

Aus der Chirurgischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Reißfelder)

Einfluss des metabolischen Status und postoperativer  
Pankreatitiden auf die Entwicklung postoperativer  
Pankreasfisteln

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Alina Christina Reeg

aus  
Heppenheim  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Felix Rückert

Meinen Eltern gewidmet.

Teile dieser Arbeit wurden bereits wie folgt publiziert:

Birgin, E., Reeg, A., Teoule, P., Rahbari, N.N., Post, S., Reissfelder, C., & Ruckert, F. (2018). Early postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy: what is clinically relevant postoperative pancreatitis? *HPB (Oxford)*. doi: 10.1016/j.hpb.2018.11.006

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG.....	3
1.1 Das Pankreas .....	3
1.1.1 Anatomie und Physiologie des Pankreas.....	3
1.2 Erkrankungen des Pankreas .....	5
1.2.1 Akute Pankreatitiden.....	6
1.2.2 Chronische Pankreatitiden.....	7
1.2.3 Gutartige Raumforderungen des Pankreas.....	8
1.2.4 Bösartige Raumforderungen des Pankreas .....	9
1.3 Pankreaschirurgie.....	10
1.4 Komplikationen der Pankreaschirurgie .....	12
1.4.1 Pankreasspezifische Komplikationen.....	12
1.5 Fragestellung.....	16
2 MATERIAL UND METHODEN .....	17
2.1 Datenerhebung.....	17
2.2 Patientenkollektiv.....	17
2.2.1 Präoperativ erhobene Parameter.....	18
2.2.2 Intraoperativ erhobene und histologische Parameter.....	19
2.2.3 Postoperativ erhobene Parameter .....	19

2.3	Definitionen.....	20
2.4	Statistische Auswertung und Datenanalyse.....	24
3	ERGEBNISSE .....	26
3.1	Charakteristika der Gesamtkohorte .....	26
3.1.1	Präoperative Parameter.....	26
3.1.2	Intra- und postoperative Parameter .....	28
3.2	Kohorte postoperative Pankreatitiden.....	30
3.2.1	Präoperative Parameter.....	30
3.2.2	Intra- und postoperative Parameter .....	32
3.3	Korrelationsanalysen .....	35
3.3.1	Postoperative Pankreatitiden .....	35
3.3.2	Postoperative Pankreasfisteln.....	36
3.4	Grenzwertanalyse/ROC Analyse .....	37
3.5	Entwicklung der Laborparameter im postoperativen Verlauf .....	38
4	DISKUSSION .....	41
4.1	Diskussion der Gesamtkohorte.....	41
4.1.1	Präoperativ erhobene Parameter.....	41
4.1.2	Intra- und postoperativ erhobene Parameter .....	42
4.2	POP und POPF .....	45
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	51
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	53

7 LEBENSLAUF .....64

8 DANKSAGUNG.....65

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CI	Confidence Intervall (Konfidenzintervall)
cm	Zentimeter
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronische obstruktive Lungenkrankheit)
crPOP	Clinical relevant postoperative pancreatitis (Klinisch relevante postoperative Pankreatitis)
crPOPF	Clinical relevant postoperative pancreatic fistula (Klinisch relevante postoperative Pankreasfistel)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGE	Delayed gastric emptying (Postoperative Magenentleerungsstörung)
EK	Erythrozytenkonzentrate
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
g	Gramm
IPMN	Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie
ISGPS	International Study Group on Pancreatic Surgery
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
ml	Milliliter
ND	Nebendiagnose
NPW	Negativ prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio
PanIN	Intraepitheliale Neoplasie des Pankreas
PDAC	Adenokarzinom des Pankreas, pancreatic duct adenocarcinoma
POT	Postoperativer Tag

POP	Postoperative Pankreatitis
POPF	Postoperative Pankreasfistel
PPH	Postpancreatectomy hemorrhage
	(Postoperative Hämorrhagie)
PPW	Positiver prädiktiver Wert
ROC	Receiver Operating Characteristic
WHO	World Health Organization

# 1 EINLEITUNG

Die Pankreaschirurgie stellt ein wesentliches Gebiet der Viszeralchirurgie dar. Schon vor über einem Jahrhundert wurden erste Pankreasresektionen durchgeführt.<sup>1</sup> Trotzdem stellen sie die Therapieoption der Wahl vor allem bei Pankreaskarzinomen dar. Einer der relevantesten Faktoren für das Outcome der Patienten, die sich einer Pankreasresektion unterziehen, stellt die postoperative Morbidität und Mortalität dar. Während die Mortalitätsraten dieser Operationen im Laufe der letzten Jahrzehnte gesunken sind, bleiben die Morbiditätsraten aufgrund der Komplexität dieser Eingriffe auf hohem Niveau.<sup>2, 3</sup> Diverse Komplikationen sind im postoperativen Verlauf bekannt und stehen immer wieder im Zentrum wissenschaftlicher Forschungen. Die postoperative Pankreasfistel (POPF) stellt eine solche Komplikation dar. In neueren Studien wurde wiederholt ein möglicher ätiologischer Zusammenhang mit postoperativen Pankreatitiden (POP) beschrieben.<sup>4</sup> Da eine Entzündung als Vorläufer einer POPF potenziell therapierbar ist und es somit möglich wäre, die Rate an POPF zu reduzieren, sind diese Studienergebnisse von großer klinischer Relevanz. Es ist also notwendig die Zusammenhänge weiter zu untersuchen und so neue Möglichkeiten zu entdecken, POP und POPF frühzeitig zu erkennen und letztere im besten Falle sogar durch präventive Therapie zu vermeiden.

## 1.1 Das Pankreas

### 1.1.1 Anatomie und Physiologie des Pankreas

#### Anatomie und Topographie

Das Pankreas liegt zentral quer im Oberbauch an der Rückwand der Bursa omentalis. Es kommt während der embryologischen Entwicklung sekundär retroperitoneal zu liegen und zieht auf Höhe des ersten und zweiten Lendenwirbels über die Wirbelsäule. Das Organ hat eine Länge von 12-15 cm und ein Gewicht von etwa 70 g. Es steht in engem Kontakt zu vielen weiteren Organen und Gefäßen der Bauchhöhle und ist eines der wichtigsten Organe im menschlichen Körper. Das Pankreas kann makroskopisch in drei Anteile untergliedert werden: Der Pankreaskopf (Caput pancreatis) legt sich in die C-förmige Linkskrümmung des Duodenums. Der Processus uncinatus pancreatis setzt sich als hakenförmiger

Fortsatz des Pankreaskopfes fort. Der Pankreaskörper (Corpus pancreatis) liegt ventral der Wirbelsäule und bildet mit seinem peritonealen Überzug die Rückwand der Bursa omentalis. Der Pankreasschwanz (Cauda pancreatis) reicht bis zum Milzhilum und dem Ligamentum splenorenale.<sup>5</sup>

Die arterielle Gefäßversorgung wird kranial durch die A. lienalis und die A. gastroduodenalis sichergestellt, sowie von kaudal durch die A. mesenterica superior. Der venöse Abstrom wird entweder über die V. lienalis bzw. die V. mesenterica superior oder direkt über die Pfortader gewährleistet.<sup>6</sup> Die Innervation des Pankreas erfolgt sympathisch und parasymphatisch über den Plexus pancreaticus.

Topographisch relevante Beziehungen bestehen vor allem zu den angrenzenden Gefäßen. Die Aorta abdominals sowie die Vena cava ziehen dorsal im Bereich des Corpus pancreatis am Pankreas vorbei. Hinter dem Pankreaskopf verlaufen sowohl die A. mesenterica superior als auch die V. mesenterica superior. In dieser anatomisch engen Beziehung liegt die Ursache für das häufige Übergreifen von Pankreastumoren auf die genannten Strukturen. Weiterhin besteht ein enger Kontakt zur V. lienalis und deren Fortlauf als V. portae, sowie zum Truncus coeliacus und seinen Ästen. Neben Lagebeziehungen zu Gefäßen ist aus klinischer Sicht der Kontakt zu Hohlorganen des Verdauungstraktes wie dem Magen relevant. Ein Pankreaskopftumor kann diesen komprimieren und zu typischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen oder Appetitlosigkeit führen.<sup>7</sup> Ebenso können entsprechende Raumforderungen aufgrund der engen Nachbarschaft den Ductus choledochus verlegen. Als Folge dessen kann es zu einem Aufstau der Galle mit ikterischer Symptomatik kommen.<sup>8</sup>

Im Sinne seiner Funktion als exokrine Drüse wird das Pankreas auf ganzer Länge durch den Ductus pancreaticus (Wirsung Gang) durchzogen. Dieser teilt sich meist in zwei Ausführungsgänge auf, die beide in die Pars descendens duodeni münden. Auf der kaudal gelegenen Papilla duodeni major mündet der Ductus pancreaticus Wirsung häufig gemeinsam mit dem Ductus choledochus. Letzterer sorgt für die Überleitung der Galle in das Duodenum. Als Schließmuskel dient der Musculus Sphinkter Oddi an der Papille. Dieser kontrolliert den Sekretfluss von Galle- und Pankreassekret ins Duodenum. Kranial der Papilla duodeni major mündet der kleinere Ductus pancreaticus accessorius Santorini (Ductus Santorini) auf der Papilla duodeni minor.

Als Variante kann ein einzelner Ausführungsgang vorliegen, der durch die Vereinigung der beiden genannten entsteht. Selten kann der Ductus choledochus auch separat in das Duodenum münden.

### Histologie und Physiologie des Pankreas

Als zentrales Verdauungsorgan des Menschen kommt dem Pankreas eine Schlüsselrolle bei der Aufspaltung der Nahrung in deren Bestandteile zu (exokriner Anteil). Darüber hinaus ist es an der hormonellen Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt (endokriner Anteil). Histologisch besteht das Pankreas daher aus zwei funktionell getrennten Abschnitten. Das Organ besteht zu 98% aus exokrinem Drüsengewebe, während nur 2% des Parenchyms zum endokrinen Pankreas zählen. Der exokrine Anteil ist eine Drüse rein seröser Art, in der Verdauungsenzyme produziert und in das Ganglumen sezerniert werden. Das Parenchym ist in Lappen und Läppchen gegliedert. Die kleinste histologische Einheit stellen die azinösen Endstücke dar. Insgesamt werden täglich etwa 2 Liter Sekret abgegeben. Der Hauptanteil des Sekrets ist Wasser, welches neben Enzymen zur Verdauung auch Bikarbonat beinhaltet. Letzteres dient der Neutralisation des sauren Mageninhaltes im Duodenum.<sup>9</sup> Die sezernierten Verdauungsenzyme werden zum Teil als Vorstufen (Proenzyme) abgegeben werden und erst im Dünndarmlumen aktiviert. Die wichtigsten sezernierten Enzyme sind Amylase und Lipase, welche zur Spaltung von Fetten und Kohlehydraten dienen. Darüber hinaus finden beide Enzyme breite Anwendung in der Diagnostik pankreasassoziierter Krankheitsbilder.<sup>10</sup>

Die endokrinen Pankreasanteile, die Langerhans'schen Inselzellen, sind vor allem im Pankreasschwanz lokalisiert. In verschiedenen Zelltypen werden vor allem Glucagon, Insulin, Somatostatin und Pankreatisches Polypeptid produziert und ins Interstitium abgegeben. Die Zelltypen liegen gemeinsam in inselartigen Zellverbänden eingebettet im exokrinen Pankreasgewebe.<sup>11</sup>

### 1.2 Erkrankungen des Pankreas

Erkrankungen des Pankreas können den endokrinen oder exokrinen Anteil des Organs betreffen und gutartig oder bösartig sein.

Das wohl bekannteste endokrine Krankheitsbild des Pankreas von epidemischen Ausmaß stellt der Diabetes mellitus dar. Ein weiteres sehr häufiges Krankheitsbild

des exokrinen Organanteils ist die akute Pankreatitis, das sowohl internistische als auch chirurgische Behandlungen notwendig machen kann. Die chronische Form der Pankreatitis ist ebenso ein häufiges Krankheitsbild und kann eine chirurgische Therapie bei Komplikationen notwendig machen. Während bei den gutartigen Raumforderungen viele verschiedene Entitäten in Frage kommen, sind bösartige Raumforderungen meist als Adenokarzinome zu klassifizieren.

### 1.2.1 Akute Pankreatitiden

Die akute Pankreatitis wird durch eine Schädigung des Organs ausgelöst. Durch die Freisetzung der proteolytischen Enzyme des Pankreas kommt es zur Autodigestion des Organs und in deren Folge zur ödematösen Quellung durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren.<sup>12</sup> Die häufigsten Ursachen dieser Erkrankung stellen Gallenwegserkrankungen und Alkoholabusus dar.<sup>13</sup> Allerdings kann die akute Pankreatitis auch idiopathisch auftreten. Symptomatisch werden die Patienten meist durch einen gürtelförmigen Oberbauchschmerz mit Ausstrahlung in den Rücken. Häufig kommen auch Übelkeit und Erbrechen hinzu. Bei der Palpation stellt sich das Abdomen oft in gummiartiger Konsistenz dar. Weiterhin kann ein Ikterus vorliegen, der ein Hinweis auf eine biliäre Genese der Pankreatitis sein kann. Die Pankreasenzyme (Amylase, Lipase) sind in diesem Fall erhöht, ebenso wie Entzündungsparameter und gegebenenfalls die LDH. Die akute Pankreatitis wird mittels der Atlanta-Klassifikation definiert. Danach ist eine akute Pankreatitis zu diagnostizieren, wenn mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind: abdominaler Schmerz passend zum Bild einer Pankreatitis, Serumamylase- oder Serumlipasewerte dreifach höher als der Normwert und bildmorphologische Zeichen, die mit einer Pankreatitis vereinbar sind.<sup>14, 15</sup> In der überarbeiteten Klassifikation von 2012 werden außerdem drei Schweregrade definiert. Eine milde Pankreatitis läuft ohne Organversagen und ohne lokale oder systemische Komplikationen ab. Die moderate Pankreatitis geht mit kurzzeitigem Organversagen (<48 Stunden) sowie gegebenenfalls lokalen oder systemischen Komplikationen einher. Bei einer schweren Pankreatitis liegt ein andauerndes (>48 Stunden) Organversagen eines oder mehrerer Organe vor.<sup>14</sup> Therapeutisch steht neben der stationären Überwachung vor allem die Flüssigkeitsgabe im Vordergrund. Auch eine frühe Wiederaufnahme einer oralen Ernährungsweise gilt als günstig für den Verlauf.

Darüber hinaus sind allgemeine Maßnahmen zur Symptomlinderung wie beispielsweise Analgetika indiziert.<sup>16</sup> Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird in der Literatur immer wieder kontrovers diskutiert. Bei sehr schweren Verläufen wie Sepsis oder Multiorganversagen wird diese jedoch empfohlen.<sup>17</sup> Zur Behebung einer etwaigen Ursache können weitere interventionelle Maßnahmen indiziert sein, etwa die Durchführung einer ERCP zur Steinextraktion im Gallengang.<sup>18</sup> Bei Komplikationen können beispielsweise im Rahmen von Blutungen operative Eingriffe notwendig werden. Abhängig vom Schweregrad der Pankreatitis variieren die Mortalitätsraten sehr stark.<sup>16</sup> Bei einer milden Pankreatitis liegt diese nahezu bei null, während sie bei kompliziert verlaufenden, nekrotisierenden Pankreatitiden bei bis zu 25% liegt.<sup>19</sup>

### 1.2.2 Chronische Pankreatitiden

Die chronische Pankreatitis ist definiert als eine anhaltende entzündliche Erkrankung des Pankreas. Die Erkrankung stellt aus Sicht der heutigen Medizin ein komplexes Krankheitsbild dar, für das mehrere Auslöser bekannt sind. Die chronische Pankreatitis verläuft schubweise im Sinne einer chronisch fortschreitenden Entzündung der Bauchspeicheldrüse mit zum Teil heftigen Schmerzen sowie exokrinem und endokrinem Funktionsverlust des Organs.

Eine kausale Therapie existiert bis heute nicht, so dass Patienten häufig einen langen Leidensweg erfahren müssen. Komplikationen der chronischen Pankreatitis im Sinne von Obstruktionen, Pseudozysten oder Abszessen können diesen ebenfalls erschweren. Trotz maximaler konservativer Therapie ist der abdominelle Schmerz oft nicht gänzlich zu eliminieren, wodurch die Patienten starke Einschränkungen der Lebensqualität hinnehmen müssen. Bei 30% der Patienten stellt dieses therapierefraktäre Schmerzsyndrom daher die Indikation zur operativen Therapie dar, falls sowohl konservative als auch interventionelle Therapieregime bereits ausgereizt wurden. Hiermit begründet sich der Stellenwert der chirurgischen Therapie in der Behandlung der chronischen Pankreatitis.<sup>20, 21</sup> Weitere Indikationen zur operativen Therapie können rezidivierende Obstruktionen der Gallengänge oder des Duodenums darstellen, die aufgrund einer entzündlichen Vergrößerung des Pankreaskopfes oder gar durch einen Tumorverdacht zustande kommen. Die

häufigste Resektionstechnik stellt im Zusammenhang mit chronischen Pankreatitiden die Pankreatikoduodenektomie dar.<sup>22</sup>

### 1.2.3 Gutartige Raumforderungen des Pankreas

Entsprechend der funktionellen Differenzierung unterscheidet man zwischen exokrinen und endokrinen Neubildungen des Pankreas. In der Diagnostik pankreatischer Raumforderungen ist neben der Unterteilung in benigne und maligne Tumoren auch eine Unterscheidung in zystische bzw. solide Prozesse gebräuchlich. Die wichtigsten epithelialen Pankreastumoren sind in Tabelle 1 aufgelistet.<sup>23, 24</sup>

<b>benigne</b>	seröses Zystadenom mucinöses Zystadenom intraduktales papillär-mucinöses Adenom neuroendokrines Adenom
<b>unsichere Dignität</b>	mucinös-zystische Neoplasie (MCN) intraduktales papillär-mucinöse Neoplasie (IPMN) mit mäßiger Dysplasie solid-pseudopapilläre Dysplasie (Frantz-Tumoren) intraepitheliale Neoplasien (PanIN) neuroendokriner Tumor
<b>maligne</b>	duktales Adenokarzinom mucinöses Zystadenokarzinom Azinuszellkarzinom Pankreatoblastom neuroendokrines Karzinom Metastasen

**Tabelle 1** Übersicht über die wichtigsten epithelialen Pankreastumore.

Sowohl seröse als auch mucinöse Zystadenome werden zu den papillären Raumforderungen gezählt. Seröse Zystadenome sind fast immer gutartig, während bei mucinösen Zystadenomen eine hohe Gefahr der malignen Entartung besteht.<sup>25, 26</sup> Daher ist die operative Resektion obligat. Mucinöse Zystadenome kommen außerdem fast ausschließlich bei Frauen vor und sind meist im Pankreasschwanz lokalisiert.<sup>27, 28</sup>

Drei der semimaligen Läsionen werden als Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms gezählt: MCN, pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN)

und intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN). Während PanINs der Bildgebung aufgrund ihrer geringen Größe nicht zugänglich sind, können IPMN mittels diversen bildgebenden Diagnostikverfahren detektiert werden. Immer häufiger stehen IPMN im Mittelpunkt wissenschaftlicher Forschung. IPMNs können sowohl gut- als auch bösartig sein und haben entsprechendes Potential zur Entartung.<sup>29</sup> Bei etwa 30% dieser Patienten liegen außerdem weitere Neoplasien in anderen Organen vor.<sup>30, 31</sup> IPMNs treten etwas häufiger bei Männern als bei Frauen auf.<sup>32</sup> Nach ihrer Lage werden diese in Relation zum Pankreasgang klassifiziert. Generell sind Hauptgangstypen eher bösartig als Nebengangstypen.<sup>33</sup> Eine chirurgische Resektion ist daher laut den Fukuoka Kriterien bei allen Hauptgangstypen sowie Nebengangstypen mit hohem Risiko indiziert.<sup>34</sup>

Die neuroendokrinen Tumoren werden anhand der WHO Klassifikation von 2010 in drei Stufen eingeteilt (benigne, maligne, hochmaligne) und sind verhältnismäßig selten.<sup>35</sup> Klinisch imponieren sie meist nur im Falle aktiver Hormonausschüttung. Je nach betroffenem Zelltyp werden die Symptome durch eine Überproduktion eines bestimmten Hormons hervorgerufen.<sup>36</sup>

Neben den bereits genannten Entitäten kann auch eine solid-pseudopapilläre Dysplasie als Raumforderung im Pankreas unklarer Dignität imponieren. Sie haben nur ein geringes Potenzial zur malignen Entartung und kommen ebenfalls fast ausschließlich bei Frauen vor.<sup>37</sup>

#### 1.2.4 Bösartige Raumforderungen des Pankreas

In Deutschland werden im Jahr 2020 nach einer Prognose des Robert-Koch-Institutes 10200 Männer und 9700 Frauen an Bauchspeicheldrüsenkrebs erkranken. Ein Langzeitüberleben ist aufgrund der meist sehr späten Diagnose kaum möglich. Die relative 5-Jahres Überlebensrate liegt für das Pankreaskarzinom bei 9-10%, so niedrig wie bei nahezu keiner anderen Krebserkrankung.<sup>38</sup> Die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms liegt somit sehr nahe an der Mortalitätsrate und zeigt damit die hohe Letalität dieser Erkrankung auf.<sup>39</sup> Die häufigste maligne Raumforderung im exokrinen Pankreas stellt das duktales Adenokarzinom dar. Dieses macht 90% der Pankreaskarzinome aus und ist meist im Pankreaskopf lokalisiert.<sup>40</sup> Daher wird es auch allgemein als „Pankreaskarzinom“ bezeichnet. Seltener maligne Tumoren des

Pankreas umfassen das Azinuszellkarzinom, das Pankreatoblastom, ein im Pankreas lokalisiertes Lymphom oder Sarkom und einige andere seltene Entitäten.

