et al. 2013). Eine große Studie aus den USA untersuchte eine Gruppe von 711 Patienten, die in dem Zeitraum November 2011 bis Mai 2012 einer Pankreatikoduodenektomie oder Pankreatektomie unterzogen wurden. Diese Untersuchung hat auch gezeigt, dass Diabetes mellitus, präoperativer biliärer Stent, intraoperative Drainageanlage, die Position der Gastro/duodenojejunostomie (antekolisch vs. retrokolisch) und die SSI (*surgical site infections*) nicht mit verzögerter Magenentleerung assoziiert waren (Parmar 2013). Als einzige Begleitereignisse zu DGE zählen postopera-

tive Komplikationen wie z.B. eine Pankreasfistel, Relaparotomie und Sepsis. Die Magenentleerungsstörung ist in der Studie bei 21% aufgetreten. Das deckt sich mit den Ergebnissen der Patienten des Klinikums Wolfenbüttel, bei denen die Magenentleerungsstörung bei 22,1% lag.

Neben der Pankreasfistel und Magenentleerungsstörung als postoperative Komplikationen ist auch eine Blutung aus dem Operationsgebiet häufig mit schweren Folgen assoziiert. In der Literatur wird die postoperative Inzidenz von Blutungen zwischen 1% und 8 % angegeben. Es betrifft sowohl die extraluminalen als auch intraluminalen Blutungen. Die Hämorrhagie kann bei 11% bis 38 % zur Mortalität beitragen (Tien et al. 2005). In der untersuchten Patientengruppe aus Wolfenbüttel trat die postoperative Blutung bei 3 Patienten auf (3,1%). Das entspricht auch der Inzidenz aus der Literatur.

Die Krankenhausmortalität ist ein Merkmal der Ergebnisqualität und liegt aktuell in erfahrenen Zentren unter 5 %. Die Sterblichkeit nach Pankreasresektionen in Klinikum Wolfenbüttel lag bei 2,1% und erreicht damit die zu erwartende Inzidenz.

## **5.6 Mindestmengen in der Pankreaschirurgie**

Die Fallzahlen des Klinikums Wolfenbüttel (95 PPPD und PD insgesamt in 11 Jahren) zeigen, dass die Prozeduren an der Grenze der Mindestmengen balancieren. Dank Linksresektionen und Pankreatektomien werden die Zahlen knapp erreicht, das liegt aber nur daran, dass die zwei Prozeduren zu den „komplexen Pankreaseingriffen“ angerechnet werden. Im Gegensatz zu den GBA-Mindestmengen werden die Mindestmengen für DGAV-Zertifizierungen lange nicht erreicht: als Kompetenzzentrum (die erste Stufe) ist es erforderlich, 25 Pankreaskopfresektionen im Jahr nachzuweisen.

Die Mindestmengenregelungen sind für alle Krankenhäuser, die mit den gesetzlichen Krankenkassen abrechnen dürfen, formal verbindlich. „Wird die erforderliche Mindestmenge bei planbaren Leistungen voraussichtlich nicht erreicht, dürfen ab dem Jahr des jeweiligen Inkrafttretens der Mindestmenge entsprechende Leistungen nicht erbracht werden“.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Vorgegebene MM	5	10	10	10	10	10	10
Anzahl Fälle	8904	8327	9149	9299	9714	10005	10577
Behandelnde Einheiten	760	697	673	667	699	680	678
Mittlere Fallzahl	11,7	11,9	13,6	13,9	13,9	14,7	15,6
Anteil Einheiten, die MM erreichen	55,00%	35,00%	44,00%	45,00%	46,00%	47,00%	51,00%

**Tabelle 23: Entwicklung der Mindestmengen im Leistungsbereich „komplexe Pankreaseingriffe“ von 2005 bis 2011. Analyse der DRG-Daten (Peschke 2014).**