Bis heute ist die genaue Genese des Pankreaskarzinoms nicht genau geklärt, obwohl einige Risikofaktoren hinreichend bekannt sind. Diese umfassen eine genetische Disposition, Nikotinabusus, Adipositas, chronische Pankreatitiden sowie einen lange bestehenden Diabetes mellitus Typ II.<sup>41, 42</sup> Klinisch fallen die Patienten meist zunächst durch unspezifische Bauch- oder Rückenschmerzen auf.<sup>43</sup> Typisch ist ein lokalisierter, gürtelförmig in den Rücken ausstrahlender Schmerz. Alleinige Bauch- oder Rückenschmerzen sollten immer in Zusammenschau möglicher Risikofaktoren betrachtet werden, um eine entsprechende Diagnostik bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom einzuleiten.<sup>7</sup> Ein neu aufgetretener Ikterus sollte diagnostisch ebenfalls abgeklärt werden, da bei 20% dieser Patienten ein Karzinom des Pankreas oder der Gallengänge vorliegt.<sup>44</sup> Das Vorliegen eines Ikterus kann außerdem einen Hinweis auf die Lokalisation der Raumforderung im Pankreaskopf geben. Weiterhin sollte bei einer akuten Pankreatitis, auch im Rahmen bekannter chronischer Pankreatitiden, weitere Diagnostik zur Abklärung eines Pankreaskarzinoms veranlasst werden.<sup>45</sup> Zur primären Diagnostik sowie zur Einschätzung der Resektabilität eignet sich neben der Oberbauchsonografie besonders die CT.<sup>46</sup> Die Therapie erfolgt in Deutschland anhand der S3 Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“. Eine chirurgische Resektion gilt als einzige potentiell kurative Therapie.<sup>47</sup> Zusätzlich wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, um Langzeitrezidive und Fernmetastasen zu vermeiden.<sup>48, 49</sup> Unter den angewandten Schemata der Chemotherapie finden sich vor allem die Pyrimidin Antagonisten Gemcitabin und Fluoruracil/Folinsäure.<sup>50, 51</sup> In palliativen Situationen wird eine alleinige Chemotherapie mit Gemcitabin empfohlen.<sup>52</sup>

### 1.3 Pankreaschirurgie

Je nachdem welcher Abschnitt des Organs betroffen ist, stehen verschiedene Operationstechniken zur Verfügung. Da ein Großteil der malignen Raumforderungen am Pankreas im Pankreaskopf lokalisiert sind, wird bei diesen häufig eine Pankreaskopfresektion durchgeführt. Es stehen zwei gängige Verfahren zur Auswahl.

Bereits im Jahre 1909 wurde die erste partielle Pankreatikoduodenektomie von Walther Kausch durchgeführt. Seitdem wurden die Operationstechniken am Pankreas verfeinert und durch neue technische Möglichkeiten erweitert. Besonders die Ende der 1970er Jahre etablierte pyloruserhaltende Technik der Pankreaskopfresektion nach Traverso und Longmire stellte hier eine wesentliche Neuerung dar.<sup>53</sup> Bei der Kausch Whipple Operation werden Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase, Ductus choledochus und der distale Magen reseziert, ebenso wie lokale Lymphknoten. Für die Rekonstruktion wird eine Pankreatikojejunostomie oder Pankreatikogastrostomie verwendet. Weiterhin wird eine biliodigestive Anastomose zur Sicherung des Galleabflusses angelegt, sowie eine Gastrojejunostomie zur Kontinuitätswiederherstellung.<sup>1, 54</sup> Im Gegensatz zur Operation nach Kausch Whipple wird bei der pyloruserhaltenden Technik nach Traverso und Longmire der distale Magen belassen.<sup>53</sup> Beide Verfahren sind heute anerkannte Methoden zur Resektion des Pankreaskopfes. In Studien zeigt sich im Vergleich beider Techniken kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Gesamtüberleben. Dennoch wird die pyloruserhaltende Operation nach Traverso Longmire aufgrund geringerer Operationszeiten, geringerem operativem Blutverlust und damit einhergehendem geringerem Transfusionsbedarf als nebenwirkungsärmer angesehen und folglich etwas häufiger durchgeführt.<sup>55, 56</sup> Weiterhin werden bei der Operation nach Traverso Longmire im Rahmen chronischer Pankreatitiden signifikant bessere Ergebnisse nicht nur in Bezug auf den Glukosestoffwechsel erreicht, sondern auch hinsichtlich der Lebensqualität.<sup>20, 57</sup>

Weitere gängige Operationstechniken zur Resektion des Pankreas stellen die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie, die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion und die totale Pankreatektomie dar. Darüber hinaus werden auch häufiger eine Pankreaszystenfensterung, sowie einige palliative Eingriffe (biliodigestive Anastomose, Gastroenterostomie, Probeldarmpartomien) oder Drainageanlagen am Pankreas durchgeführt. Obwohl in spezialisierten chirurgischen Zentren die perioperative Mortalität in den letzten 20 Jahren unter 5% gesenkt werden konnte, treten sowohl allgemeine als auch chirurgische Komplikationen immer noch zahlreich auf. Neben einer Erhöhung der Krankenhausliegedauer und dem damit verbundenen Kosten wiegen die Folgen für die Patienten zum Teil schwer.<sup>2, 58</sup>

## 1.4 Komplikationen der Pankreaschirurgie

Wie alle operativen Eingriffe gehen auch Operationen am Pankreas mit Komplikationen einher. Da sich die Eingriffe an diesem Organ hochkomplex darstellen, gibt es eine Vielzahl schwerer Komplikationen im postoperativen Verlauf. Insbesondere Eingriffe, die den exokrinen Anteil des Pankreas betreffen, gehen häufig mit postoperativen Komplikationen einher. Aufgrund seiner Eigenschaft Verdauungsenzyme zu sezernieren, geht die auf einen operativen Eingriff folgende Entzündung häufig mit Freisetzung von aggressiven Enzyme einher. Diese können postoperativ auch in andere Organanteile oder Nachbarorgane gelangen und dort das Gewebe angreifen. In der Folge treten häufig schwere postoperative Pankreatitiden auf, die den postoperativen Zustand der Patienten entscheidend verschlechtern. Dazu trägt auch bei, dass das Patientenkollektiv, welches sich solchen Operationen unterzieht, häufig bereits mit schweren Grunderkrankungen vorbelastet ist. Das oberste Ziel bei der Durchführung solcher Operationen ist stets, neben dem erfolgreichen Durchführen des eigentlichen Eingriffes, postoperative Komplikationen zu vermeiden oder deren Wahrscheinlichkeit zu minimieren. So kann ein bestmögliches Patientenoutcome gewährleistet werden.

Komplikationen nach Pankreasresektionen werden nach neuesten Übereinkünften in pankreasspezifische und allgemeine Komplikationen unterschieden. Die häufigste der pankreasspezifischen Komplikationen ist die Magenentleerungsstörung (delayed gastric emptying, DGE), gefolgt von POPF und postoperativen Hämorrhagien (PPH).<sup>59</sup> Eine weitere typische Komplikation sind POP. Andererseits geht jeder chirurgische Eingriff mit allgemeinen Operationsrisiken einher. Thrombosen, Blutungskomplikationen oder Komplikationen im Rahmen der Narkose sind bei jedem chirurgischen Eingriff zu berücksichtigen. Die insgesamt hohen Komplikationsraten konnten zwar in den letzten Jahren durch optimiertes perioperatives Management gesenkt werden, sind aber im Vergleich zu anderen Operationen immer noch als hoch einzustufen.<sup>60</sup>

### 1.4.1 Pankreasspezifische Komplikationen

#### Magenentleerungsstörung (delayed gastric emptying, DGE)

Eine DGE ist eine der häufigsten Komplikationen nach Pankreaskopfresektionen. Als eine solche Störung wird die Unfähigkeit definiert, bis zum Ende der ersten Woche

nach der Operation wieder eine normale Ernährung aufzunehmen. Damit geht in der Regel auch eine verlängerte Einlage der Magensonde einher. Es werden anhand der Definition der ISGPS drei Schweregrade definiert. Grad A hat keinen Einfluss auf den regulären postoperativen Verlauf. Bei Grad B ist eine verlängerte Einlage der nasogastralen Sonde zwischen 8 und 14 Tagen sowie der Einsatz von Prokinetika möglich. Grad C wird definiert durch eine über 14 Tage einliegende Magensonde.<sup>61</sup> Pathophysiologisch wird der DGE nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion eine Devaskularisation und Denervation des Pylorus mit anschließendem Pylorospasmus zugrunde gelegt.<sup>62, 63</sup> Studien zeigen außerdem, dass eine DGE nach Pankreasoperationen häufig mit weiteren intraabdominalen Komplikationen einhergeht.<sup>64</sup>

#### Postoperative Hämorrhagie (PPH)

Immer wieder treten nach Operationen am Pankreas auch intraabdominale oder gastrointestinale Blutungen auf. Diese werden nach der Internationalen Konsensus Klassifikation der ISGPS ebenfalls in drei Schweregrade eingeteilt. Grad A hat keinen Einfluss auf den regulären postoperativen Verlauf. Grad B stellt eine frühe Nachblutung dar und macht den Einsatz von Flüssigkeitstransfusionen oder EKs nötig. Grad C umfasst späte, schwere Nachblutungen, welche eine operative oder interventionelle Revision nötig machen. PPH gehen außerdem häufig mit POPF sowie einer erhöhten Mortalitätsrate einher.<sup>65</sup>

#### Postoperative Pankreatitiden (POP)

POP treten sehr häufig nach Operationen am Pankreas auf. Dieser postoperativen Komplikation können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Einerseits kann sie durch direkte Verletzung des Pankreasgewebes und hier insbesondere der Pankreasgänge entstehen. Andererseits kommen auch vaskuläre Ursachen, oder ein Stau der Sekretion in Betracht.<sup>66</sup> Eine international anerkannte Definition existiert bisher nicht. Die fehlende Definition dieser wichtigen Komplikation ist in Betracht auf klinische Studien problematisch. Bis vor kurzem wurde die POP weitestgehend anhand der Atlanta Klassifikation definiert, die eigentlich vor allem für die Definition der akuten Pankreatitis angewandt wird. Dabei galt die POP als eine dreifache Erhöhung der Serumamylase oder -lipase. Es gibt jedoch in neueren Studien

Hinweise, dass diese Definition den tatsächlich auftretenden pathophysiologischen Prozess der POP nur bedingt widerspiegelt.

Unsere Studie soll den klinischen Nutzen der neuen Definition der POP nach Connor in einer großen Patientenkohorte evaluieren. Nach dieser neuen Definition gilt als POP jegliche Erhöhung der Serumamylase oder -lipase am Tag der Operation oder am ersten postoperativen Tag. Durch diesen kurzen zeitlichen Abstand soll die Operation als auslösender Faktor als hochwahrscheinlich angenommen werden können. Es erfolgt zusätzlich eine Einteilung nach Schweregraden. Bei Grad A bestehen keine Symptome, keine Infektionszeichen und eine spezifische Therapie ist nicht nötig. Grad B schließt POP spezifische Symptome ein und eine spezielle Therapie inklusive interventioneller Maßnahmen wird notwendig. Bei Grad C wird darüber hinaus eine Reoperation nötig und der Tod infolge von Komplikationen durch die POP ist möglich.<sup>4</sup> Eine crPOP (klinisch relevante POP) schließt daher die Schweregrade B und C ein. Im Gegensatz zur nicht OP-bedingten akuten Pankreatitis liegt die Mortalität bei der POP mit bis zu 30% deutlich höher.<sup>67</sup> Das Auftreten einer POP ist auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer POPF assoziiert. Erhöhte Serumamylase Werte, der Definition einer POP entsprechend, werden als Risikofaktoren einer POPF genannt.<sup>68, 69</sup> In Studien wird daher aktuell immer häufiger der Frage nachgegangen, ob POP nicht als Vorboten einer POPF zu betrachten sind. Aufgrund der Wichtigkeit dieses Zusammenhanges ist dessen Nachweis ein weiteres Ziel unserer Studie.

### Postoperative Pankreasfisteln (POPF)

Eine Pankreasfistel ist im Allgemeinen definiert durch eine abnorme Verbindung zwischen Pankreasgangepithel und einer anderen epithelialen Oberfläche, welche das vom Pankreas stammende Sekret enthält. Eine POPF wird jedoch so definiert, dass eine misslungene Ausheilung der pankreatoenterischen Anastomose vorliegt oder auch ein parenchymales Leck, welches gegebenenfalls nicht in Verbindung mit der Anastomose steht.<sup>70</sup> Aufgrund des äußerst aggressiven Charakters des Pankreassaftes kommt es zu schwersten Entzündungen und Nekrosen im angrenzenden Gewebe. POPF stellen daher eine klinisch sehr relevante Komplikation nach Resektionen des Pankreaskopfes dar.<sup>71</sup> Viele Jahre lang bestanden Schwierigkeiten bei der einheitlichen Erfassung und Einteilung der POPF. Die ISGPF publizierte im Jahr 2005 eine vereinheitlichende Definition der POPF.<sup>70</sup>

Diese fand breite Anwendung und wurde im Jahr 2016 überarbeitet. Danach gilt als POPF eine Amylaseaktivität im Drainagesekret dreifach höher als der obere Normwert der Amylaseaktivität im Serum. Es werden drei Schweregrade betrachtet. Der Biochemical Leak, in der früheren Klassifikation von 2005 auch Grad A, hat keinen Einfluss auf den regulären postoperativen Verlauf. Es liegt lediglich eine Erhöhung der Serumamylase vor, die jedoch keine weiteren Folgen hat und daher auch nach der Klassifikation von 2016 nicht mehr als echte Pankreasfistel betrachtet wird. Grad B wird definiert durch eine persistierende Drainageeinlage (>3 Wochen), Änderungen im postoperativen Management, notwendige interventionelle bzw. angiographische Eingriffe sowie Infektionen durch die POPF. Bei einer POPF Grad C werden außerdem eine Reoperation nötig und Organversagen bis zum Tod des Patienten sind möglich.<sup>72</sup> Aufgrund der notwendigen Änderungen im postoperativen Prozedere werden Grad B und C auch als klinisch relevant eingestuft (clinical relevant POPF; crPOPF).<sup>73-75</sup> Die Inzidenz der crPOPF liegt laut aktuellen Publikationen bei etwa 13%, weshalb Strategien und Schemata zur Risikostratifizierung und Früherkennung notwendig sind.<sup>59</sup> Diverse Risikofaktoren für die Entstehung einer POPF sind bekannt und werden in der Literatur immer wieder diskutiert. Männliches Geschlecht wird in Studien als Risikofaktor für die Entstehung einer POPF angesehen.<sup>76</sup> Weiterhin gelten BMI Werte >25 kg/m<sup>2</sup> als Risikofaktor für POPF.<sup>77, 78</sup> Ebenso gilt intraoperativ weiches Pankreasgewebe als Einflussfaktor auf die Entstehung einer POPF in Studien.<sup>79</sup> Kleine Durchmesser des Pankreasganges (unter 3mm) wurden in einer weiteren Studie ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer crPOPF identifiziert. In der genannten Studie wird daher die Einlage eines Stents diskutiert, um die Raten an crPOPF zu senken.<sup>80</sup> Auch hoher intraoperativer Blutverlust geht mit einer erhöhten Rate an POPF einher.<sup>81</sup> Zur frühen Erkennung einer drohenden POPF wird außerdem immer wieder der CRP Wert als postoperativer Screeningparameter genutzt. Jedoch bilden die Studien uneinheitliche Ergebnisse bezüglich Schwellenwert und Abnahmezeitpunkt dieser Laboruntersuchung, um einen zuverlässigen Schluss auf die Entstehung einer crPOPF zu zulassen. Velu et al. fanden für Serum Amylase Werte unter 130 U/l am Operationstag in Kombination mit einem Serum CRP Wert von unter 180 mg/l ein geringes Risiko für die Entstehung pankreasspezifischer Komplikationen.<sup>82</sup> In einer Studie von Welsch et al. galt ein CRP Wert am vierten postoperativen Tag von über 140 mg/l als Prädiktor für entzündliche postoperative Komplikationen, welche eine

entsprechende Diagnostik anstoßen sollte.<sup>83</sup> Bisher war die zugrunde liegende Pathophysiologie der POPF weitestgehend ungeklärt. Daher wurden immer wieder neue chirurgische Techniken untersucht, um eine optimale Dichtigkeit der Anastomose zu gewährleisten.<sup>84</sup> Nach der neusten Definition einer POPF spielt die Dichtigkeit der Anastomose aber keine wesentliche Rolle in deren Genese.<sup>4</sup> Da auch eine POP mit erhöhtem Serum CRP einhergeht, kann man vermuten, dass die POP ein auslösender Faktor für POPF ist.<sup>85</sup> Hierfür gab es bereits in vorhergehenden Publikationen Hinweise.<sup>4</sup> Bisher beschäftigen sich jedoch wenige Studien mit dem Einfluss der POP auf die POPF. Dies ist möglicherweise von klinischer Relevanz, da eine Entzündung präventiv therapierbar ist.

### 1.5 Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der POP auf die Entwicklung von POPF und den damit assoziierten Komplikationen. Die durchgeführte Analyse beschäftigt sich primär mit der Frage, inwieweit eine postoperative laborchemische Analyse des Patienten genutzt werden kann, um die Entwicklung von POPF vorherzusagen. Als sekundäres Analyseziel soll eine Validierung der von Velu et al. postulierten CRP cut-off Werte zur Abschätzung der Entstehung einer POPF in der Mannheimer Kohorte erfolgen.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Datenerhebung

Ein positives Ethikvotum seitens der lokalen Ethikkommission liegt vor (Aktenzeichen 2017-811R-MA).