Aus der Tabelle und demographischen Daten bezüglich der Entwicklung der Epidemiologie des Pankreaskarzinoms kann man annehmen, dass die Jahresfallzahlen steigen und der Anteil an behandelnden Einheiten sinkt. Das bestätigt auch die Studie von Peschke, besonders bei Pankreaseingriffen. Der Anteil der Einheiten mit Fallzahlen über der Mindestmengenvorgabe ist von 2006 bis 2011 signifikant bei den Pankreaseingriffen von 35,4 % auf 51,3 % gestiegen (Peschke 2014). Diesen Effekt konnte man bei den Fallzahlen in Wolfenbüttel nicht beobachten. Es wurde kein signifikanter Anstieg der operierten Patienten detektiert. Mit einer Berücksichtigung der Tatsache, dass die Inzidenz des Pankreaskarzinoms statistisch steigt, kann man schlussfolgern, dass sich einige Patienten aus dem Einzugsgebiet in anderen Einheiten behandeln lassen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die

Mindestmengenregelungen in Deutschland – einheitlich gemessen anhand der abrechnenden Einheiten der DRG-Statistik – nur einen geringen Einfluss auf das Versorgungsgeschehen haben. Dies kann daran liegen, dass auf die Einheiten, die unterhalb der Mindestmengenvorgaben liegen, Ausnahmeregelungen anzuwenden sind. Es sind aber auch Schwächen hinsichtlich der Umsetzungskontrollen denkbar.

Die Ergebnisse der Pankreaschirurgie in Wolfenbüttel zeigen, dass die auf 10 Fälle pro Jahr festgelegte Mindestmenge der zu erwartenden Ergebnisqualität entsprechen kann.

## ***6 Zusammenfassung***

Pankreaschirurgie gehört zu den anspruchsvollsten Gebieten in der Chirurgie und die partielle Pankreatoduodenektomie ist ein Eingriff, den nicht jeder Chirurg in seinem OP-Katalog auflisten kann. Die „Achillesferse“ dieser Operation ist die Anastomose zwischen Pankreasstumpf und dem Darmtrakt. Auf der Suche nach einer optimalen Anastomose wurden fast 80 verschiedene Varianten bzw. Modifikationen beschrieben, was bestätigt, dass es keine ideale Anastomose gibt. Die Zentralisierung der Pankreaschirurgie sollte den Patienten mehr Sicherheit durch den positiven Einfluss auf die postoperative Morbidität und Mortalität gewährleisten. Diese Tendenz spiegelt sich in der Mindestmengenregelung (GBA) sowie auch in den Kriterien für die Anerkennung als Kompetenz-, Referenz- und Exzellenzzentrum (DGAV) wider.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der in Wolfenbüttel in den Jahren 2004 bis 2014 operierten Patientengruppe hinsichtlich OP-Indikationen, postoperativer Morbidität und Mortalität sowie Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom und für postoperative Komplikationen. Alle Patienten haben bei der Resektion initial eine transpankreatische Pankreatojejunostomie erhalten, die damit auch ausgewertet wird. Anschließend sollte die Frage beantwortet werden, ob die in einem Haus der Grund- und Regelversorgung erreichte Ergebnisqualität der zu erwartenden bei der Mindestmengenregelung in der Pankreaschirurgie entspricht.

**Methodik:** Es erfolgte die retrospektive Auswertung von 95 Patienten, die in den Jahren 2004 bis 2014 im Klinikum Wolfenbüttel eine partielle Pankreatoduodenektomie nach Kautsch-Whipple oder Traverso-Longmire erhalten haben. Der Vergleich der Ergebnisse erfolgte mittels zweier anerkannter *High-volume*-Zentren und der aktuellen internationalen Literatur.

**Kriterien:** Partielle Pankreatoduodenektomie mit transpankreatischer Pankreatojejunostomie „End-zu-Seit“ in einem Haus mit geringen OP-Zahlen. Endpunkte: postoperative Pankreasfistel (POPF), Magenentleerungsstörung (DGE), Hämorrhagie, Mortalität. Nebenziele: Ein Beitrag zur Diskussion über Mindestmengenregelung, statistische Auswertung der Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom und postoperative Komplikationen.