Es handelt sich um eine unizentrische, retrospektive Analyse. Zum Zweck der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Auswertung der Pankreasdatenbank der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim. In dieser retrospektiv geführten Datenbank werden alle Patienten mit Pankreasresektionen an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim erfasst. Unabhängig von der Genese der Erkrankung werden hier sowohl eingriffsspezifische als auch patientenspezifische Daten gesammelt. Die Datenbank stützt sich auf Programm Microsoft ACCESS 2010. Die Patienten erhalten darin individuelle Identifikationsnummern und können so später anonym zugeordnet werden. Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten, die sich im Zeitraum von 2009 bis 2015 einer Pankreaskopfresektion nach Traverso unterzogen, retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Eine Selektion nach Operationsindikation fand nicht statt, es wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich der oben genannten Operation unterzogen. Zusätzlich wurden für die ausgewählte Patientenkohorte prä- und postoperative Laborwerte ergänzt, welche über den lokalen Laborwerteserver (IMED-Laborserver) mit einbezogen werden konnten.

### 2.2 Patientenkollektiv

Für die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 2009 bis 2015 einer Pankreaskopfresektion nach Traverso unterzogen, unabhängig von der Operationsindikation. Von den 210 nach Traverso operierten Patienten wurden 20 ausgeschlossen, da keine postoperativen Serumamylasewerte beziehungsweise -lipasewerte verfügbar waren. In der Datenbank erfasste Patientendaten umfassen sowohl prä-, intra-, als auch postoperativ erhobene Parameter. Zur Übersicht sind die mit einbezogenen Parameter und Patientencharakteristika aus der Pankreasdatenbank des Universitätsklinikums Mannheim in Tabelle 2 dargestellt.

<b>Allgemeine Charakteristika</b>		
Alter	ASA – Klassifikation	PDAC
Geschlecht	BMI	
<b>Nebendiagnosen</b>		
Kardiale ND	Arterieller Hypertonus	Nikotinabusus
Pulmonale ND	Diabetes mellitus Typ II	Alkoholabusus
	Chronische Pankreatitis	
<b>Laborparameter</b>		
Albumin präoperativ	C-reaktives Protein	Amylase (Serum und Drainage)
Bilirubin präoperativ		Lipase (Serum und Drainage)
<b>Intraoperative und histologische Parameter</b>		
Intraoperativer Blutverlust	Resektion der Pfortader	Härte des Pankreasgewebes
Operationsdauer	Arterielle Resektion	Durchmesser Pankreasgang
Pankreasanastomose		Somatostatin Analoga Gabe Epidurale Analgesie
<b>Postoperative Parameter</b>		
Clavien Dindo Klassifikation	POPF	POP
Verweildauer	PPH	CRP Werte POT 2 und 3
Mortalität	DGE	

**Tabelle 2** Darstellung der in die Analyse einbezogenen Parameter. PDAC – Adenokarzinom des Pankreas (pancreatic duct adenocarcinoma). ND – Nebendiagnosen. POT – Postoperativer Tag.

### 2.2.1 Präoperativ erhobene Parameter

Die allgemeinen Patientencharakteristika wurden aus der Patientenakte und dem Anästhesieprotokoll entnommen. Diese umfassten Alter, Geschlecht, ASA Score und BMI. Die Dokumentation des Vorliegens eines Adenokarzinoms des Pankreas (pancreatic duct adenocarcinoma, PDAC) entspricht den histologischen Befunden der Pathologie, deren Mitarbeiter im Anschluss an entsprechende Operationen eingesandtes Resektionsmaterial zur histologischen Untersuchung erhalten.

Relevante Nebendiagnosen sind ebenfalls aus Arztbriefen entnommen worden. Die hier eingeschlossenen Diagnosen umfassten kardiale und pulmonale Diagnosen, sowie Diabetes mellitus Typ II, arteriellen Hypertonus und chronische Pankreatitis.

Darüber hinaus wurde auch ein anamnestisch dokumentierter Nikotin- oder Alkoholabusus miteinbezogen. Weiterhin erfolgte eine umfangreiche präoperative laborchemische Diagnostik aus Serumblutproben. Analysiert wurden die präoperative Albumin- und Bilirubinkonzentration. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Normwerte und Einheiten der genannten Parameter.

Laborparameter	Normwert	Einheit
Albumin	35,0 – 52,0	g/l
Bilirubin	0,2 – 1,2	mg/dl
C-reaktives Protein	0 – 5	mg/l
Amylase i.S.	25 – 115	U/l
Lipase i.S.	73 - 393	U/l

**Tabelle 3** Übersicht über die erhobenen Serumparameter.

### 2.2.2 Intraoperativ erhobene und histologische Parameter

Die intraoperativ erhobenen Parameter umfassten den intraoperativen Blutverlust, die Operationsdauer, sowie die Rekonstruktion des Restpankreas als Pankreatogastrostomie oder Pankreatikojejunostomie. Es wurde außerdem dokumentiert, ob eine Resektion der Pfortader oder eine arterielle Resektion erfolgte. Auch das Vorliegen eines harten Pankreasgewebes oder eines schmalen Pankreasganges kleiner als 5mm wurde in die Analyse mit eingeschlossen. Außerdem wurde ermittelt, ob eine Verabreichung eines Somatostatin Analogons erfolgte und ob eine epidurale Analgesie durchgeführt wurde. Sämtliche Parameter wurden aus Operationsberichten entnommen.

### 2.2.3 Postoperativ erhobene Parameter

Das postoperative Procedere ist mittels klinikinternen Pfaden für das Vorgehen nach Pankreaskopfresektionen standardisiert. Alle Patienten erhalten regelmäßig eine Laboranalyse an den ersten drei postoperativen Tagen und anschließend am fünften postoperativen Tag. Es wurden bis zum Entlasszeitpunkt oder zum zehnten postoperativen Tag Blutproben analysiert. Die Blutabnahmen erfolgten jeweils morgens vor dem Frühstück. Postoperativ wurden die Amylase- und Lipaseaktivität

im Serum sowie das C-reaktive Protein beurteilt. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Normwerte und Einheiten der genannten Parameter. Eine Sekretanalyse aus den intraoperativ eingebrachten Drainagen (Easyflow an der Hepatikojejunostomie und Blake-Drainage an der Pankreasanastomose) erfolgte jeweils am dritten und fünften postoperativen Tag mit Bestimmung der Amylase- und Lipasewerte. Ein sequentieller Kostaufbau erfolgte nach folgendem Schema:

Tag 1: Tee, Wasser

Tag 2: Joghurt, Shakes

Tag 3: Brei

Tag 4: passierte Kost

Tag 5: Vollkost.

Eine Mobilisation der Patienten beginnt am ersten postoperativen Tag. Es wurden im postoperativen Verlauf Mortalität, Verweildauer, Clavien-Dindo-Klassifikation sowie spezifische Komplikationen erfasst. Als spezifische Komplikationen postoperativ wurden PPH und POPF im Operationsgebiet, sowie eine DGE oder POP in die Analyse miteingeschlossen. Diese Daten konnten aus der Patientenakte gewonnen werden. Im Drainagesekret wurden ausschließlich Amylase- und Lipase Aktivität beurteilt, welche zur Klassifikation der Pankreasfistel nach Definition der ISGPS angewendet wurden.<sup>70</sup>

## 2.3 Definitionen

### *ASA Klassifikation*

Die ASA (American Society of Anesthesiologists) Klassifikation ist ein Schema, welches anhand von klinisch abschätzbaren Kriterien Patienten in sechs Stufen einteilt. Dieses Klassifikationsschema gilt als eines der am besten validierten Instrumente um Mortalität abzuschätzen, ohne den Einsatz von diagnostischen Tests oder Laborwerten.<sup>86</sup>

### *Anastomose des Pankreas und Durchführung des Eingriffes*

Standardmäßig erfolgt eine mediane Oberbauchlaparatomie oder ein subkostaler Schnitt je nach Voroperationen. Nach Exploration der Bauchhöhle und der Leber wird

nach Eröffnung der Bursa Omentalis das Pankreas eingesehen und die Resektabilität des Tumors überprüft. In der Regel erfolgt zunächst die Cholezystektomie mit anschließender Absetzung des Ductus choledochus. Danach erfolgt nach subtiler Präparation und regionaler Lymphadenektomie eine Durchtrennung des Pankreaskopfes als pyloruserhaltendes en-bloc-Resektat mit Duodenum. Zur Wiederherstellung der Nahrungspassage erfolgt neben der terminolateralen biliodigestiven Anastomose eine Pankreatikojejunostomie oder alternativ eine Pankreatikogastrostomie. Die Art der Anastomose wird intraoperativ abhängig von der individuell beim Patienten vorliegenden Situation und der Vorliebe des Chirurgen gewählt. Bei weichem Pankreas oder sehr kleinem Pankreasgang wird meist eine Pankreatikogastrostomie durchgeführt. Bei der Pankreatikojejunostomie wird das Restpankreas mit dem verbleibenden Pankreashauptgang terminolateral oder terminoterminal an das Jejunum mit einer Naht angeschlossen, während bei der Pankreatikogastrostomie das verbleibende Pankreas ebenfalls terminolateral mit der Magenhinterwand anastomosiert wird.

#### *Blutverlust*

Der Blutverlust wird im Operationsprotokoll festgehalten und beschreibt das Blutvolumen, das während der Operation durch Blutungen verloren gegangen ist. Die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate ist dem Anästhesieprotokoll zu entnehmen.

#### *Body Mass Index (BMI)*

Der Body Mass Index ist eine objektive Maßzahl zur Bewertung der Körpermasse eines Menschen. Er berechnet sich wie folgt:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht (in kg)} / \text{Größe (in m}^2\text{)}.$$

#### *Clavien-Dindo-Klassifikation*

Postoperative Komplikationen werden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation in fünf Schweregrade eingeteilt.<sup>87</sup>

*Magenentleerungsstörung (delayed gastric emptying, DGE)*

Die Definition und Einteilung der DGE basiert auf der Konsensus-Definition der ISGPS.<sup>61</sup>

Definition	Schweregrad	Therapie
Unfähigkeit bis zum Ende der ersten postoperativen Woche wieder eine normale Ernährung aufzunehmen, einhergehend mit verlängertem Einliegen der nasogastralen Sonde.	A	Keinen Einfluss auf den regulären postoperativen Verlauf
	B	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf: Magensonde 8-14 Tage einliegend, möglicher Einsatz von Prokinetika
	C	Magensonde über 14 Tage einliegend

**Tabelle 4** Konsensus-Definition und Einteilung der Magenentleerungsstörung.

*Mortalität*

Die Mortalität wird durch den Tod des Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation oder noch während des stationären postoperativen Aufenthalts definiert.

*Operationsdauer*

Als Operationsdauer ist der dokumentierte zeitliche Abstand zwischen Schnitt und Naht definiert (in Minuten), dieser kann dem Operationsprotokoll entnommen werden.

*Postoperative Hämorrhagie (postpancreatectomy hemorrhage, PPH)*

Die Definition und Einteilung der PPH basiert auf der Konsensus-Definition der ISGPS.<sup>88</sup>

Definition	Schweregrad	Therapie
Drei Kriterien: Zeitpunkt des Beginns (früh/spät nach Operation), Lokalisation und Stärke (stark/schwach) der Blutung.	A	Keinen Einfluss auf den regulären postoperativen Verlauf
	B	Frühe Nachblutung: Transfusion von Flüssigkeit oder EKs
	C	Späte, schwere Nachblutung: operative/interventionelle Revision

**Tabelle 5** Konsensus-Definition und Einteilung der postoperativen Hämorrhagie.

*Postoperative Pankreasfistel (postoperative pancreatic fistula, POPF)*

Die Definition und Einteilung der POPF basiert auf der Konsensus-Definition der ISGPS.<sup>70, 72</sup>

Definition	Schweregrad	Therapie
Amylaseaktivität im Drainagesekret dreifach höher als der obere Normwert des Enzyms im Serum.	Biochemical leak (früher: A)	Keinen Einfluss auf den regulären postoperativen Verlauf
	B	Persistierende Drainage (>3 Wochen), erneute Drainage, angiographische Intervention
	C	Reoperation, Tod

**Tabelle 6** Konsensus-Definition und Einteilung der postoperativen Pankreasfistel.

*Postoperative Pankreatitis*

Die postoperative Pankreatitis wurde nach Connor definiert als jegliche Erhöhung der Serumamylase oder -lipase am Tag der Operation oder dem ersten postoperativen Tag. Darüber hinaus erfolgte eine Einteilung anhand des Schweregrades.<sup>4</sup>

Definition	Schweregrad	Therapie
Amylase- oder Lipaseaktivität höher als der obere Normwert der Enzyme im Serum.	A	Keine Symptome, keine Infektionszeichen, keine spezifische Therapie
	B	POP spezifische Symptome und Therapie inklusive interventioneller Therapie
	C	POP spezifische Symptome und Therapie inklusive Reoperation und Tod

**Tabelle 7** Definition und Einteilung der Postoperativen Pankreatitis nach Connor.

*Verweildauer (Length of stay, LOS)*

Zeitdauer in Tagen (d) des Klinikaufenthalts im Rahmen der durchgeführten Operation. Im Falle des Exitus letalis entspricht die Verweildauer dem Zeitraum zwischen Beginn des stationären Aufenthalts und dem Tod des Patienten.

## 2.4 Statistische Auswertung und Datenanalyse

Die Daten wurden aus der mit Microsoft ACCESS 2010 geführten Datenbank ausgelesen und anschließend mit Microsoft EXCEL 2016 aufgearbeitet. Das aufgearbeitete und vollständige Datenmaterial wurde in das Programm SPSS, Version 24, (SPSS, Chicago, Illinois) übertragen und dort analysiert. Für die quantitative Datenbeschreibung wurden als statistische Maßzahlen der arithmetische Mittelwert sowie diverse Streumaße berechnet. Die kategorischen Daten wurden als absolute und relative Häufigkeit dargestellt.

Die univariate Analyse wurde mittels Chi-Quadrat Test bei ordinal skalierten Werten durchgeführt. Für die numerischen Parameter wurde eine Normalverteilung in der Grundgesamtheit angenommen. Entsprechend wurden t-Tests zum Vergleich der Mittelwerte durchgeführt. Alle in der univariaten Analyse hinreichend signifikanten Parameter wurden anschließend in die multivariate Analyse eingeschlossen. Diese erfolgte mittels binär logistischer Regressionsanalyse. Ein Ergebnis wurde als signifikant gewertet, wenn der p-Wert unter 0,05 lag.

Mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) - Analyse wurde für die untersuchte Kohorte mit POP der Schwellenwert für CRP Werte am zweiten und dritten postoperativen Tag ermittelt. Diese stellen Grenzwerte dar, die in der vorliegenden Patientenkohorte bei Anwendung die höchste Spezifität und Sensitivität hinsichtlich der Entstehung einer crPOPF aufweisen. Hierbei werden die möglichen Schwellenwerte nach Sensitivität (y-Achse) sowie 1-Spezifität (x-Achse) aufgetragen und die entsprechenden Kurvenverläufe ausgewertet. Die Fläche unter der Kurve (AUC; area under the curve) ist ein Maß der Exaktheit des Tests und Trennschärfe (Diskrimination) des diagnostischen Tests. Der optimale CRP Grenzwert wird durch den Youdens Index angegeben und ist definiert als die maximale Differenz zwischen der Sensitivität und 1-Spezifität.

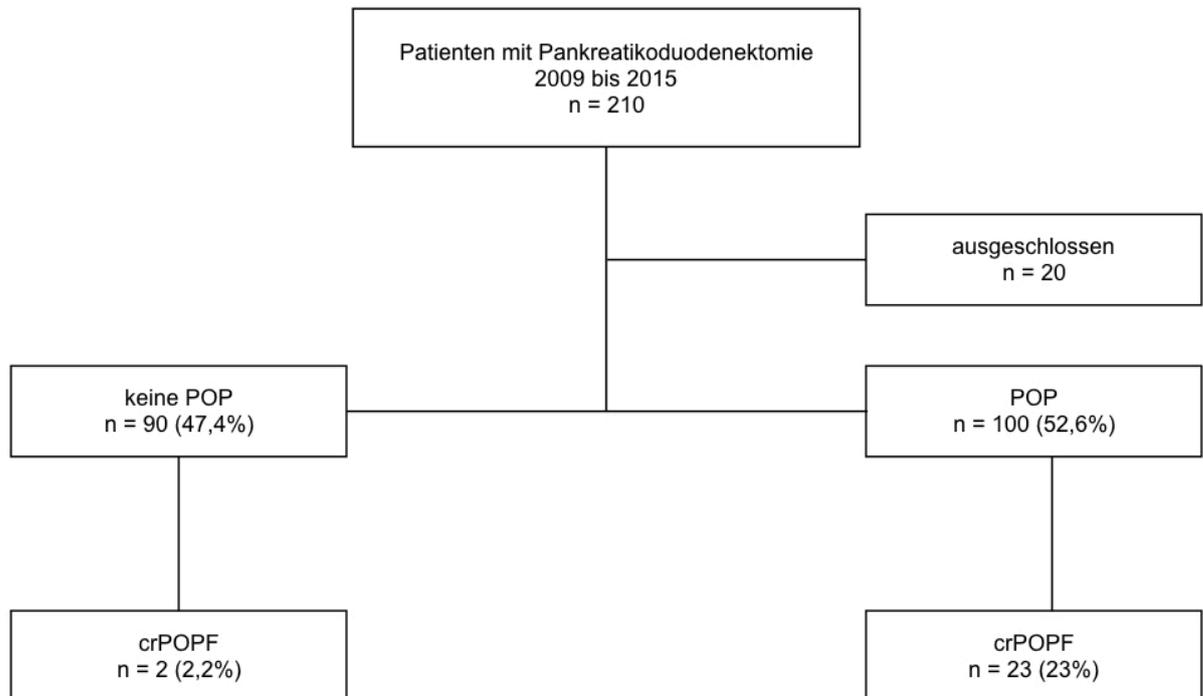
Als Nullhypothese wurde definiert: „Patienten mit einer postoperativen Pankreatitis und/oder auffälligen perioperativen Befunden unterscheiden sich nicht in der Entstehung einer klinisch relevanten Pankreasfistel (Grad B oder C) von Patienten ohne postoperative Pankreatitis und/oder auffälligen perioperativen Befunden.“

Im Gegensatz dazu lautet die Alternativhypothese: „Patienten mit einer postoperativen Pankreatitis und/oder auffälligen perioperativen Befunden unterscheiden sich in der Entstehung einer klinisch relevanten Pankreasfistel (Grad B

oder C) von Patienten ohne postoperativer Pankreatitis und/oder auffälligen perioperativen Befunden“.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Charakteristika der Gesamtkohorte



**Abbildung 1** Übersicht über Patientenkohorte.

##### 3.1.1 Präoperative Parameter

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 190 Patienten, die sich im Zeitraum von 2009 bis 2015 einer Pankreaskopfresektion nach Traverso an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim unterzogen. Das mittlere Alter lag zum Operationszeitpunkt bei  $66,3 \pm 11$  Jahren. Von den mit einbezogenen Patienten waren 108 (56,8%) männlich und 82 (43,2%) weiblich. Der mittlere BMI betrug  $25,6 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>. Präoperativ teilte sich die Kohorte folgendermaßen innerhalb der ASA Klassifikation auf: ASA 1: n=12 (6,3%); ASA 2: n=96 (50,5%); ASA 3: n=76 (40,0%); ASA 4: n=2 (1,1%). Kein Patient hatte einen ASA Score von 5 oder 6.

##### Diagnosen und Komorbiditäten

55 (28,9%) Patienten hatten kardiale und 31 (16,3%) Patienten pulmonale Komorbiditäten. Bei 123 (64,7%) Patienten lag eine arterielle Hypertension vor. In 54 Fällen (28,4%) war ein präoperativer Diabetes mellitus bekannt. Bei 55 (28,9%)

Patienten war ein Nikotinabusus und bei 41 (21,6%) Patienten ein Alkoholabusus bekannt. Eine präoperative chronische Pankreatitis wurde bei 59 (31,1%) Patienten dokumentiert. 71 (37,4%) Patienten hatten eine präoperative Hyperbilirubinämie (>1,2 g/l) und 86 (45,3%) Patienten hatten präoperativ eine Hypalbuminämie (<35 g/l). Ein PDAC lag bei 129 (66,3%) Patienten vor.

	Anzahl der Patienten (n=190)
<b>Alter (Jahre)</b>	66,3 (SD 11,0)
<b>Geschlecht männlich</b>	108 (56,8%)
<b>BMI</b>	25,6 (SD 4,4)
<b>ASA</b>	
I	12 (6,3%)
II	96 (50,5%)
III	76 (40,0%)
IV	2 (1,1%)
x	4 (2,1%)
<b>Kardiale Komorbiditäten</b>	55 (28,9%)
<b>Pulmonale Komorbiditäten</b>	31 (16,3%)
<b>Arterieller Hypertonus</b>	123 (64,7%)
<b>Diabetes mellitus Typ II</b>	54 (28,4%)
<b>Nikotinabusus</b>	55 (28,9%)
<b>Alkoholabusus</b>	41 (21,6%)
<b>Vorbestehende chronische Pankreatitis</b>	59 (31,1%)
<b>Präoperative Bilirubin Werte</b>	
<1,2mg/dl	114 (60,0%)
>1,2mg/dl	71 (37,4%)
x	5 (2,6%)
<b>Präoperative Albumin Werte</b>	
>35mg/dl	98 (51,6%)
<35mg/dl	86 (45,3%)
x	6 (3,2%)
<b>PDAC</b>	
ja <sup>1</sup>	129 (66,3%)
nein	59 (31,1%)
x	5 (2,6%)

**Tabelle 8** Übersicht über die präoperativen Parameter der Gesamtkohorte.  
SD = Standardabweichung. x = fehlende Daten. <sup>1</sup> = Mehrfachnennungen möglich.

### 3.1.2 Intra- und postoperative Parameter

#### Intraoperative Parameter

Die mittlere Operationsdauer lag bei  $367 \pm 78$  Minuten. Der mittlere intraoperative Blutverlust betrug  $846 \pm 574$  ml. Bei 51 (26,8%) Patienten wurde eine Pankreatikogastrostomie zur Rekonstruktion des Restpankreas durchgeführt, bei 134 (70,5%) Patienten eine Pankreatikojejunostomie. Insgesamt wurde bei 16 (8,4%) Patienten eine arterielle Gefäßresektion und bei 27 (14,2%) eine Pfortaderresektion durchgeführt. Ein eher weiches Pankreasgewebe lag bei 115 (60,5%) Patienten vor und ein schmaler Pankreasgang ( $< 5\text{mm}$ ) bei 100 (52,6%) Patienten. 137 (72,1%) Patienten wurde intraoperativ ein Somatostatin Analogon verabreicht. Eine epidurale Analgesie erhielten 156 (82,1%) Patienten.

#### Postoperative Morbidität

Im Rahmen der postoperativ aufgetretenen Komplikationen teilte sich die Kohorte folgendermaßen innerhalb der Clavien Dindo Klassifikation auf: Grad I:  $n=31$  (16,3%); Grad II:  $n=50$  (26,3%); Grad III:  $n=18$  (9,5%); Grad IVa:  $n=20$  (10,5%); Grad IVb:  $n=6$  (3,2%); Grad V:  $n=5$  (2,6%). Eine crPOPF kam bei 25 (13,2%) Patienten vor. Die Kohorte verteilte sich folgendermaßen auf die Schweregrade der POPF: Biochemical Leak (Grad A):  $n=12$  (6,3%); Grad B:  $n=16$  (8,4%); Grad C:  $n=9$  (4,2%). Eine PPH fand sich bei 15 (7,9%) Patienten, wobei die Häufigkeiten folgendermaßen auf die Schweregrade verteilt waren: Grad A:  $n=4$  (2,1%); Grad B:  $n=6$  (3,2%); Grad C:  $n=5$  (2,6%). 64 (30,1%) Patienten zeigten eine DGE die sich folgendermaßen innerhalb der Schweregrade verteilte: Grad A:  $n=36$  (18,9%); Grad B:  $n=13$  (6,8%); Grad C:  $n=9$  (4,7%). POP trat bei insgesamt 100 (52,6%) Patienten auf. Innerhalb der verschiedenen Schweregrade waren die Häufigkeiten folgendermaßen verteilt: Grad A:  $n=75$  (35,7%); Grad B:  $n=14$  (6,7%), Grad C:  $n=11$  (5,2%).

#### Postoperative Laborwerte

Am zweiten postoperativen Tag lag der CRP Wert im Mittel bei  $147,9 \pm 63,6$  mg/l. Am dritten postoperativen Tag lag er im Mittel bei  $158,8 \pm 73,4$  mg/l.

#### Postoperative Mortalität

Es verstarben während der ersten 30 postoperativen Tage 3 (1,6%) Patienten.

	Anzahl der Patienten (n=190)
<b>Operationsdauer (Minuten)</b>	367 (SD 78)
<b>Intraoperativer Blutverlust (ml)</b>	846 (SD 574)
<b>Rekonstruktion des Pankreas</b>	
Pankreatikogastrostomie	51 (26,8%)
Pankreatikojejunostomie	134 (70,5%)
x	5 (2,6%)
<b>Gefäßresektion</b>	
arterielle Resektion	16 (8,4%)
Pfortaderresektion	27 (14,2%)
<b>Härte des Pankreasgewebes</b>	
hart	51 (26,8%)
weich	115 (60,5%)
<b>Weite des Pankreasganges</b>	
<5mm	100 (52,6%)
>/= 5mm	32 (16,8%)
<b>Somatostatin Analoga</b>	
ja	137 (72,1%)
nein	45 (23,7%)
<b>Epidurale Analgesie</b>	
ja	156 (82,1%)
nein	30 (15,8%)
x	4 (2,1%)
<b>Clavien-Dindo</b>	
I	31 (16,3%)
II	50 (26,3%)
III	18 (9,5%)
IVa	20 (10,5%)
IVb	6 (3,2%)
V	5 (2,6%)
<b>POPF</b>	
A	12 (6,3%)
B	16 (8,4%)
C	9 (4,2%)
<b>PPH</b>	
A	4 (2,1%)
B	6 (3,2%)
C	5 (2,6%)
x	3 (1,6%)
<b>DGE</b>	

A	36 (18,9%)
B	13 (6,8%)
C	9 (4,7%)
x	3 (1,6%)
<b>POP</b>	
A	75 (35,7%)
B	14 (6,7%)
C	11 (5,2%)
<b>CRP Wert (mg/l)</b>	
an POT 2	147,9 (SD 63,6)
an POT 3	158,8 (SD 73,4)
<b>30-Tage Mortalität</b>	3 (1,6%)

**Tabelle 9** Übersicht über die intra- und postoperativen Parameter der Gesamtkohorte. SD = Standardabweichung. x = fehlende Daten.

### 3.2 Kohorte postoperative Pankreatitiden

Für die univariate Analyse wurden die Patienten in zwei Kohorten aufgeteilt. In der Studiengruppe wurden die Patienten analysiert, die nach der Definition von Connor eine POP entwickelten. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten ohne POP analysiert.

#### 3.2.1 Präoperative Parameter

Patienten mit POP waren insgesamt etwas älter ( $67,1 \pm 10,9$  Jahre) als in der Kontrollgruppe ( $65,4 \pm 11,1$  Jahre), allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p=0,808$ ). Die Patientenkohorten mit POP (männlich:  $n=59$ ; 59,0%) und ohne POP (männlich:  $n=49$ ; 54,4%) zeigten eine vergleichbare Geschlechterverteilung ( $p=0,527$ ). Der BMI war in beiden Gruppen etwa identisch ( $25,8 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> mit POP vs.  $25,4 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup> ohne POP;  $p=0,280$ ). Die Gruppe der Patienten mit POP verteilte sich innerhalb der ASA Klassifikation ähnlich wie Patienten ohne POP (siehe Tabelle 10;  $p=0,275$ ). Das Vorkommen von Komorbiditäten war innerhalb der Kohorten folgendermaßen verteilt: In der Kohorte mit POP war bei 37 (37,0%) Patienten eine kardiale und bei 16 (16,0%) Patienten eine pulmonale Komorbidität bekannt. 65 (65,0%) Patienten hatten einen bekannten Bluthochdruck, in 24 (24,0%) Fällen war ein präoperativer Diabetes mellitus bekannt und in 25 (25,0%) Fällen eine präoperativ chronische

Pankreatitis. Dahingegen gab es in der Gruppe ohne POP 18 (20,0%) kardiale und 15 (16,7%) pulmonale Komorbiditäten, 58 (64,4%) Patienten litten unter arterieller Hypertension, 30 (33,3%) hatten einen präoperativen Diabetes mellitus und bei 34 (37,8%) lag eine chronische Pankreatitis präoperativ vor. Nur für die kardialen Komorbiditäten ergab sich eine statistische Signifikanz ( $p=0,016$ ). Für die pulmonalen Komorbiditäten ( $p=0,901$ ), die arterielle Hypertonie ( $p=0,564$ ), den Diabetes mellitus Typ II ( $p=0,198$ ) sowie die vorbestehende chronische Pankreatitis ( $p=0,986$ ) lag keine statistische Signifikanz vor. In der Kohorte mit POP gaben 33 (33,0%) Patienten einen Nikotinabusus an im Vergleich zu 22 (24,4%) Patienten in der Vergleichsgruppe ( $p=0,196$ ). Bei 21 (21,0%) Patienten lag ein Alkoholabusus in der Kohorte mit POP vor, während es in der Gruppe ohne POP 20 (22,2%) Patienten mit Alkoholabusus waren ( $p=0,126$ ). Bei den Patienten mit POP ( $n=45$ , 45,0%) lag insgesamt seltener eine Hypalbuminämie vor als in der Kohorte ohne POP ( $n=53$ , 58,9%), allerdings ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,055$ ). Weiterhin hatten 31 (31,0%) Patienten mit POP eine präoperative Hyperbilirubinämie, wohingegen dies bei 40 (44,4%) Patienten der Kontrollgruppe diagnostiziert wurde ( $p=0,050$ ). Ein PDAC lag bei Patienten mit POP häufiger vor ( $n=45$ , 45,0%) als in der Kohorte ohne POP ( $n=34$ , 27,8%). Der Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ( $p=0,011$ ).

	<b>keine POP</b> <b>(n=90)</b>	<b>POP</b> <b>(n=100)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	65,4 (SD 11,1)	67,1 (SD 10,9)	0,808
<b>Geschlecht männlich</b>	49 (54,4%)	59 (59,0%)	0,527
<b>BMI</b>	25,4 (SD 4,5)	25,8 (SD 4,2)	0,280
<b>ASA</b>			0,275
I	2 (2,2%)	9 (9,0%)	
II	51 (56,7%)	45 (45,0%)	
III	34 (37,1%)	42 (42,0%)	
IV	1 (1,1%)	1 (1,0%)	
x	2 (1,2%)	3 (3,0%)	
<b>Kardiale Komorbiditäten</b>	18 (20,0%)	37 (37,0%)	0,016*
<b>Pulmonale Komorbiditäten</b>	15 (16,7%)	16 (16,0%)	0,901
<b>Arterielle Hypertonie</b>	58 (64,4%)	65 (65,0%)	0,564
<b>Diabetes mellitus Typ II</b>	30 (33,3%)	24 (24,0%)	0,198
<b>Nikotinabusus</b>	22 (24,4%)	33 (33,0%)	0,196

<b>Alkoholabusus</b>	20 (22,2%)	21 (21,0%)	0,126
<b>Vorbestehende chronische Pankreatitis</b>	34 (37,8%)	25 (25,0%)	0,986
<b>Präoperative Bilirubin Werte</b>			0,050
<1,2mg/dl	47 (52,2%)	67 (67,0%)	
>1,2mg/dl	40 (44,4%)	31 (31,0%)	
x	3 (3,3%)	0	
<b>Präoperative Albumin Werte</b>			0,055
<35mg/dl	53 (58,9%)	45 (45,0%)	
>35mg/dl	34 (37,8%)	52 (52,0%)	
x	3 (3,3%)	3 (3,0%)	
<b>PDAC</b>			0,011*
ja <sup>1</sup>	34 (27,8%)	45 (45,0%)	
nein	55 (61,1%)	51 (51,0%)	
x	1 (1,1%)	4 (4,0%)	

**Tabelle 10** Übersicht über die präoperativen Parameter der Teilkohorten.

SD = Standardabweichung. x = fehlende Daten. <sup>1</sup> = Mehrfachnennungen möglich.

### 3.2.2 Intra- und postoperative Parameter

#### Intraoperative Parameter

Die Operationsdauer lag im Mittel bei der Patientengruppe mit POP ähnlich wie in der Vergleichsgruppe ohne POP (357 min ± 69 min vs. 378 min ± 85 min; p=0,258). Der intraoperative Blutverlust fiel in der Kohorte mit POP niedriger als in der Kohorte ohne POP aus (778 ml ± 467 ml vs. 922 ml ± 670 ml). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag nicht vor (p=0,054). In der Kohorte mit POP wurde bei 39 (39,0%) Patienten eine Pankreatikogastrostomie und bei 60 (60,0%) Patienten eine Pankreatikojejunostomie durchgeführt. Im Vergleich wurde in der Kontrollgruppe bei 12 (13,3%) Patienten eine Pankreatikogastrostomie und bei 74 (82,2%) Patienten eine Pankreatikojejunostomie durchgeführt. Der Unterschied in der Wahl der Rekonstruktionsmethode des Pankreas zeigte sich als statistisch signifikant (p=0,001).

In der Kohorte mit POP wurde eine arterielle Resektion (A. mesenterica superior) etwa gleich häufig durchgeführt wie in der Vergleichsgruppe ohne POP (p=0,799). Bei 10 (10,0%) Patienten mit POP wurde ein Pfortaderresektion durchgeführt, in der

Kontrollgruppe bei 17 (18,9%) Patienten. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,098$ ). 73 (73,0%) Patienten mit POP hatten ein eher weiches Pankreasgewebe, bei 67 (67,0%) war der Pankreasgang schmal und 79 (79,0%) dieser Patienten wurde intraoperativ Sandostatin verabreicht. In der Gruppe ohne POP lag ein eher weiches Pankreasgewebe bei 42 (46,7%) Patienten vor, ein schmaler Pankreasgang bei 33 (36,7%) Patienten und 58 (64,4%) Patienten wurde intraoperativ Sandostatin verabreicht. Für ein weiches Pankreasgewebe ( $p=0,018$ ) und einen schmalen Pankreasgang ( $p=0,012$ ) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten nachgewiesen werden, während der Unterschied bei der Verabreichung von Sandostatin nicht signifikant war ( $p=0,067$ ). Eine epidurale Analgesie wurde bei 77 (77,0%) Patienten mit POP und bei 79 (87,8%) Patienten ohne POP angewandt. Der Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ( $p=0,038$ ).

#### Postoperative Parameter

In Bezug auf die Clavien Dindo Klassifikation lagen in der Kohorte mit POP deutlich höhere Komplikationsraten vor als in der Kohorte ohne POP, wie der Tabelle 11 zu entnehmen. Die unterschiedlichen Komplikationsraten in der Klassifikation zeigten sich statistisch signifikant ( $p=0,014$ ). Innerhalb der Kohorte mit POP lag die Zahl der POPF deutlich höher (Grad A:  $n=10$  (10,0%); Grad B:  $n=14$  (14,0%); Grad C:  $n=9$  (9,0%)) als in der Vergleichsgruppe (Grad A:  $n=2$  (2,2%); Grad B:  $n=2$  (2,2%); Grad C:  $n=0$  (0,0%)). Dies zeigte sich statistisch signifikant ( $p=0,001$ ). Dahingegen waren PPH in den Kohorten vergleichbar häufig ( $p=0,806$ ). In der Kohorte mit POP entwickelten die Patienten signifikant häufiger eine DGE als in der Gruppe ohne POP (mit POP: Grad A:  $n=1$  (1,0%); Grad B:  $n=22$  (22,0%); Grad C:  $n=6$  (6,0%) vs. ohne POP: Grad A:  $n=13$  (14,4%); Grad B:  $n=2$  (2,2%); Grad C:  $n=3$  (3,3%);  $p=0,003$ ). Am zweiten postoperativen Tag lag der CRP Wert in der Kohorte der Patienten mit POP signifikant höher als in der Gruppe der Patienten ohne konsekutive POP ( $163 \pm 67,5$  mg/l vs.  $137 \pm 60,2$  mg/l;  $p=0,006$ ). Ebenso fielen die CRP Werte am dritten postoperativen Tag in der Kohorte mit POP signifikant höher aus als in der Gruppe der Patienten ohne POP ( $187 \pm 77,4$  mg/l vs.  $131 \pm 59,9$  mg/l;  $p=0,001$ ). Die Verweildauer war bei Patienten mit POP ( $26 \pm 24$  Tage) signifikant verlängert im Vergleich zu Patienten ohne POP ( $19 \pm 10$  Tage;  $p=0,001$ ). Zwei (2,0%) Patienten mit POP starben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation. Ein (1,1%)

Patient der Vergleichsgruppe ohne POP verstarb in diesem Zeitraum, was sich statistisch nicht signifikant zeigte ( $p=0,358$ ).

	keine POP (n=90)	POP (n=100)	p-Wert
<b>Operationsdauer (Minuten)</b>	378 (SD 85)	357 (SD 69)	0,258
<b>Intraoperativer Blutverlust (ml)</b>	922 (SD 670)	778 (SD 467)	0,054
<b>Rekonstruktion des Pankreas</b>			0,001*
Pankreatikogastrostomie	12 (13,3%)	39 (39,0%)	
Pankreatikojejunostomie	74 (82,2%)	60 (60,0%)	
x	4 (4,4%)	1 (1,0%)	
<b>Gefäßresektion</b>			
arterielle Resektion	7 (7,8%)	9 (9,0%)	0,799
Pfortaderresektion	17 (18,9%)	10 (10,0%)	0,098
<b>Härte des Pankreasgewebes</b>			0,018*
hart	29 (32,2%)	22 (22,0%)	
weich	42 (46,7%)	73 (73,0%)	
x	19 (21,1%)	5 (5,0%)	
<b>Weite des Pankreasganges</b>			0,012*
<5mm	33 (36,7%)	67 (67,0%)	
>/= 5mm	19 (21,1%)	13 (13,0%)	
x	38 (42,2%)	20 (20,0%)	
<b>Somatostatin Analoga</b>			0,067
ja	58 (64,4%)	79 (79,0%)	
nein	28 (31,1%)	17 (17,0%)	
x	4 (4,4%)	4 (4,0%)	
<b>Epidurale Analgesie</b>			0,038*
ja	79 (87,8%)	77 (77,0%)	
nein	9 (10,0%)	21 (21,0%)	
x	2 (2,2%)	2 (2,0%)	
<b>Clavien-Dindo</b>			0,014*
I	17 (18,9)	14 (14,0%)	
II	20 (22,2%)	30 (30,0%)	
III	3 (3,3%)	15 (15,0%)	
IVa	9 (10,0%)	11 (11,0%)	
IVb	1 (1,1%)	5 (5,0%)	
V	2 (2,2%)	3 (3,0%)	

x	27 (30%)	19 (19,0%)	
<b>POPF</b>			0,001*
A	2 (2,2%)	10 (10,0%)	
B	2 (2,2%)	14 (14,0%)	
C	0	9 (9,0%)	
<b>PPH</b>			0,806
A	1 (1,1%)	3 (3,0%)	
B	3 (3,3%)	3 (3,0%)	
C	2 (2,2%)	3 (3,0%)	
x	1 (1,1%)	2 (2,0%)	
<b>DGE</b>			0,003*
A	13 (14,4%)	1 (1,0%)	
B	2 (2,2%)	22 (22,0%)	
C	3 (3,3%)	6 (6,0%)	
x	1 (1,1%)	2 (2,0%)	
<b>CRP Wert (mg/l)</b>			
an POT 2	137 (SD 60,2)	163 (SD 67,5)	0,006*
an POT 3	131 (SD 59,9)	187 (SD 77,4)	0,001*
an POT 5	67 (SD 52,3)	132 (SD 83,6)	0,001*
<b>Verweildauer (Tage)</b>	19 (SD 10)	26 (SD 24)	0,001*
<b>30-Tage Mortalität</b>	1 (1,1%)	2 (2,0%)	0,358

**Tabelle 11** Übersicht über die intra- und postoperativen Parameter der Teilkohorten.  
SD = Standardabweichung. x = fehlende Daten.