**Ergebnisse:** Das mediane Patientenalter war mit 72 Jahren höher als in den Vergleichsgruppen aus Freiburg (65,5 Jahre) und Hamburg (65 Jahre). Die häufigste Indikation für eine Resektion war das Pankreaskarzinom in 54,73% der Fälle (FR: 45,2 %, HH: 60,3 %). Die Operationszeit betrug im Median 263 Min. (FR: 435 Min., HH: 317 Min.), die Pfortaderresektion erfolgte bei 4,2% (FR: 26,1%, HH: k.A.), der durchschnittliche intraoperative Blutverlust betrug 400 ml (FR: k.A., HH: 350 ml), intraoperative Transfusionen erfolgten bei 19,5% der Patienten (FR: 27,8%, HH: k.A.), Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten 1,23 (HH: 1,1-1,4) Einheiten. Die R-1 Resektion wurde bei 8,5% Patienten detektiert (15% der resezierten Adenokarzinome). Die Morbidität betrug: POPF 10,5% (FR: 17%, HH: 22%),

DGE 22,1 % (FR: 59,4%, HH: k.A), Hämorrhagie 3,2 % (FR: 12%, HH: 7,1 %). Die Mortalität lag bei 2,1 % (FR: 2%, HH: 5%). Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom waren Diabetes mellitus (p 0,019), weibliches Geschlecht (p 0,028) nicht aber Nikotinkonsum. Risikofaktoren für die POPF waren männliches Geschlecht (p 0,065) und Rauchen (p 0,093), allerdings nicht statistisch signifikant. Die kardiologischen Vorerkrankungen waren nicht relevant für eine POPF.

**Fazit:** Eine standardisierte transpankreatische Pankreatojejunostomie in modifizierter Matratzentechnik nach Neuhaus in den Händen eines erfahrenen Chirurgen erzielt auch bei niedrigen OP-Zahlen, allerdings unter Einhaltung der Mindestmengen, in einem Regelversorgungs- Krankenhaus die Kriterien einer sicheren Anastomose. Die Morbidität und Mortalität sind nicht höher als in der Literatur und in den Zentren. Ein exakter Vergleich zwischen verschiedenen Kliniken ist sehr schwierig und mangels notwendiger Indikatoren und Daten praktisch nicht beurteilbar. Bei niedrigen jährlichen Fallzahlen sollte man mindestens 80 Eingriffe bezüglich der Mortalität auswerten, um eine statistische Power von 60% zu erreichen und diese vergleichbar zu machen.

Auch bei grenzwertigem Erreichen der Mindestmenge kann eine gute Ergebnisqualität erreicht werden.

## 7 Literaturverzeichnis

**Alfasser G**, Leicht H, Günster C, Rau BM, Schillinger G, Klar E (2016): Volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg* 103, 136-43

**Ansorge C**, Strömmer L, Andrén-Sandberg Å, Lundell L, Herrington MK, Segersvärd R (2012). Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 99, 1076-82

**Aranha GV**, Hodul P, Golts E, Oh D, Pickleman J, Creech S (2003): A comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 7, 672-82

**Barnes B**, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Fiebig J, Jordan S, Kraywinkel K, Niemann H, Nowossadeck E, Poethko-Müller C, Prütz F *et al.* (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Robert-Koch-Institut, 61-64

**Bassi C**, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P (2004): Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 21, 54-9

**Bassi C**, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M (2005): Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138, 8-13

**Batignani G**, Fratini G, Zuckermann M, Bianchini E, Tonelli F (2005): Comparison of Wirsung-jejunal duct-to-mucosa and dunking technique for pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4, 455

**Berger AC**, Howard TJ, Kennedy EP, Sauter PK, Bower-Cherry M, Dutkevitch S, Hyslop T, Schmidt C (2009): Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial. *J Am Coll Surg* 208, 738-47



**Buia A** , Hanisch K (2015): Leserbrief zum "Mindestmengen in der Chirurgie". *Chirurg* 86, 181-182

**Butturini G**, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijnl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C (2008): Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 143, 75-83

**Chandrasegaram MD**, Goldstein D, Simes J, Gebiski V, Kench JG, Gill AJ, Samra JS, Merrett ND, Richardson AJ, Barbour AP (2015): Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg* 102, 1459–1472

**Chirletti P**, Caronna R, Fanello G, Schiratti M, Stagnitti F, Peparini N, Benedetti M, Martino G (2009): Pancreaticojejunostomy with application of fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoSil) in Roux-en-Y reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 13, 1396-8