### 3.3 Korrelationsanalysen

#### 3.3.1 Postoperative Pankreatitiden

Alle in der univariaten Analyse hinreichend signifikanten Parameter wurden in der multivariaten Analyse weiter untersucht. In die Korrelationsanalyse wurden daher kardiale Komorbiditäten, PDAC, Pankreatikogastrostomie, schmale Pankreasgangdurchmesser, weiches Pankreasgewebe sowie der Einsatz einer epiduralen Anästhesie miteinbezogen. Diese Parameter wurden in Bezug auf die Entstehung einer POP weiter untersucht. Für die kardialen Komorbiditäten ergab sich eine Odds Ratio (OR) von 2,83 (95% CI: 1,01-7,99), was sich als signifikanter Einflussfaktor zeigte ( $p=0,049$ ). Das Vorliegen eines PDAC wies in der Analyse eine OR von 2,68 (95% CI: 0,87-8,23) auf, welche statistisch nicht signifikant war ( $p=0,085$ ). Für die Durchführung einer Pankreatikogastrostomie wurde eine OR von 10,20 (95% CI: 2,12-48,79) ermittelt. Diese war statistisch signifikant ( $p=0,004$ ). Ein

schmaler Pankreasgang wies in der Analyse eine OR von 1,67 (95%CI: 0,51-5,42) auf, was sich nicht statistisch signifikant zeigte ( $p=0,391$ ). Für ein weiches Pankreasgewebe ergab sich eine OR von 2,30 (95% CI: 0,85-6,20). Dies zeigte sich nicht signifikant ( $p=0,102$ ). Der Einsatz einer epiduralen Analgesie wies eine OR von 2,39 (95% CI: 1,03-5,55) auf, was sich statistisch signifikant zeigte ( $p=0,042$ ).

Parameter	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Kardiale Komorbiditäten	2,83	1,01 – 7,99	0,049*
PDAC	2,68	0,87 – 8,23	0,085
Pankreatikogastrostomie	10,20	2,13 – 48,79	0,004*
Schmaler Pankreasgang	1,67	0,51 – 5,42	0,391
Weiches Pankreasgewebe	2,30	0,85 – 6,20	0,102
Epidurale Analgesie	2,39	1,03 – 5,55	0,042*

**Tabelle 12** Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung einer POP.

### 3.3.2 Postoperative Pankreasfisteln

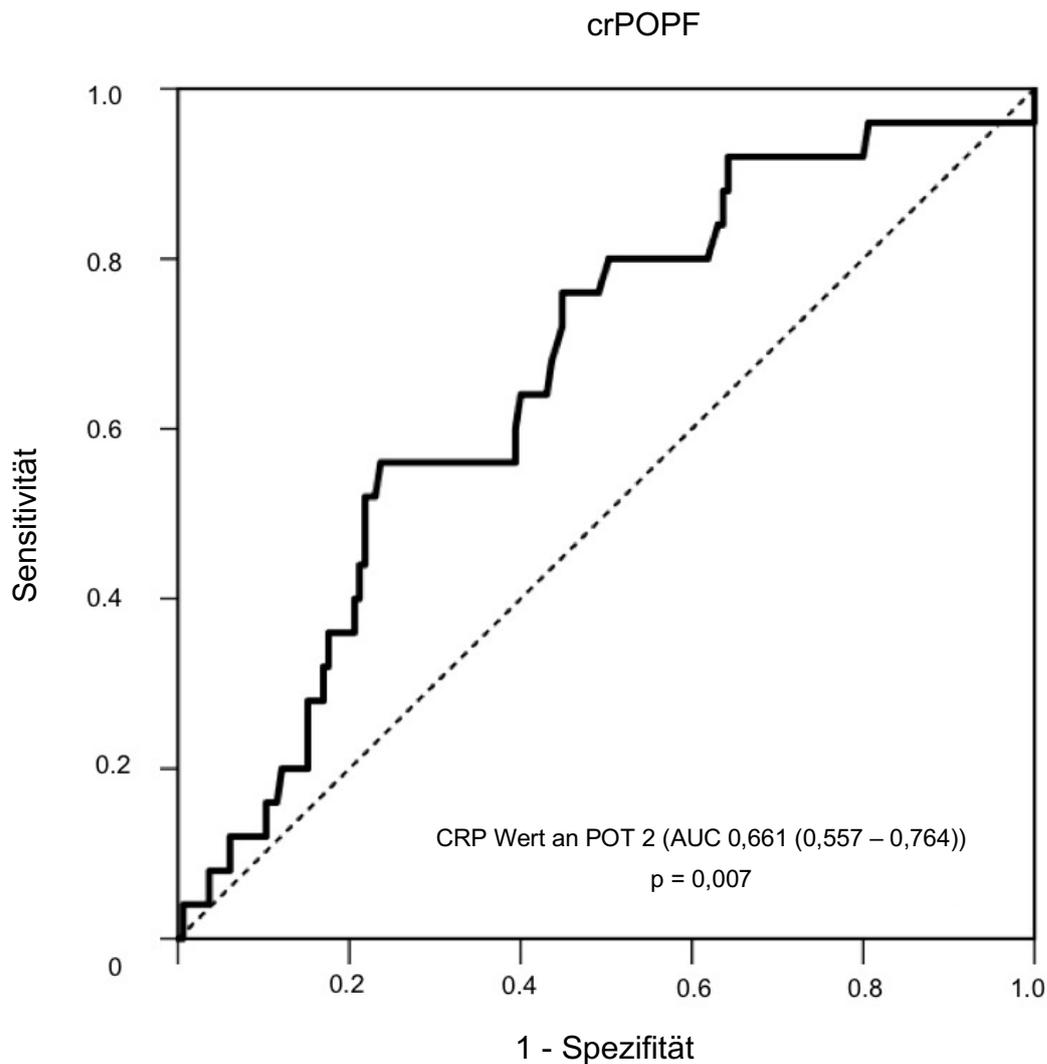
Es wurde eine weitere multivariate Korrelationsanalyse durchgeführt, in der der Zusammenhang zwischen einer POP und der Entstehung einer crPOPF untersucht wurde. Hierfür wurde die Entstehung einer crPOPF bei Patienten der oben genannten Gruppen mit und ohne POP untersucht. In der univariaten Analyse zeigte sich dieser Parameter einziger als signifikanter Einflussfaktor auf die Entstehung einer crPOPF ( $n=22$ , 88,0% vs.  $n=77$ , 46,6%,  $p=0,001$ ). Auch in der multivariaten Analyse lag eine statistische Signifikanz vor ( $p=0,001$ ). Für die OR ergab sich ein Wert von 13,14 (95% CI: 3,01-57,56). Fast alle Patienten die eine POPF entwickelten hatten außerdem vorher eine POP ( $n=33$ , 89,2% vs.  $n=4$ , 10,8%,  $p=0,001$ ).

Parameter	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
POP	13,14	3,01 – 57,56	0,001*

**Tabelle 13** Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung einer crPOPF.

### 3.4 Grenzwertanalyse/ROC Analyse

Um eine crPOP in der Kohorte zu identifizieren wurde der von Connor vorgeschlagene cut-off CRP Wert von 180 mg/l am zweiten postoperativen Tag verwendet. Dann wurde ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer crPOP und einer crPOPF hergestellt. Nur 13 der 25 Patienten mit POP und CRP über 180 mg/l am zweiten postoperativen Tag entwickelten eine crPOPF. Weiterhin entwickelten 12 Patienten eine crPOPF deren CRP Werte unter 180 mg/l am zweiten postoperativen Tag lagen (Sensitivität 46,4%, Spezifität 75,3%, positiv prädiktiver Wert (PPW) 31,7%, negativ prädiktiver Wert (NPW) 91,9%, Prävalenz 13,2%). Daher wurde eine ROC Analyse durchgeführt um für die untersuchte Kohorte mit POP einen relevanten cut-off Wert zu ermitteln, der mit der Entstehung einer crPOPF korreliert. Ein CRP Wert von 113 mg/l am zweiten postoperativen Tag (Sensitivität 92,6%, Spezifität 35,6%,  $p=0,007$ ) zeigte eine area under the curve (AUC) von 0,611 (0,557-0,764) für die Vorhersage einer crPOPF. Um nun in der untersuchten Kohorte Patienten mit crPOP zu identifizieren, wurde daher ein CRP Schwellenwert von 113 mg/l am zweiten postoperativen Tag angewendet. Es konnten so 25 Patienten mit crPOP identifiziert werden, von denen 22 Patienten ebenfalls eine crPOPF hatten (Sensitivität 88,0%, Spezifität 69,7%, PPW 30,6%, NPW 97,5%, Prävalenz 13,2%).

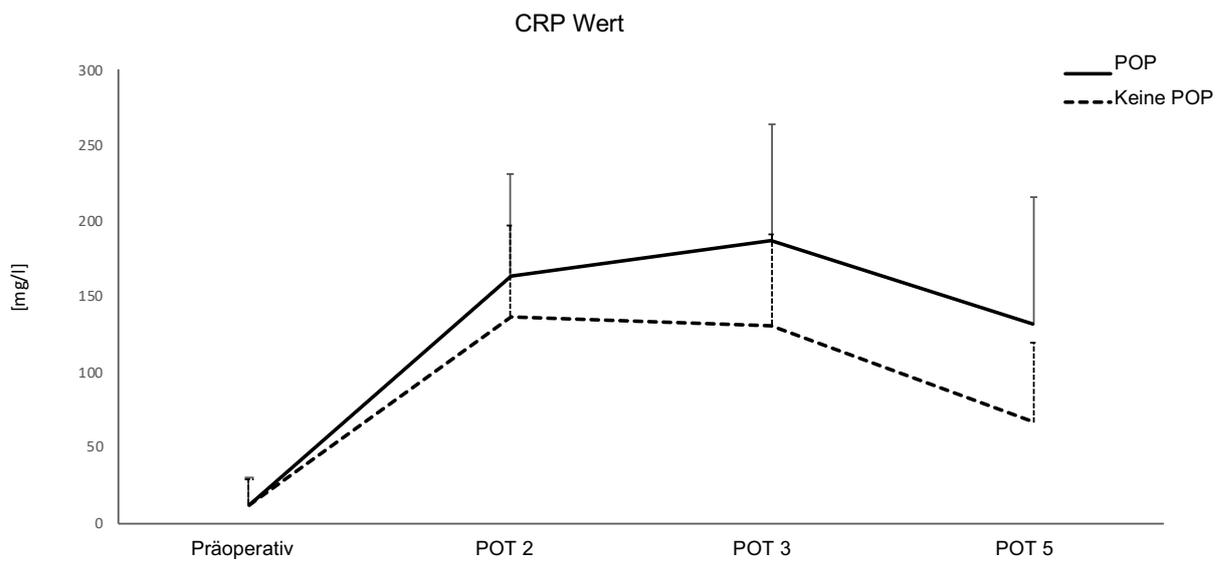


**Abbildung 2** ROC Kurve für CRP Werte an POT 2.

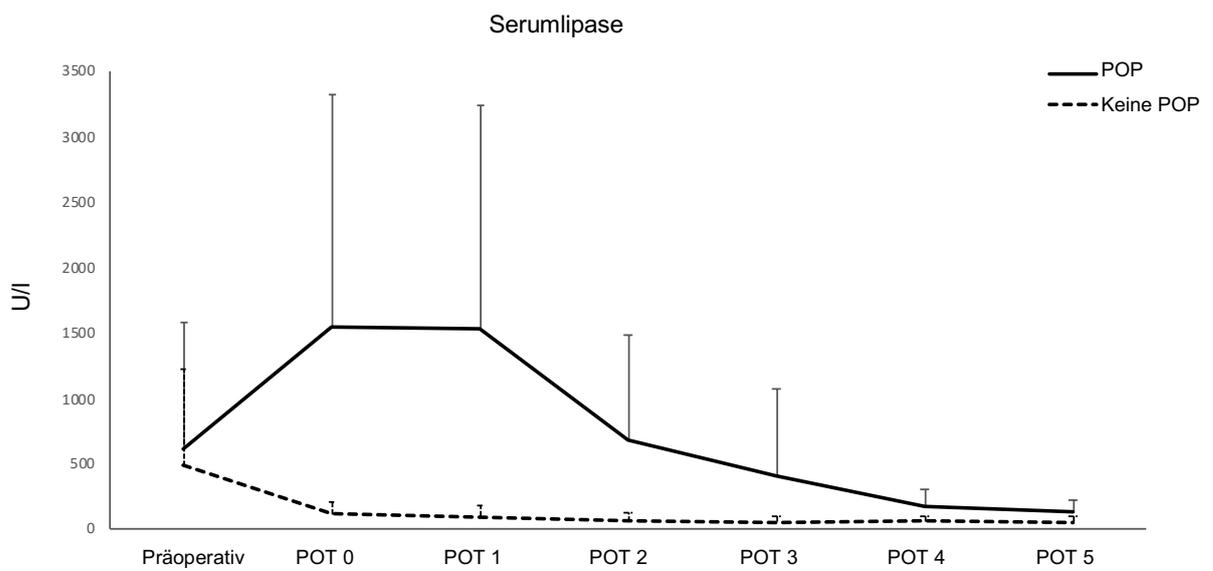
### 3.5 Entwicklung der Laborparameter im postoperativen Verlauf

Bei der Betrachtung der postoperativen CRP Werte zeigt sich, dass diese bei Patienten mit POP höher liegen als bei Patienten ohne POP. Insgesamt stellt sich der Unterschied an späteren postoperativen Tagen größer dar, als in den ersten Tagen nach der Operation (siehe Abb. 3).

Bezüglich der Serumamylase- und -lipasewerte ist der Unterschied zwischen Patienten mit POP und ohne POP vor allem am Abend des Operationstages und in den ersten Tagen nach der Operation am größten. Im weiteren postoperativen Verlauf nähern sich die mittleren Werte der beiden Kohorten wieder an (siehe Abb. 4 und 5).



**Abbildung 3** CRP Werte im postoperativen Verlauf.



**Abbildung 4** Serumlipasewerte im postoperativen Verlauf.

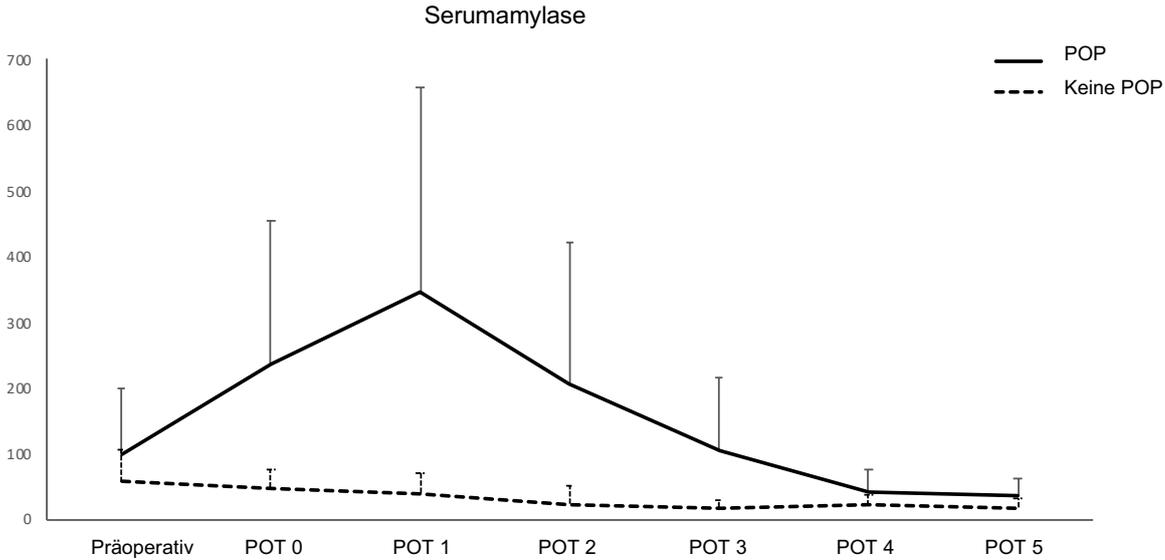


Abbildung 5 Serumamylasewerte im postoperativen Verlauf.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Diskussion der Gesamtkohorte

Für diese Studie wurden Daten an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim erhoben. Es konnten 190 Patienten eingeschlossen werden, die sich im Zeitraum von 2009 bis 2015 einer Pankreaskopfresektion nach Traverso unterzogen. Um eine möglichst homogene Patientenkohorte in dieser Studie zu gewährleisten wurden Patienten, bei denen eine andere Operationstechnik gewählt wurde, nicht eingeschlossen.

#### 4.1.1 Präoperativ erhobene Parameter

In der Gesamtkohorte waren 56,8% der Patienten männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt betrug  $66,3 \pm 11$  Jahre. Der mittlere BMI in der Gesamtkohorte betrug  $25,6 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>. Diese Patientencharakteristika sind etwa vergleichbar mit denen anderer Studien.<sup>89-91</sup> Am häufigsten wurden innerhalb der ASA Klassifikation die Scores ASA 2 (50,0%) und ASA 3 (40,0%) vergeben. In einer Studie von Braga et al. von 2011 waren dies zwar ebenfalls die am häufigsten vergebenen ASA Scores, jedoch wurden 75,1% der Patienten mit ASA 2 und 16,1% der Patienten in ASA 3 klassifiziert.<sup>90</sup> In einer anderen Studie wurde die Mehrheit der Patienten mit ASA 3 klassifiziert (60,8%). Allerdings wurden hier diverse Operationsmethoden am Pankreas berücksichtigt, nur 61% der Operationen stellten proximale Resektionen dar.<sup>92</sup> Bezüglich der Komorbiditäten gestaltet sich die Literaturrecherche nach vergleichbaren Kohorten schwierig. Zwar werden in der Mehrzahl der Studien Komorbiditäten angegeben, aber es werden oft nur spezifische Krankheitsbilder wie COPD, KHK oder Gerinnungsstörungen berücksichtigt.<sup>92, 93</sup> Bei 64,7% der Patienten der Gesamtkohorte war präoperativ eine arterielle Hypertonie bekannt. Die Prävalenz dieser Komorbidität lag präoperativ in einer anderen Studie, die zwei zeitlich versetzt operierte Patientenkohorten untersuchte, bei 36,3% bzw. 43,1%.<sup>93</sup> Ein präoperativer Diabetes mellitus Typ II lag in der Gesamtkohorte bei 54,28,4% der Patienten vor. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien in der Literatur.<sup>93, 94</sup> Bei 28,9% der Patienten bestand ein Nikotinabusus und bei 21,6% der Patienten ein Alkoholabusus, was sich vergleichbar mit anderen Studien darstellt.<sup>89</sup>

Eine präoperative chronische Pankreatitis wurde bei 31,1% der Patienten der Gesamtkohorte dokumentiert. Interessanterweise wird in Studien nur selten der Anteil der Patienten mit vorbestehender chronischer Pankreatitis angegeben. Zur Therapie der chronischen Pankreatitis wird neben konservativen und endoskopischen Interventionen auch immer wieder eine chirurgische Therapie herangezogen.<sup>95</sup> Da die Vorauswahl der untersuchten Kohorte in dieser Studie anhand der gewählten Operationsmethode und nicht anhand der Operationsindikation erfolgte, dürfte dies den hohen Anteil der chronischen Pankreatitiden in der Vorgeschichte erklären. Für das Auftreten einer präoperativen Hypalbuminämie (<35g/l) lassen sich in der Literatur nur schwer Vergleichswerte finden. Das liegt mit unter daran, dass die meisten Autorinnen und Autoren eher einen Mittelwert der präoperativ beobachteten Albuminwerte angeben. Im Gegensatz dazu wurde in unserer Gesamtkohorte berücksichtigt, wie viele Patienten einen insgesamt erniedrigten Albuminwert präoperativ aufwiesen. Diese Unterscheidung deckt sich eher mit dem tatsächlichen Umgang mit Laborwerten im klinischen Alltag. Trotzdem konnte eine Studie identifiziert werden, bei der die Albuminwerte ähnlich untersucht wurden. Dabei lag bei 39% der Patienten eine präoperative Hypalbuminämie vor, was vergleichbar mit den vorliegenden Häufigkeiten dieser Studie ist.<sup>96</sup> Die gleiche Schwierigkeit stellte sich auch beim Vergleich der präoperativen Hyperbilirubinämie dar. Diese trat in der Studie bei 37,4% der Patienten auf. Allgemein wird angenommen, dass bei einer Hyperbilirubinämie ein Ikterus vorliegt. Die Häufigkeiten für das Vorliegen eines Ikterus werden in anderen Studien deutlich höher angesetzt.<sup>97</sup> Bei 66,3% der Patienten wurde in der histopathologischen Untersuchung ein PDAC im Resektat identifiziert. In einer Studie von Tran et al. wurde ein etwas höherer Wert von 83% gefunden. Allerdings betrug die Rate der chronischen Pankreatitiden in der letztgenannten Studie nur 10%.<sup>98</sup> Der Unterschied ist daher nicht zwingend mit einem tatsächlich selteneren Auftreten des PDACs in dieser Studie verknüpft, sondern gegebenenfalls durch den Einschluss diverser Operationsindikationen in die Studie begründet.

#### 4.1.2 Intra- und postoperativ erhobene Parameter

Die Operationsdauer lag bei  $367 \pm 78$  Minuten. In der Literatur variiert dieser Wert sehr stark. Es konnten Studien ausfindig gemacht werden, in denen die

Operationsdauer etwa gleichlang war.<sup>99</sup> In einer Studie von Matsumoto et al. fanden sich jedoch auch deutlich längere Operationszeiten, diese lagen im Mittel bei 523 Minuten (320 - 821 Minuten).<sup>94</sup> Die Operationszeit ist mitunter abhängig von der Erfahrung der Chirurginnen und Chirurgen, sowie vom intraoperativen Befund und gegebenenfalls auftretenden perioperativen Komplikationen. Weiterhin schwankt die Operationsdauer auch zwischen den Kliniken in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Durchführung des Eingriffs.<sup>100</sup> Der intraoperative Blutverlust mit  $846 \pm 574$  ml ist vergleichbar mit anderen Kohorten in der Literatur.<sup>94, 99</sup> Die Rekonstruktion des Pankreas erfolgte bei 70,5% der Patienten als Pankreatikojejunostomie. Bei den übrigen Patienten wurde eine Pankreatikogastrostomie durchgeführt. In der Literatur wurde häufig darüber diskutiert, ob durch eine der beiden Techniken postoperative Komplikationen reduziert werden können.<sup>101, 102</sup> Letztendlich sollte jedoch die Art der Rekonstruktion gewählt werden, mit der sich der operierende Chirurg am wohlsten fühlt.<sup>103</sup> Es wurde eine Studie gefunden, die mehrere Kohorten analysierte und bei der ebenfalls 73% der Patienten eine Pankreatikojejunostomie erhielten.<sup>104</sup> Eine Pfortaderresektion wurde bei 14,2% der Patienten durchgeführt und somit deutlich häufiger, als in einer anderen Studie von Park et al.<sup>105</sup> Die Resektion der A. mesenterica superior erfolgte bei 8,4% der Patienten. Diese wird in der Literatur als hohe technische Herausforderung gesehen. Meist wird diese notwendig durch eine Tumordinfiltration der Arterie.<sup>106</sup> Der geringe Anteil der Patienten, bei welchen eine arterielle Resektion in dieser Studie durchgeführt wurde, kann also sowohl in der Komplexität des Vorganges als auch in der eher seltenen Indikationsstellung begründet liegen. Es fehlen bisher sowohl evidenzbasierte Empfehlungen bei welchen Patienten eine solche Resektion durchgeführt werden sollte, als auch wie diese am besten durchzuführen ist.<sup>107</sup> Letztendlich wird von der ISGPS empfohlen, eine arterielle Resektion nicht standardmäßig durchzuführen.<sup>108</sup> Ein hartes Pankreasgewebe bei 26,8% der Patienten ist ebenfalls vereinbar mit Häufigkeiten, die in anderen Studien gefunden wurden.<sup>109</sup> Der Vergleich des Vorliegens eines weiten Pankreasganges über fünf Millimeter im Durchmesser bei 16,8% der Patienten ist schwer vergleichbar mit anderen Studien. Die in der Literatur gefunden Studien wählten fast alle drei Millimeter als cut-off Wert oder gaben einen durchschnittlichen Wert des Gangdurchmessers an. In einer Studie von You et al. wurde bei nur 11,9% der Patienten ein dilatierter Pankreasgang über fünf Millimetern gefunden.<sup>110</sup> Eine intraoperative Sandostatin Gabe wurde bei 72,1% der Patienten

durchgeführt. Die tatsächliche Verabreichung dieses Medikaments variiert von Region zu Region. In Europa wird 71,3% der Patienten, die sich einer entsprechenden Operation unterziehen Sandostatin verabreicht. Dies entspricht etwa dem Prozentsatz der Patienten, die in dieser Studie das Medikament erhalten haben.<sup>111</sup> Eine epidurale Analgesie wurde in dieser Studie vergleichsweise häufiger durchgeführt als in anderen Studien.<sup>112</sup> Insgesamt verstarben 1,6% der Patienten. Ähnliche Mortalitätsraten nach Pankreaskopfresektionen wurden in der Literatur gefunden.<sup>113</sup> Im Schnitt lag die Verweildauer bei  $23 \pm 19$  Tagen. In einer Metaanalyse von Horstmann et al. konnte für pyloruserhaltende Pankreaskopfresektionen eine postoperative Verweildauer von 15 Tagen festgestellt werden.<sup>114</sup> Im Gegensatz zu unserer Studie wurden jedoch nur die postoperativen Tage gezählt, was die Diskrepanz teilweise rechtfertigen kann. Die postoperative Morbidität wurde anhand der Clavien Dindo Klassifikation gemessen. Der häufigste vergebene Schweregrad war Grad II, gefolgt von Grad I. Insgesamt traten bei 25,8% der Patienten Komplikationen auf, die mindestens als Grad III oder höher zu klassifizieren waren. In einer Studie von Glowka et al. konnte ein etwas höherer Wert gefunden werden. 33,9% der Patienten in der genannten Studie waren ebenfalls als Grad III oder höher einzustufen.<sup>115</sup> Die Häufigkeit des Auftretens einer POPF stimmt mit in der Literatur gefunden Werten überein.<sup>55, 98, 116</sup> In einer Studie von Denbo et al. fanden sich außerdem ähnliche Schweregrade. Es wurden dort bei 6,9% der Patienten eine POPF Grad B und bei 2,6% der Patienten eine POPF Grad C gefunden. Ein biochemical leak (früherer Grad A) trat bei 8,1% der Patienten in der von Denbo untersuchten Kohorte auf.<sup>104</sup> Das Vorliegen einer PPH bei 7,9% der Patienten zeigt sich ebenso vergleichbar mit anderen Kohorten.<sup>117</sup> Auch das Vorliegen einer DGE bei 30,4% der Patienten wird in anderen Studien ähnlich häufig beobachtet.<sup>117, 118</sup> Allerdings finden sich gerade nach pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektionen auch immer wieder niedrigere Häufigkeiten für das Auftreten einer DGE.<sup>99</sup> Insgesamt sind auch die aufgetretenen Schweregrade der DGE mit anderen Studien in der Literatur vergleichbar.<sup>117</sup> POP traten bei 52,6% der Patienten auf. Aufgrund einer lange fehlenden einheitlichen Definition der POP variiert die Inzidenz dieser postoperativen Komplikation in der Literatur sehr stark. Das Auftreten einer POP wurde in einer Studie von Kühlbrey et al. bei 35% der Patienten beobachtet. Allerdings entsprach die Definition der POP in der genannten Studie nicht der Definition nach Connor, wie sie in dieser Studie angewendet wurde. Jedoch wurden

in der Studie von Kühlbrey et al. auch erhöhte Serumamylase Werte bei 64% der Patienten gefunden, was der Definition einer POP nach Connor entspricht.<sup>119</sup> Darüber hinaus konnte in einer Studie von Bannone et al. bei 55,8% der Patienten eine POP gefunden werden. Diese wurde, wie in dieser Studie, als jegliche Erhöhung der Serumamylase am Abend des Operationstages oder des ersten postoperativen Tages definiert, analog der Definition von Connor et al.<sup>120</sup> Insgesamt ist die Häufigkeit der POP in dieser Studie also vergleichbar mit anderen Studien. Bemerkenswert ist hier vor allem, dass in allen drei Studien mehr als die Hälfte der Patienten eine POP aufwies. Der mittlere CRP Wert lag am zweiten postoperativen Tag bei  $147,9 \pm 63,6$  mg/l, am dritten postoperativen Tag bei  $158,8 \pm 73,4$  mg/l. Auch diese Werte sind in etwa vergleichbar mit der Literatur. In einer Studie von Partelli et al. lagen die mittleren CRP Werte sowohl am zweiten als auch dritten postoperativen Tag bei 174 mg/l. Am dritten postoperativen Tag lagen die CRP Werte einer Studie von Malya et al. bei 183 mg/l im Mittel.<sup>121</sup>

#### 4.2 POP und POPF

In den Ergebnissen neuerer Studien wird die POP immer wieder als Risikofaktor für die Entstehung einer POPF genannt. Aus diesem Grunde ist die POP eine relevante Komplikation nach Pankreasresektionen. Generell ist eine POP hierbei häufig und die Inzidenzen liegen bei bis zu 25%.<sup>85</sup> Trotzdem herrscht in der Literatur große Uneinigkeit bezüglich dieser postoperativen Komplikation. Bestehende Definitionen der POP werden uneinheitlich verwendet. Eine klare Definition für dieses Krankheitsbild im Rahmen der ISGPS existiert bisher nicht.<sup>4</sup> Dies resultiert in stark variierenden Inzidenzen der POP in Studien.<sup>122</sup> Das Ziel dieser Studie war es daher, die postulierte Definition der POP nach Connor an unserer Kohorte zu evaluieren und die mögliche Korrelation zwischen einer POP und der Entstehung einer POPF zu explorieren. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass überraschenderweise bei 100 (52,6%) der 190 Patienten eine POP vorlag. Bei 25 (13,2%) Patienten konnte diese als Schweregrad B oder C klassifiziert werden. Risikofaktoren für die Entstehung einer POP waren kardiale Komorbiditäten, sowie die Durchführung einer Pankreatikogastrostomie. Eine epidurale Analgesie wurde als protektiver Faktor identifiziert. Die hohe Anzahl der Patienten mit POP lässt sich aufgrund mangelnder Daten in der Literatur bisher nicht vergleichen. Diese Zahl zeigt aber, dass

möglicherweise durch die neue Definition mehr Patienten mit POP erkannt werden können. Interessant und wichtig sind die oben genannten Risikofaktoren, da hierdurch möglicherweise eine Beeinflussung des postoperativen Outcomes erzielt werden kann.

In der multivariaten Analyse dieser Studie ergab sich für Patienten mit kardialen Komorbiditäten ein 2,8-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer POP. Kardiale Komorbiditäten sind bereits in anderen Studien als Risikofaktoren für Morbidität nach Pankreasresektionen identifiziert worden.<sup>123</sup> In einer Studie von Ronnekleiv-Kelly et al. wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang sowohl zwischen chronischen als auch akuten kardialen Erkrankungen und schweren postoperativen Komplikationen bzw. perioperativer Mortalität gefunden.<sup>124</sup> Es zeigte sich außerdem in Studien, dass ein geringer anaerober Schwellenwert in präoperativen kardiopulmonalen Belastungstests mit höheren Inzidenzen für POPF nach Pankreaskopfresektionen einhergeht.<sup>125, 126</sup> Allerdings ist der pathophysiologische Zusammenhang zwischen kardialen Grunderkrankungen und POP nicht bekannt. Möglicherweise entsteht durch den geringen anaeroben Schwellenwert eine reduzierte Sauerstoffzufuhr und eine Hypoperfusion des Organs. Eine Hypoperfusion kann eine Ischämie am operierten Pankreas hervorrufen oder verstärken und in deren Folge in eine Pankreatitis münden, welche gegebenenfalls sogar mit Nekrosen einhergehen kann.<sup>127</sup> Patienten mit Vorerkrankungen dieser Gruppe benötigen in jedem Falle bereits bei der Indikationsstellung für eine Pankreasresektion erhöhte Aufmerksamkeit, ebenso wie im postoperativen Verlauf.

In der vorliegenden Kohorte konnte der Einsatz eines Somatostatin Analogons nicht als protektiver Faktor einer POP oder POPF identifiziert werden. Empfehlungen im Rahmen anderer Studien liefern ebenfalls wechselnde Ergebnisse, ob die Gabe eines Somatostatins eine Auswirkung auf die Entstehung und den Schweregrad einer POPF hat.<sup>128, 129</sup> Eine Studie von Volk et al. hat ergeben, dass die Mehrheit der Chirurgen in Deutschland bei Pankreasresektionen perioperativ ein Somatostatin Analogon verabreicht. Laut der S3 Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ wird die Gabe eines Somatostatins empfohlen, da es die postoperative Morbidität, inklusive der Rate der POPF reduziert.<sup>130</sup> Allerdings variiert die Auswahl des tatsächlichen Medikamentes sehr stark und es gibt auch hierzu keine klare Empfehlung.<sup>131</sup> In

erster Linie reduzieren diese Medikamente die exokrine Sekretion der Pankreasenzyme. Weiterhin wirken sie vasokonstriktorisch auf die Blutgefäße im Splanchnikusgebiet und induzieren so eine Hypoperfusion des Pankreasrestgewebes.<sup>132, 133</sup> Einerseits mag die Reduktion der Pankreasenzyme potentiell protektiv auf die Entstehung einer POPF wirken, allerdings steht dieser Wirkung die durch Vasokonstriktion entstehende Hypoperfusion gegenüber. Durch die Hypoperfusion kann wie bereits beschrieben nicht nur eine Pankreatitis, sondern auch eine Nekrose der pankreatischen Zellen induziert werden. In der vorliegenden Studie wurde den Patienten mit POP insgesamt etwas häufiger Somatostatin verabreicht, der Unterschied zur Kohorte ohne POP war nicht signifikant. Es gilt zu berücksichtigen, dass Somatostatin vor allem Patienten mit bereits bestehendem hohem perioperativem Risiko verabreicht wird. An der Universitätsklinik Mannheim werden diese anhand eines schmalen Pankreasganges und weichem Pankreasgewebe identifiziert. Diese Parameter unterliegen jedoch dem subjektiven Eindruck des Operateurs und vor allem die Härte des Pankreasgewebes ist daher nur schwer objektivierbar. In diesem Zusammenhang ist es ebenfalls interessant, dass Pankreatikogastrostomien zur Rekonstruktion nach Pankreasresektionen in Mannheim vor allem bei Hochrisikopatienten angewandt werden. Diese Art der Anastomose zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer POP. Allerdings konnten in der multivariaten Analyse weder weiches Pankreasgewebe noch schmale Pankreasgangdurchmesser als unabhängige Risikofaktoren für POP bestätigt werden. Auch hier bleibt der pathophysiologische Zusammenhang zwischen der Art der Rekonstruktion und der Entstehung einer POP bisher unklar.

Eine epidurale Analgesie konnte als protektiver Einflussfaktor auf die Entstehung einer POP identifiziert werden. Eine erhöhte Organdurchblutung durch die Blockade sympathischer Nerven und in deren Folge eine Abnahme der metabolischen Azidose und damit der Gewebsverletzung könnte die Ursache hierfür darstellen.<sup>134</sup> In anderen Studien konnte für Patienten mit epiduraler Analgesie bei akuter Pankreatitis ein geringerer Schweregrad der Entzündung und insgesamt ein besseres klinisches Outcome festgestellt werden.<sup>135</sup> Zu diesem Thema sollten sich weitere klinische Studien anschließen, die insbesondere die Wirkung der epiduralen Analgesie auf eine POP untersuchen.

Es konnte keine Korrelation für POP oder crPOPF mit einer Hypalbuminämie festgestellt werden. Diese wird typischerweise in anderen Studien immer wieder als Risikofaktor für erhöhte Morbidität nach anderen gastrointestinalen Operationen eingestuft.<sup>136</sup> Eine andere Studie konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Hypalbuminämie und Organversagen bei akuter Pankreatitis nachweisen.<sup>137</sup> Dennoch wurde in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Hypalbuminämie und POP gefunden.

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie war die Identifikation der POP als unabhängiger Risikofaktor für eine crPOPF. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass Patienten mit POP eine Odds Ratio von 13,14 für die Entstehung einer crPOPF aufwiesen, was auf einen möglichen pathophysiologischen Zusammenhang dieser Krankheitsbilder hinweist. Klinisch lässt sich diese Erkenntnis bisher nur unzureichend nutzen, da sich keine national oder international anerkannte Evidenz für die optimale Therapie der POP findet.<sup>4, 67</sup> Die Therapie der POP in den Kliniken ähnelt aktuell weitestgehend dem Vorgehen bei akuter Pankreatitis. Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich ableiten, dass die frühe Erkennung einer POP hoch relevant für die Risikoeinstufung der Patienten hinsichtlich postoperativer Komplikationen ist. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass die postulierte Definition von Connor et al. von klinischer Relevanz ist. Jegliche Erhöhung der Serumamylase im postoperativen Verlauf ist als POP einzustufen und kann möglicherweise mit erhöhtem Risiko für eine POPF einhergehen. Da es außerdem in Studien Hinweise gibt, dass sich das perioperative Flüssigkeitsmanagement ebenfalls auf die Entstehung einer POP auswirken kann, scheinen weitere Studien in dieser Hinsicht sehr vielversprechend.<sup>138, 139</sup>

Während bei der akuten Pankreatitis die Serumamylase und -lipase als laborchemische Parameter neben radiologischen und klinischen Zeichen unverzichtbare Marker zur Diagnose sind, fehlt ein einheitlich anerkannter Schwellenwert, der zur Definition der POP verwendet werden kann.<sup>14, 15</sup> Da sowohl bei der akuten Pankreatitis als auch bei der POP pathophysiologisch ähnliche Prozesse ablaufen, kann die Serumamylase bzw. -lipase auch hier zur Diagnose herangezogen werden. Allerdings wurde neuerdings von Connor et al. ein deutlich niedrigerer Schwellenwert postuliert, als bisher verwendet. Dies kann sinnvoll sein,

da nach Resektionen am Pankreas postoperativ weniger Gewebe verbleibt. Andererseits wird aber durch das präzise Setzen der chirurgischen Resektionsfläche nur ein geringerer Prozentsatz der Drüse alteriert im Gegensatz zur Alteration durch systemische Einflüsse. Nach Connor gilt jegliche Erhöhung der Serumamylase bzw. -lipase am Tag der Operation oder ersten postoperativen Tag als POP.<sup>4</sup> Diese Definition wurde durch die Ergebnisse dieser Studie validiert. Auch andere Studien zeigen, dass die Serumamylase bzw. -lipase postoperativ zur Risikostratifizierung für eine POPF herangezogen werden kann.<sup>140</sup> Da die Amylase lediglich für qualitative Aussagen geeignet ist, wurde in unserer Studie auch der CRP Wert als quantitativer Marker evaluiert. In der bisherigen Literatur gilt, dass bei CRP Werten >180 mg/l am zweiten postoperativen Tag in Kombination mit Serumamylasewerten von >130 U/l am Operationstag das Risiko für pankreasspezifische Komplikationen deutlich erhöht ist.<sup>82</sup>

In der aktuellen Studien wurde deswegen auch eine Korrelation zwischen erhöhten CRP Werten und dem Schweregrad Pankreatitis assoziierter Komplikationen bei akuten Pankreatitiden evaluiert.<sup>4, 141</sup> Immer wieder wurden in diversen Studien verschiedene Schwellenwerte postuliert, die Komplikationen nach Pankreasoperationen wie beispielsweise eine POPF verlässlich vorhersagen.<sup>82, 83, 142</sup> In der vorliegenden Studie war der Unterschied der CRP Werte zwischen den Kohorten mit POP und ohne POP sowohl am zweiten als auch am dritten postoperativen Tag statistisch signifikant. Je länger der Operationszeitpunkt zurückliegt, desto größer stellt sich hier der Unterschied dar. Es gilt jedoch, eine POP möglichst früh im postoperativen Verlauf zu erkennen, um der Entstehung einer crPOPF frühzeitig entgegen wirken zu können. In der ROC Analyse konnte ein CRP Schwellenwert für den zweiten postoperativen Tag von 186,5 mg/l und für den dritten postoperativen Tag von 198 mg/l ermittelt werden. In einer von Velu et al. untersuchten Kohorte lag der Schwellenwert bei 230 mg/l am zweiten und bei 204 mg/l am dritten postoperativen Tag. Insgesamt sollte der CRP Wert immer im Zusammenhang mit dem aktuellen klinischen Zustand des Patienten gesehen werden.