**Chromik AM**, Sülberg D, Belyaev O, Uhl W (2011): Anastomosentechniken am Pankreas. *Chirurg* 12, 14-24

**Clavien PA** (2009): The Clavien-Dindo classification of surgical complications: the five-years experience. *Ann Surg* 250, 187-96

**Connolly MM**, Dawson PJ, Michelassi F, Moossa AR, Lowenstein F (1987): Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 206, 366-73

**Connor S**, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ (2005): Metaanalysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg* 92, 1059-67

**Crist DW**, Cameron JL (1992): The current status of Whipple operation for periampullary carcinoma. *Adv Surgery* 25 , 21-49

**D'Andrea AA**, Costantino V, Sperti C, Pedrazzoli S (1994): Human fibrin sealant in pancreatic surgery: it is useful in preventing fistulas? A prospective randomized study. *Ital J Gastroenterol* 26, 283-6.

**De Carlis LG**, Sguinzi R, Ferla F, Di Sandro S, Dorobantu BM, De Carlis R, Cusumano C, Giacomoni A, Ferrari C (2014): Pancreatoduodenectomy: Risk Factors of Postoperative Pancreatic Fistula. *Hepatogastroenterology* 61 , 1124-32

**Diener MK**, Heukauffer C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Buchler M, Knaebel HP (2008): Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancre-

aticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 16(2): CD006053, doi: 10.1002/14651858.CD006053.pub2.

**Dindo K** (2004): Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2), 205-13

**Duffas JP**, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, Fingerhut A, Millat B, Radovanovic A, Fagniez PL (2005): A controlled randomized multicenter trial of pancreaticogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 189(6):720-9

**Edis AJ**, Kiernan PD, Taylor WF (1980): Attempted curative resection of ductal carcinoma of the pancreas: review of Mayo Clinic experience, 1951-1975. *Mayo Clin Proc* 55(9), 531-6

**Esposito I**, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW(2008): Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 15, 1651–1660.

**Gooiker GA**, van Gijn W, Wouters MW, Post PN, van de Velde CJ, Tollenaar RA (2011): Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg* 98, 485–494

**Greene FL** (2003): TNM staging for malignancies of the digestive tract: 2003 changes and beyond. *Semin Surg Oncol.* 21(1), 23-9

**Grobmyer SR**, Kooby D, Blumgart LH, Hochwald SN (2010): Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications. *J Am Coll Surg* 210, 54-9

**Hashimoto Y**, Traverso LW (2010): Pancreatic anastomotic failure rate after pancreaticoduodenectomy decreases with microsurgery. *J Am Coll Surg* 211 , 510-521.

**Huang DY**, Wang XF, Zhou W, Xin Y, Mou YP, Cai XJ (2008): Polypropylene mesh-reinforced pancreaticojejunostomy for periampullar neoplasm. *World J Gastroenterol* 13 , 6072-5

**Huxley R**, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. (2005): Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92 , 2076-2083

**Ibrahim S**, Tay KH, Launois B, Ta NC (2006): Triple-layer duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 23, 296-302

**Jähne J** (2007): Mindestmengen in der Chirurgie. *Chirurg* 78, 987-988

**Kahlert C**, Büchler MW, Weitz J (2008): Extendierte Lymphknotendissektion und Gefäßresektion beim Pankreaskarzinom. *Chirurg* 79: 1115

**Kapoor VK**, Sharma A, Behari A, Singh RK (2006): Omental flaps in pancreaticoduodenectomy. *JOP* 7, 608-615

**Kausch W** (1912): Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. Beiträge zur klinischen Chirurgie 78, 439-451

**Kennedy EP**, Brumbaugh J, Yeo CJ (2010): Reconstruction following the pylorus preserving Whipple resection: PJ, HJ, and DJ. *J gastrointest Surg* 14, 408-415

**Klempnauer J**, Ridder GJ, Bektas H, Pichlmayr R (1995): Multivariate Analyse von Prognosefaktoren nach Resektion duktaler Pankreaskarzinome. *Langenbecks Arch Chir* 380, 133-138

**Kuroki T**, Tajima Y, Kitasato A, Adachi T, Kanematsu T (2011): Stenting versus non-stenting in pancreaticojejunostomy: a prospective study limited to a normal pancreas without fibrosis sorted by using dynamic MRI. *Pancreas* 40, 25-9

**Kusnierz K**, Mrowiec Z, Lampe P (2011): The pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. The review of techniques including our own method of the anastomosis. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* s1, 51-56

**Kusnierz K**, Mrowiec S, Lampe P (2015): A Comparison of Two Invagination Techniques for Pancreatojejunostomy after Pancreatoduodenectomy. *Gastroenterol Res Pract* 894292

**Langrehr JM**, Bahra M, Jacob D, Glanemann M, Neuhaus P (2005): Prospective randomized comparison between a new mattress technique and Cattell (duct-to-mucosa) pancreaticojejunostomy for pancreatic resection. *World J Surg* 29, 1111-1119

**LaPar DJ**, Kron IL, Jones DR, Stukenborg GJ, Kozower BD (2012): Hospital procedure volume should not be used as a measure of surgical quality. *Ann Surg* 256, 606-15

**Lee SE**, Yang SH, Jang JY, Kim SW (2007): Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a comparison between the two pancreaticojejunostomy methods for approximating the pancreatic parenchyma to the jejunal seromuscular layer: interrupted vs continuous stitches. *World J Gastroenterol* 13, 5351-6

**Li D**, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL (2004): Pancreatic cancer. *Lancet* 363, 1049-1057

**Lillemoe KD**, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, Yeo CJ (2004): Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 8, 766-772

**Liu ZM**, Yang WJ, Feng YC (2004): One-layer pancreaticojejunostomy for prevention of pancreatic fistulae. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 3, 140-3

**Lowenfels AB**, Maisonneuve P (2006): Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20, 197-209

**Martin RC**, Scoggins CR, Egnatashvili V, Staley CA, McMasters KM, Kooby DA (2009): Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg* 144(2): 154-9

**Michaud DS**, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS (2001): Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 286, 921-929

**Millikan KW**, Deziel DJ, Silverstein JC, Kanjo TM, Christein JD, Doolas A, Prinz RA. (1999): Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg* 65, 618-23

**Mita K**, Ito H, Fukumoto M, Murabayashi R, Koizumi K, Hayashi T, Kikuchi H (2011): Pancreaticojejunostomy using a fibrin adhesive sealant (TachoComb) for the prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 58, 187-191

**Oettle H**, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C (2007): Chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297, 267-277

**Oettle H**, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J (2013): Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310, 1473-81

**Oida T**, Mimatsu K, Kano H, Kawasaki A, Kuboi Y, Fukino N, Kida K, Amano S (2013): Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy in diabetes mellitus. *ANZ J Surg* 83, 973-7

- Oussoultzoglou E**, Bachellier P, Bigourdan JM, Weber JC, Nakano H, Jaeck D (2004): Pancreaticogastrostomy decreased relaparotomy caused by pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy compared with pancreaticojejunostomy. *Arch Surg* 139(3):327-35
- Parmar A**, Sheffield M, Vargas G, Pitt H, Kilbane M, Hall B, Riall T (2013): Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 15, 763–772
- Peschke D**, Nimptsch U, Mansky T (2014): Umsetzung der Mindestmenvorgaben: Analyse der DRG Daten. *Deutsches Ärzteblatt* 111, 33-34
- Pieper D**, Mathes T, Neugebauer E, Eikermann M (2013): State of evidence on the relationship between high-volume hospitals and outcomes in surgery: a systematic review of systematic reviews. *J Am Coll Surg* 216, 1015-1025
- Pieper D**, Eikermann M, Mathes T, Prediger E, Neugebauer E (2014): Mindestmengen auf dem Prüfstand. *Chirurg* 85, 121-124
- Poon RT**, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C, Wong J (2007): External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 246, 425-33
- Robert Koch-Institut** (2003): Surveillance von postoperativen Wundinfektionen in Einrichtungen für das ambulante Operieren . *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 46, 791-795
- Rosso E**, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M (2009): The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 13, 1845-51
- Schlitt HJ**, Schmidt U, Simunec D, Jäger M, Aselmann H, Neipp M, Piso P (2002): Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 89(10):1245-51
- Schnelldorfer T**, Michael G, Sarr MD (2009): Alessandro Codivilla and the First Pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 144, 1179-1184
- Seufferlein T**, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, Fietkau R, Follmann M, Friess H, Galle P *et al.* (2013): S3-guideline exocrine pancreatic cancer. *Z Gastroenterol.* 51, 1395-1440