Aufgrund der beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge können diese Schwellenwerte möglicherweise auch eine crPOPF vorhersagen. In dieser Studie war

es das Ziel, einen CRP Schwellenwert am zweiten postoperativen Tag zu evaluieren, welcher in einer Kohorte von Patienten mit POP eine crPOPF verlässlich vorhersagen kann. Als Ergebnis konnte ein CRP Wert von 113 mg/l am zweiten postoperativen Tag identifiziert werden. Patienten mit crPOP und CRP Werten oberhalb dieses Schwellenwertes entwickelten signifikant häufiger eine crPOPF. In der klinischen Anwendung kann dieser Schwellenwert dazu beitragen, Patienten mit crPOP und damit dem Risiko für die Entstehung einer crPOPF frühzeitig zu erkennen. Deren postoperativer Verlauf kann so beeinflusst werden und eine crPOPF frühzeitig therapiert bzw. sogar vermieden werden. Für die Erkennung einer POP im klinischen Alltag fehlen bisher weitere Studien, die sich mit Risikofaktoren einer POP auseinandersetzen.

Insgesamt ist die Definition der POP von Connor im klinischen Alltag einfach anzuwenden und daher ein sinnvolles Instrument für die Einschätzung des postoperativen Verlaufes von Patienten. Die vorliegende Studie hat POP als unabhängigen Risikofaktor von crPOPF identifiziert und bestätigt. Weiterhin konnte ein CRP Schwellenwert festgelegt werden, um crPOP mit folgender crPOPF sensitiv zu erkennen. Eine einfache Laboranalyse am zweiten postoperativen Tag kann daher genutzt werden, um das Risiko einer crPOPF bei Patienten mit POP abzuschätzen. Eine vereinheitlichende Definition der POP durch die ISGPS sollte unbedingt erfolgen, um Studien zu dem Thema vergleichbar zu machen und in diesem Kontext auch therapeutische Strategien für den postoperativen Verlauf ausarbeiten zu können.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Die Pankreatikoduodenektomie ist die am weitesten verbreitete Resektionstechnik bei tumorösen Veränderung im Pankreaskopf. Postoperativ entstehende Pankreasfisteln (POPF) sind die wohl schwierigste Komplikation, welche häufig mit erhöhter Mortalität einhergeht. Eine postoperative Pankreatitis (POP) geht der POPF häufig voran, allerdings fehlt eine einheitliche Definition der POP. Eine neue Definition der POP wurde von Connor et al. postuliert. Daher beschäftigt sich diese Arbeit mit dem Einfluss der POP auf die Entwicklung von POPF und insbesondere crPOPF (clinical relevant POPF) und den damit assoziierten Komplikationen. Außerdem erfolgte eine Validierung der von Connor et al. neu postulierten Definition der POP.

**Material und Methoden:** Aus der Tumordatenbank wurden Patienten im Zeitraum 2009 bis 2015 erfasst, welche sich einer Pankreaskopfresektion nach Traverso mit Pankreatikoduodenektomie unterzogen. Diese wurden anhand der Entstehung einer POP im postoperativen Verlauf in zwei Kohorten unterteilt. Untersucht wurden diverse Laborparameter, sowie einige weitere Faktoren, welche mit der Entstehung einer POP oder POPF in Zusammenhang stehen könnten. In einem weiteren Schritt wurde mittels ROC (Receiver Operating Characteristic) Analyse ein CRP (C-reaktives Protein) Schwellenwert ermittelt, um crPOP (clinical relevant POP) mit folgender crPOPF sensitiv zu erkennen.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 190 Patienten (108 männlich, medianes Alter 66,3 Jahre) retrospektiv beobachtet. Eine POP trat bei 100 Patienten (52,6%) auf, eine crPOPF bei 27 Patienten (12,8%). Risikofaktoren für die Entstehung einer POP in der multivariaten Analyse waren kardiale Komorbiditäten und die Durchführung einer Pankreatikogastrostomie. Eine epidurale Analgesie wurde als protektiver Faktor identifiziert. Patienten mit POP wiesen eine Odds Ratio von 13,14 für die Entstehung einer crPOPF auf. Ein CRP Wert von 113 mg/l am zweiten postoperativen Tag (Sensitivität 92,6%, Spezifität 35,6%,  $p=0,007$ ) zeigte eine area under the curve (AUC) von 0,611 (0,557-0,764) für die Vorhersage einer crPOPF.

**Schlussfolgerung:** Die Definition von Connor et al. ist einfach anzuwenden und sinnvoll im klinischen Alltag. Eine vereinheitlichende Definition der POP durch die ISGPS sollte unbedingt erfolgen, um Studien zu dem Thema vergleichbar zu machen und therapeutische Strategien für den postoperativen Verlauf ausarbeiten zu können. Weiterhin konnte ein CRP Schwellenwert festgelegt werden, um crPOP mit folgender crPOPF sensitiv zu erkennen. Das wichtigste Ergebnis dieser Studie war die Identifikation der POP als unabhängiger Risikofaktor für eine crPOPF. Zur Evaluation möglicher pathophysiologischer Zusammenhänge sollten sich weitere Studien anschließen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kausch, W: Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir*, 78, 1912.
2. Cameron, JL, Riall, TS, Coleman, J, Belcher, KA: One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery*, 244: 10-15, 2006.
3. Izbicki, JR, Bloechle, C, Knoefel, WT, Kuechler, T, Binmoeller, KF, Broelsch, CE: Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Annals of surgery*, 221: 350-358, 1995.
4. Connor, S: Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB (Oxford)*, 18: 642-651, 2016.
5. Schünke, M, Schulte, E, Schumacher, U: *PROMETHEUS - LernAtlas der Anatomie, Innere Organe*, Stuttgart ; New York, NY, Georg Thieme Verlag KG, 2012.
6. Pommer, A, Braun, J, Schumacher, G, Nürnberger, H: *Klinikleitfaden Chirurgie*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2015.
7. Schmidt-Hansen, M, Berendse, S, Hamilton, W: Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care: A Systematic Review. *Pancreas*, 45: 814-818, 2016.
8. Henne-Bruns, D, Barth, E: *Chirurgie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2012.
9. Lüllmann-Rauch, R: *Taschenlehrbuch Histologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2015.
10. Vissers, RJ, Abu-Laban, RB, McHugh, DF: Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *J Emerg Med*, 17: 1027-1037, 1999.
11. Welsch, U, Deller, T, Kummer, W: *Lehrbuch Histologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2014.
12. Lankisch, PG, Apte, M, Banks, PA: Acute pancreatitis. *Lancet*, 386: 85-96, 2015.
13. Yadav, D, Lowenfels, AB: Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*, 33: 323-330, 2006.
14. Banks, PA, Bollen, TL, Dervenis, C, Gooszen, HG, Johnson, CD, Sarr, MG, Tsiotos, GG, Vege, SS, Acute Pancreatitis Classification Working, G: Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62: 102-111, 2013.
15. Bradley, EL, 3rd: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, 128: 586-590, 1993.
16. Greenberg, JA, Hsu, J, Bawazeer, M, Marshall, J, Friedrich, JO, Nathens, A, Coburn, N, May, GR, Pearsall, E, McLeod, RS: Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*, 59: 128-140, 2016.
17. Mourad, MM, Evans, R, Kalidindi, V, Navaratnam, R, Dvorkin, L, Bramhall, SR: Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl*, 99: 107-112, 2017.
18. Fogel, EL, Sherman, S: ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med*, 370: 1956, 2014.
19. Dervenis, C, Johnson, CD, Bassi, C, Bradley, E, Imrie, CW, McMahon, MJ, Modlin, I: Diagnosis, objective assessment of severity, and management of

- acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol*, 25: 195-210, 1999.
20. Witzigmann, H, Geissler, F, Uhlmann, D, Fangmann, J, Kohlhaw, K, Tannapfel, A, Ludwig, S, Hauss, J: [Surgery for complications of chronic pancreatitis]. *Zentralbl Chir*, 126: 889-896, 2001.
  21. Jimenez, RE, Fernandez-Del Castillo, C, Rattner, DW, Warshaw, AL: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg*, 27: 1211-1216, 2003.
  22. Sakorafas, GH, Sarr, MG: Changing trends in operations for chronic pancreatitis: a 22-year experience. *Eur J Surg*, 166: 633-637, 2000.
  23. Hamilton, S, Aatlonen, L: *WHO Classification of Tumors: Pathology and genetics of the digestive system.*, Lyon, IARC Press, 2000.
  24. Bubendorf, L, Feichter, GE, Obermann, EC, Dalquen, P: *Pathologie - Zytopathologie*, Berlin; Heidelberg, Springer, 2011.
  25. Kloppel, G, Kosmahl, M: Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. *Pancreatology*, 1: 648-655, 2001.
  26. Sun, Y, Zhou, F, Liu, F, Hu, Y, Tan, S, Liang, P, Linghu, E, Yu, X: Discrimination of serous cystadenoma from mucinous cystadenoma in the pancreas with contrast-enhanced ultrasonography: a prospective study in 61 patients. *Oncotargets Ther*, 10: 1285-1294, 2017.
  27. Thompson, LD, Becker, RC, Przygodzki, RM, Adair, CF, Heffess, CS: Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*, 23: 1-16, 1999.
  28. Zamboni, G, Scarpa, A, Bogina, G, Iacono, C, Bassi, C, Talamini, G, Sessa, F, Capella, C, Solcia, E, Rickaert, F, Mariuzzi, GM, Kloppel, G: Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol*, 23: 410-422, 1999.
  29. Terris, B, Ponsot, P, Paye, F, Hammel, P, Sauvanet, A, Molas, G, Bernades, P, Belghiti, J, Ruszniewski, P, Flejou, JF: Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol*, 24: 1372-1377, 2000.
  30. Adsay, NV, Conlon, KC, Zee, SY, Brennan, MF, Klimstra, DS: Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer*, 94: 62-77, 2002.
  31. Sugiyama, M, Atomi, Y: Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*, 94: 470-473, 1999.
  32. Basturk, O, Coban, I, Adsay, NV: Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*, 133: 423-438, 2009.
  33. Heckler, M, Michalski, CW, Schaeffle, S, Kaiser, J, Buchler, MW, Hackert, T: The Sendai and Fukuoka consensus criteria for the management of branch duct IPMN - A meta-analysis on their accuracy. *Pancreatology*, 17: 255-262, 2017.
  34. Tanaka, M, Fernandez-del Castillo, C, Adsay, V, Chari, S, Falconi, M, Jang, JY, Kimura, W, Levy, P, Pitman, MB, Schmidt, CM, Shimizu, M, Wolfgang, CL, Yamaguchi, K, Yamao, K, International Association of, P: International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, 12: 183-197, 2012.

35. Dasari, A, Shen, C, Halperin, D, Zhao, B, Zhou, S, Xu, Y, Shih, T, Yao, JC: Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*, 3: 1335-1342, 2017.
36. Shirota, T, Nagakawa, Y, Sahara, Y, Takishita, C, Hijikata, Y, Hosokawa, Y, Nakajima, T, Osakabe, H, Katsumata, K, Tsuchida, A: Surgical resection of neuroendocrine tumors of the pancreas (pNETs) by minimally invasive surgery: the laparoscopic approach. *Gland Surg*, 7: 12-19, 2018.
37. Papavramidis, T, Papavramidis, S: Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *Journal of the American College of Surgeons*, 200: 965-972, 2005.
38. e.V., ZfKuGdeKiD: *Krebs in Deutschland 2015/16*, Berlin, Robert-Koch-Institut, 2017.
39. Ferlay, J, Steliarova-Foucher, E, Lortet-Tieulent, J, Rosso, S, Coebergh, JW, Comber, H, Forman, D, Bray, F: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49: 1374-1403, 2013.
40. Hidalgo, M, Cascinu, S, Kleeff, J, Labianca, R, Lohr, JM, Neoptolemos, J, Real, FX, Van Laethem, JL, Heinemann, V: Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology*, 15: 8-18, 2015.
41. Lowenfels, AB, Maisonneuve, P: Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20: 197-209, 2006.
42. Vincent, A, Herman, J, Schulick, R, Hruban, RH, Goggins, M: Pancreatic cancer. *Lancet*, 378: 607-620, 2011.
43. Okusaka, T, Okada, S, Ueno, H, Ikeda, M, Shimada, K, Yamamoto, J, Kosuge, T, Yamasaki, S, Fukushima, N, Sakamoto, M: Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer with reference to clinicopathologic findings. *Pancreas*, 22: 279-284, 2001.
44. Reisman, Y, Gips, CH, Lavelle, SM, Wilson, JH: Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepatology*, 43: 1190-1195, 1996.
45. Mujica, VR, Barkin, JS, Go, VL: Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas*, 21: 329-332, 2000.
46. Bipat, S, Phoa, SS, van Delden, OM, Bossuyt, PM, Gouma, DJ, Lameris, JS, Stoker, J: Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*, 29: 438-445, 2005.
47. Doi, R, Imamura, M, Hosotani, R, Imaizumi, T, Hatori, T, Takasaki, K, Funakoshi, A, Wakasugi, H, Asano, T, Hishinuma, S, Ogata, Y, Sunamura, M, Yamaguchi, K, Tanaka, M, Takao, S, Aikou, T, Hirata, K, Maguchi, H, Aiura, K, Aoki, T, Kakita, A, Sasaki, M, Ozaki, M, Matsusue, S, Higashide, S, Noda, H, Ikeda, S, Maetani, S, Yoshida, S, Japan Pancreatic Cancer Study, G: Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today*, 38: 1021-1028, 2008.
48. Hishinuma, S, Ogata, Y, Tomikawa, M, Ozawa, I, Hirabayashi, K, Igarashi, S: Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on

- autopsy findings. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 10: 511-518, 2006.
49. Oettle, H, Post, S, Neuhaus, P, Gellert, K, Langrehr, J, Ridwelski, K, Schramm, H, Fahlke, J, Zuelke, C, Burkart, C, Gutberlet, K, Kettner, E, Schmalenberg, H, Weigang-Koehler, K, Bechstein, WO, Niedergethmann, M, Schmidt-Wolf, I, Roll, L, Doerken, B, Riess, H: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 297: 267-277, 2007.
  50. Stocken, DD, Buchler, MW, Dervenis, C, Bassi, C, Jeekel, H, Klinkenbijn, JH, Bakkevold, KE, Takada, T, Amano, H, Neoptolemos, JP, Pancreatic Cancer Meta-analysis, G: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 92: 1372-1381, 2005.
  51. Neoptolemos, JP, Stocken, DD, Bassi, C, Ghaneh, P, Cunningham, D, Goldstein, D, Padbury, R, Moore, MJ, Gallinger, S, Mariette, C, Wentz, MN, Izbicki, JR, Friess, H, Lerch, MM, Dervenis, C, Olah, A, Butturini, G, Doi, R, Lind, PA, Smith, D, Valle, JW, Palmer, DH, Buckels, JA, Thompson, J, McKay, CJ, Rawcliffe, CL, Buchler, MW, European Study Group for Pancreatic, C: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304: 1073-1081, 2010.
  52. Burris, HA, 3rd, Moore, MJ, Andersen, J, Green, MR, Rothenberg, ML, Modiano, MR, Cripps, MC, Portenoy, RK, Storniolo, AM, Tarassoff, P, Nelson, R, Dorr, FA, Stephens, CD, Von Hoff, DD: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 15: 2403-2413, 1997.
  53. Traverso, LW, Longmire, WP, Jr.: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 146: 959-962, 1978.
  54. Whipple, AO, Parsons, WB, Mullins, CR: Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Annals of surgery*, 102: 763-779, 1935.
  55. Huttner, FJ, Fitzmaurice, C, Schwarzer, G, Seiler, CM, Antes, G, Buchler, MW, Diener, MK: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD006053, 2016.
  56. Ruckert, F, Distler, M, Hoffmann, S, Hoffmann, D, Pilarsky, C, Dobrowolski, F, Saeger, HD, Grutzmann, R: Quality of life in patients after pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 15: 1143-1150, 2011.
  57. Buchler, MW, Friess, H, Muller, MW, Wheatley, AM, Beger, HG: Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg*, 169: 65-69; discussion 69-70, 1995.
  58. Welsch, T, Buchler, MW, Schmidt, J: [Surgery for pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol*, 46: 1393-1403, 2008.
  59. Dusch, N, Lietzmann, A, Barthels, F, Niedergethmann, M, Ruckert, F, Wilhelm, TJ: International Study Group of Pancreatic Surgery Definitions for Postpancreatectomy Complications: Applicability at a High-Volume Center. *Scand J Surg*, 106: 216-223, 2017.