**Stehr AK:** Konventionelle Dissektionsmethoden versus Ultraschalldissektion im Rahmen der Whipple'schen Operation- prospektiv randomisierte Studie. Med. Diss. Hamburg-Eppendorf 2012

**Strobel O,** Büchler MW (2015): Pankreaskarzinom. *Chirurg* 87, 71

**Sugiyama M,** Suzuki Y, Abe N (2009): Pancreatic duct holder for facilitating duct-to-mucosa pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 197, 18-20

**Suzuki S,** Kaji S, Koike N (2009): Pancreaticojejunostomy of duct to mucosa anastomosis can be performed more safely without than with a stenting tube. *Am J Surg* 198, 51-54

**Suzuki Y,** Fujino Y, Tanioka Y, Hiraoka K, Takada M, Ajiki T, Takeyama Y, Ku Y, Kuroda Y. (2002): Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size. *Arch Surg* 137, 1044-1047

**Tien YW,** Lee PH, Yang Cy, Ho MC, Chiu IF (2005): Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 201, 554-9

**Uzunoglu FG,** Stehr A, Fink JA, Vettorazzi E, Koenig A, Gawad KA, Vashist YK, Kutup A, Mann O, Gavazzi F *et al.* (2012): Ultrasonic dissection versus conventional dissection techniques in pancreatic surgery: a randomized multicentre study. *Ann Surg* 256(5), 675-9

**Van den Broeck A,** Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B (2009): Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 35, 600-4

**Van Heek NT,** Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Ober-top H, Gouma DJ (2005): Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg* 242, 781-788

**Wagner M,** Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91(5), 586-594

**Walker K,** Neuburger J, Groene O, Cromwell DA, van der Meulen J (2013): Public reporting of surgeon outcomes: low numbers of procedures lead to false complacency. *Lancet* 382, 1628

**Waugh JM** , Clagett O (1946): Resection of the duodenum and head of the pancreas for carcinoma; an analysis of thirty cases. *Surgery* 20, 224-232

**Wellner U**: Pankreatogastrostomie versus Pankreatikojejunostomie- vergleichende retrospektive Studie zweier rekonstruktiver Operationsverfahren nach partieller Pankreatoduodenektomie. Med. Diss. Freiburg 2008

**Wenger FA**, Jacobi CA, Haubold K, Zieren HU, Müller JM (1999): Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Chirurg* 70(12): 1454-9

**Wente MN**, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Büchler MW (2007): Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142,761-8

**Whipple AO**, Parsons WB, Mullins C (1935): Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102, 763-767

**Winter JM**, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Coleman J, Hodgin MB, Sauter PK (2006): Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Surg* 10,1280-1290

**Xu B** (2015): Braun Enteroenterostomy Following Pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)* 94, e1254

**Yekebas EF**, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, Schurr PG, Liebl L, Thielges S, Gawad KA et al. (2008): En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 247(2): 300-9

**Yang YL**, Xu XP, Wu GQ, Yue SQ, Dou KF (2008): Prevention of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy by modified Child pancreaticojejunostomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 7, 426-9

**Yeo CJ**, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA (1997): Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 226, 248–257

**Z'graggen K**, Uhl W, Friess H, Büchler MW (2002): How to do a safe pancreatic anastomosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9, 733-7

## **8 Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Keck für die Bereitstellung des Themas, für die grenzlose Geduld, seine ständige Erreichbarkeit, kompetente und engagierte Betreuung sowie zügige Korrektur meiner Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich ganz außerordentlich bei Dr. med. Ekkehart Möbius bedanken für die Motivation und die Hilfe bei dem Aufbau dieser Arbeit.

Frau Xenia Schulz aus der Zentralen Serviceeinheit des Instituts für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen danke ich für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen der Daten.

Herrn Dr. med. Michael Meier und Herrn Wolfgang Krumschmidt aus dem Medizincontrolling des Klinikum Wolfenbüttel danke ich herzlich für die Hilfe bei der Datenerhebung aus dem Orbis-System.