60. Krautz, C, Denz, A, Weber, GF, Grutzmann, R: Influence of Hospital Volume Effects and Minimum Caseload Requirements on Quality of Care in Pancreatic Surgery in Germany. *Visc Med*, 33: 131-134, 2017.
61. Wente, MN, Bassi, C, Dervenis, C, Fingerhut, A, Gouma, DJ, Izbicki, JR, Neoptolemos, JP, Padbury, RT, Sarr, MG, Traverso, LW, Yeo, CJ, Buchler, MW: Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 142: 761-768, 2007.
62. Tanaka, A, Ueno, T, Oka, M, Suzuki, T: Effect of denervation of the pylorus and transection of the duodenum on acetaminophen absorption in rats; possible mechanism for early delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *Tohoku J Exp Med*, 192: 239-247, 2000.
63. Kim, DK, Hindenburg, AA, Sharma, SK, Suk, CH, Gress, FG, Staszewski, H, Grendell, JH, Reed, WP: Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol*, 12: 222-227, 2005.
64. Qu, H, Sun, GR, Zhou, SQ, He, QS: Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 39: 213-223, 2013.
65. Lovecek, M, Skalicky, P, Kocher, M, Cerna, M, Prasil, V, Holuskova, I, Jugova, H, Chrastecka, M, Yogeswara, T, Neoral, C, Vrba, R, Klos, D, Havlik, R: [Postpancreatectomy haemorrhage (PPH), prevalence, diagnosis and management]. *Rozhl Chir*, 95: 350-357.
66. Carter, AE: Post-operative pancreatitis. *Postgrad Med J*, 32: 248-258, 1956.
67. Ryska, M, Rudis, J: Pancreatic fistula and postoperative pancreatitis after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Hepatobiliary surgery and nutrition*, 3: 268-275, 2014.
68. Jin, S, Shi, XJ, Wang, SY, Zhang, P, Lv, GY, Du, XH, Wang, GY: Drainage fluid and serum amylase levels accurately predict development of postoperative pancreatic fistula. *World journal of gastroenterology*, 23: 6357-6364, 2017.
69. Palani Velu, LK, Chandrabalan, VV, Jabbar, S, McMillan, DC, McKay, CJ, Carter, CR, Jamieson, NB, Dickson, EJ: Serum amylase on the night of surgery predicts clinically significant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*, 16: 610-619, 2014.
70. Bassi, C, Dervenis, C, Butturini, G, Fingerhut, A, Yeo, C, Izbicki, J, Neoptolemos, J, Sarr, M, Traverso, W, Buchler, M, International Study Group on Pancreatic Fistula, D: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 138: 8-13, 2005.
71. van Hilst, J, de Pastena, M, de Rooij, T, Alseidi, A, Busch, OR, van Dieren, S, van Eijck, CH, Giovinazzo, F, Groot Koerkamp, B, Marchegiani, G, Marshall, GR, Abu Hilal, M, Bassi, C, Besselink, MG: Clinical impact of the updated international postoperative pancreatic fistula definition in distal pancreatectomy. *HPB (Oxford)*, 2018.
72. Bassi, C, Marchegiani, G, Dervenis, C, Sarr, M, Abu Hilal, M, Adham, M, Allen, P, Andersson, R, Asbun, HJ, Besselink, MG, Conlon, K, Del Chiaro, M, Falconi, M, Fernandez-Cruz, L, Fernandez-Del Castillo, C, Fingerhut, A, Friess, H, Gouma, DJ, Hackert, T, Izbicki, J, Lillemoe, KD, Neoptolemos, JP, Olah, A, Schulick, R, Shrikhande, SV, Takada, T, Takaori, K, Traverso, W, Vollmer, CR, Wolfgang, CL, Yeo, CJ, Salvia, R, Buchler, M, International Study Group on Pancreatic, S: The 2016 update of the International Study Group (ISGPS)

- definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*, 161: 584-591, 2017.
73. DeOliveira, ML, Winter, JM, Schafer, M, Cunningham, SC, Cameron, JL, Yeo, CJ, Clavien, PA: Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery*, 244: 931-937; discussion 937-939, 2006.
74. Winter, JM, Cameron, JL, Campbell, KA, Arnold, MA, Chang, DC, Coleman, J, Hodgin, MB, Sauter, PK, Hruban, RH, Riall, TS, Schulick, RD, Choti, MA, Lillemoe, KD, Yeo, CJ: 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 10: 1199-1210; discussion 1210-1191, 2006.
75. Narayanan, S, Martin, AN, Turrentine, FE, Bauer, TW, Adams, RB, Zaydfudim, VM: Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res*, 231: 304-308, 2018.
76. Yamamoto, Y, Sakamoto, Y, Nara, S, Esaki, M, Shimada, K, Kosuge, T: A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*, 35: 2747-2755, 2011.
77. Gaujoux, S, Cortes, A, Couvelard, A, Noullet, S, Clavel, L, Rebours, V, Levy, P, Sauvanet, A, Ruszniewski, P, Belghiti, J: Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*, 148: 15-23, 2010.
78. Del Chiaro, M, Rangelova, E, Ansoorge, C, Blomberg, J, Segersvard, R: Impact of body mass index for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 4: 37-42, 2013.
79. Wellner, UF, Kayser, G, Lapshyn, H, Sick, O, Makowiec, F, Hoppner, J, Hopt, UT, Keck, T: A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB (Oxford)*, 12: 696-702, 2010.
80. Liu, QY, Zhang, WZ, Xia, HT, Leng, JJ, Wan, T, Liang, B, Yang, T, Dong, JH: Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World journal of gastroenterology*, 20: 17491-17497, 2014.
81. Miller, BC, Christein, JD, Behrman, SW, Drebin, JA, Pratt, WB, Callery, MP, Vollmer, CM, Jr.: A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreatoduodenectomy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 18: 172-179; discussion 179-180, 2014.
82. Palani Velu, LK, McKay, CJ, Carter, CR, McMillan, DC, Jamieson, NB, Dickson, EJ: Serum amylase and C-reactive protein in risk stratification of pancreas-specific complications after pancreaticoduodenectomy. *The British journal of surgery*, 103: 553-563, 2016.
83. Welsch, T, Frommhold, K, Hinz, U, Weigand, MA, Kleeff, J, Friess, H, Buchler, MW, Schmidt, J: Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery*, 143: 20-28, 2008.
84. Shukla, PJ, Barreto, SG, Fingerhut, A, Bassi, C, Buchler, MW, Dervenis, C, Gouma, D, Izbicki, JR, Neoptolemos, J, Padbury, R, Sarr, MG, Traverso, W, Yeo, CJ, Wente, MN: Toward improving uniformity and standardization in the reporting of pancreatic anastomoses: a new classification system by the

- International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 147: 144-153, 2010.
85. Raty, S, Sand, J, Lantto, E, Nordback, I: Postoperative acute pancreatitis as a major determinant of postoperative delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 10: 1131-1139, 2006.
86. Keats, AS: The ASA classification of physical status--a recapitulation. *Anesthesiology*, 49: 233-236, 1978.
87. Dindo, D, Demartines, N, Clavien, PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*, 240: 205-213, 2004.
88. Wente, MN, Veit, JA, Bassi, C, Dervenis, C, Fingerhut, A, Gouma, DJ, Izbicki, JR, Neoptolemos, JP, Padbury, RT, Sarr, MG, Yeo, CJ, Buchler, MW: Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*, 142: 20-25, 2007.
89. Distler, M, Ruckert, F, Hunger, M, Kersting, S, Pilarsky, C, Saeger, HD, Grutzmann, R: Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surg*, 13: 12, 2013.
90. Braga, M, Capretti, G, Pecorelli, N, Balzano, G, Doglioni, C, Ariotti, R, Di Carlo, V: A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery*, 254: 702-707; discussion 707-708, 2011.
91. Hill, JS, Zhou, Z, Simons, JP, Ng, SC, McDade, TP, Whalen, GF, Tseng, JF: A simple risk score to predict in-hospital mortality after pancreatic resection for cancer. *Ann Surg Oncol*, 17: 1802-1807, 2010.
92. Parikh, P, Shiloach, M, Cohen, ME, Bilimoria, KY, Ko, CY, Hall, BL, Pitt, HA: Pancreatectomy risk calculator: an ACS-NSQIP resource. *HPB (Oxford)*, 12: 488-497, 2010.
93. Are, C, Afuh, C, Ravipati, L, Sasson, A, Ullrich, F, Smith, L: Preoperative nomogram to predict risk of perioperative mortality following pancreatic resections for malignancy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13: 2152-2162, 2009.
94. Matsumoto, I, Shinzeki, M, Asari, S, Goto, T, Shirakawa, S, Ajiki, T, Fukumoto, T, Suzuki, Y, Ku, Y: A prospective randomized comparison between pylorus- and subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. *J Surg Oncol*, 109: 690-696, 2014.
95. Forsmark, CE: Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 144: 1282-1291 e1283, 2013.
96. Radomski, M, Zenati, M, Novak, S, Tam, V, Steve, J, Bartlett, DL, Zureikat, AH, Zeh, HJ, 3rd, Hogg, ME: Factors associated with prolonged hospitalization in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*, 215: 636-642, 2018.
97. Strasberg, SM, Gao, F, Sanford, D, Linehan, DC, Hawkins, WG, Fields, R, Carpenter, DH, Brunt, EM, Phillips, C: Jaundice: an important, poorly recognized risk factor for diminished survival in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB (Oxford)*, 16: 150-156, 2014.
98. Tran, KT, Smeenk, HG, van Eijck, CH, Kazemier, G, Hop, WC, Greve, JW, Terpstra, OT, Zijlstra, JA, Klinkert, P, Jeekel, H: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective,

- randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Annals of surgery*, 240: 738-745, 2004.
99. Kawai, M, Tani, M, Hirono, S, Miyazawa, M, Shimizu, A, Uchiyama, K, Yamaue, H: Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Annals of surgery*, 253: 495-501, 2011.
  100. Fisher, WE, Hodges, SE, Wu, MF, Hilsenbeck, SG, Brunicaardi, FC: Assessment of the learning curve for pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*, 203: 684-690, 2012.
  101. He, T, Zhao, Y, Chen, Q, Wang, X, Lin, H, Han, W: Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg*, 30: 56-69, 2013.
  102. Fabre, JM, Arnaud, JP, Navarro, F, Bergamaschi, R, Cervi, C, Marrel, E, Domergue, J: Results of pancreaticogastrostomy after pancreatoduodenectomy in 160 consecutive patients. *The British journal of surgery*, 85: 751-754, 1998.
  103. Chen, YJ, Lai, EC, Lau, WY, Chen, XP: Enteric reconstruction of pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy: a review of the literature. *Int J Surg*, 12: 706-711, 2014.
  104. Denbo, JW, Orr, WS, Zarzaur, BL, Behrman, SW: Toward defining grade C pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: incidence, risk factors, management and outcome. *HPB (Oxford)*, 14: 589-593, 2012.
  105. Park, JS, Kim, JY, Kim, JK, Yoon, DS: Should Gastric Decompression be a Routine Procedure in Patients Who Undergo Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy? *World J Surg*, 40: 2766-2770, 2016.
  106. Hackert, T, Schneider, L, Buchler, MW: Current State of Vascular Resections in Pancreatic Cancer Surgery. *Gastroenterol Res Pract*, 2015: 120207, 2015.
  107. Jegatheeswaran, S, Baltatzis, M, Jamdar, S, Siriwardena, AK: Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatectomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. *HPB (Oxford)*, 19: 483-490, 2017.
  108. Bockhorn, M, Uzunoglu, FG, Adham, M, Imrie, C, Milicevic, M, Sandberg, AA, Asbun, HJ, Bassi, C, Buchler, M, Charnley, RM, Conlon, K, Cruz, LF, Dervenis, C, Fingerhutt, A, Friess, H, Gouma, DJ, Hartwig, W, Lillemoe, KD, Montorsi, M, Neoptolemos, JP, Shrikhande, SV, Takaori, K, Traverso, W, Vashist, YK, Vollmer, C, Yeo, CJ, Izbicki, JR, International Study Group of Pancreatic, S: Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 155: 977-988, 2014.
  109. Filip, B, Hutanu, I, Musina, AM, Radu, I, Gavrilescu, M, Scripcariu, DV, Scripcariu, V: Functional Results Following Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy with Pancreaticogastrostomy. *Chirurgia (Bucur)*, 113: 391-398, 2018.
  110. You, DD, Paik, KY, Park, IY, Yoo, YK: Randomized controlled study of the effect of octreotide on pancreatic exocrine secretion and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Asian J Surg*, 42: 458-463, 2019.
  111. McMillan, MT, Malleo, G, Bassi, C, Sprys, MH, Vollmer, CM, Jr.: Defining the practice of pancreatoduodenectomy around the world. *HPB (Oxford)*, 17: 1145-1154, 2015.
  112. Simpson, RE, Fennerty, ML, Colgate, CL, Kilbane, EM, Ceppa, EP, House, MG, Zyromski, NJ, Nakeeb, A, Schmidt, CM: Post-Pancreaticoduodenectomy

- Outcomes and Epidural Analgesia: A 5-year Single-Institution Experience. *Journal of the American College of Surgeons*, 228: 453-462, 2019.
113. Diener, MK, Fitzmaurice, C, Schwarzer, G, Seiler, CM, Antes, G, Knaebel, HP, Buchler, MW: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006053, 2011.
114. Horstmann, O, Markus, PM, Ghadimi, MB, Becker, H: Pylorus preservation has no impact on delayed gastric emptying after pancreatic head resection. *Pancreas*, 28: 69-74, 2004.
115. Glowka, TR, Webler, M, Matthaei, H, Schafer, N, Schmitz, V, Kalff, JC, Standop, J, Manekeller, S: Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy with alimentary reconstruction according to Roux-en-Y or Billroth-II. *BMC Surg*, 17: 24, 2017.
116. Harnoss, JC, Ulrich, AB, Harnoss, JM, Diener, MK, Buchler, MW, Welsch, T: Use and results of consensus definitions in pancreatic surgery: a systematic review. *Surgery*, 155: 47-57, 2014.
117. Hackert, T, Probst, P, Knebel, P, Doerr-Harim, C, Bruckner, T, Klaiber, U, Werner, J, Schneider, L, Michalski, CW, Strobel, O, Ulrich, A, Diener, MK, Buchler, MW: Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy: A Blinded Randomized Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Annals of surgery*, 267: 1021-1027, 2018.
118. Fujii, T, Kanda, M, Kodera, Y, Nagai, S, Sahin, TT, Kanzaki, A, Yamada, S, Sugimoto, H, Nomoto, S, Morita, S, Takeda, S, Nakao, A: Comparison of pancreatic head resection with segmental duodenectomy and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for benign and low-grade malignant neoplasms of the pancreatic head. *Pancreas*, 40: 1258-1263, 2011.
119. Kuhlbrei, CM, Samiei, N, Sick, O, Makowiec, F, Hopt, UT, Wittel, UA: Pancreatitis After Pancreatoduodenectomy Predicts Clinically Relevant Postoperative Pancreatic Fistula. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 21: 330-338, 2017.
120. Bannone, E, Andrianello, S, Marchegiani, G, Masini, G, Malleo, G, Bassi, C, Salvia, R: Postoperative Acute Pancreatitis Following Pancreaticoduodenectomy: A Determinant of Fistula Potentially Driven by the Intraoperative Fluid Management. *Annals of surgery*, 268: 815-822, 2018.
121. Malya, FU, Hasbahceci, M, Tasci, Y, Kadioglu, H, Guzel, M, Karatepe, O, Dolay, K: The Role of C-Reactive Protein in the Early Prediction of Serious Pancreatic Fistula Development after Pancreaticoduodenectomy. *Gastroenterol Res Pract*, 2018: 9157806, 2018.
122. Uemura, K, Murakami, Y, Hayashidani, Y, Sudo, T, Hashimoto, Y, Ohge, H, Sueda, T: Randomized clinical trial to assess the efficacy of ulinastatin for postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*, 98: 309-313, 2008.
123. Greenblatt, DY, Kelly, KJ, Rajamanickam, V, Wan, Y, Hanson, T, Rettammel, R, Winslow, ER, Cho, CS, Weber, SM: Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*, 18: 2126-2135, 2011.
124. Ronnekleiv-Kelly, SM, Greenblatt, DY, Lin, CP, Kelly, KJ, Cho, CS, Winslow, ER, Weber, SM: Impact of cardiac comorbidity on early outcomes after pancreatic resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 18: 512-522, 2014.

125. Chandrabalan, VV, McMillan, DC, Carter, R, Kinsella, J, McKay, CJ, Carter, CR, Dickson, EJ: Pre-operative cardiopulmonary exercise testing predicts adverse post-operative events and non-progression to adjuvant therapy after major pancreatic surgery. *HPB (Oxford)*, 15: 899-907, 2013.
126. Ausania, F, Snowden, CP, Prentis, JM, Holmes, LR, Jaques, BC, White, SA, French, JJ, Manas, DM, Charnley, RM: Effects of low cardiopulmonary reserve on pancreatic leak following pancreaticoduodenectomy. *The British journal of surgery*, 99: 1290-1294, 2012.
127. Cuthbertson, CM, Christophi, C: Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*, 93: 518-530, 2006.
128. McMillan, MT, Christein, JD, Callery, MP, Behrman, SW, Drebin, JA, Kent, TS, Miller, BC, Lewis, RS, Jr., Vollmer, CM, Jr.: Prophylactic octreotide for pancreatoduodenectomy: more harm than good? *HPB (Oxford)*, 16: 954-962, 2014.
129. Allen, PJ, Gonen, M, Brennan, MF, Bucknor, AA, Robinson, LM, Pappas, MM, Carlucci, KE, D'Angelica, MI, DeMatteo, RP, Kingham, TP, Fong, Y, Jarnagin, WR: Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*, 370: 2014-2022, 2014.
130. Connor, S, Alexakis, N, Garden, OJ, Leandros, E, Bramis, J, Wigmore, SJ: Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *The British journal of surgery*, 92: 1059-1067, 2005.
131. Volk, A, Nitschke, P, Johnscher, F, Rahbari, N, Welsch, T, Reissfelder, C, Weitz, J, Distler, M, Mees, ST: Perioperative application of somatostatin analogs for pancreatic surgery-current status in Germany. *Langenbecks Arch Surg*, 401: 1037-1044, 2016.
132. Barthelmes, D, Parviainen, I, Vainio, P, Vanninen, R, Takala, J, Ikonen, A, Tueller, D, Jakob, SM: Assessment of splanchnic blood flow using magnetic resonance imaging. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 21: 693-700, 2009.
133. Kostylev, MV, Kopchak, VM, Popovich, OB, Egorova, ON: [The splanchnic blood flow indices in the patients, suffering external pancreatic fistula, and their dynamics under the influence of sandostatin and somatulin according to the ultrasonographic duplex scanning data]. *Klin Khir*: 30-35, 2006.
134. Demirag, A, Pastor, CM, Morel, P, Jean-Christophe, C, Sielenkamper, AW, Guvener, N, Mai, G, Berney, T, Frossard, JL, Buhler, LH: Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 12: 915-920, 2006.
135. Sadowski, SM, Andres, A, Morel, P, Schiffer, E, Frossard, JL, Platon, A, Poletti, PA, Buhler, L: Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 21: 12448-12456, 2015.
136. Meyer, CP, Rios-Diaz, AJ, Dalela, D, Ravi, P, Sood, A, Hanske, J, Chun, FKH, Kibel, AS, Lipsitz, SR, Sun, M, Trinh, QD: The association of hypoalbuminemia with early perioperative outcomes - A comprehensive assessment across 16 major procedures. *Am J Surg*, 214: 871-883, 2017.
137. Hong, W, Lin, S, Zippi, M, Geng, W, Stock, S, Basharat, Z, Cheng, B, Pan, J, Zhou, M: Serum Albumin Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017: 5297143, 2017.
138. Chen, BP, Chen, M, Bennett, S, Lemon, K, Bertens, KA, Balaa, FK, Martel, G: Systematic Review and Meta-analysis of Restrictive Perioperative Fluid

- Management in Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*, 42: 2938-2950, 2018.
139. Thomson, A: Intravenous fluid therapy in acute pancreatitis: a critical review of the randomized trials. *ANZ J Surg*, 2017.
140. Chen, CB, McCall, NS, Pucci, MJ, Leiby, B, Dabbish, N, Winter, JM, Yeo, CJ, Lavu, H: The Combination of Pancreas Texture and Postoperative Serum Amylase in Predicting Pancreatic Fistula Risk. *Am Surg*, 84: 889-896, 2018.
141. Working Group, IAPAPAAPG: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 13: e1-15, 2013.
142. Ansorge, C, Nordin, JZ, Lundell, L, Strommer, L, Rangelova, E, Blomberg, J, Del Chiaro, M, Segersvard, R: Diagnostic value of abdominal drainage in individual risk assessment of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*, 101: 100-108, 2014.

## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Alina Christina Reeg  
Geburtsdatum: 09.07.1994  
Geburtsort: Heppenheim  
Familienstand: ledig  
Vater: Wolfgang Reeg  
Mutter: Pia Reeg

### SCHULISCHER WERDEGANG

2000 - 2004 Grundschule im Schuldorf Bergstraße, Seeheim-Jugenheim  
2004 - 2013 Gymnasium im Schuldorf Bergstraße, Seeheim-Jugenheim  
21.06.2013 Abitur (1,0)

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2013/14 Beginn des Studiums (Humanmedizin) an der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim  
August 2015 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1), Note 2,0  
April 2019 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2), Note 2,0  
WS 2016/17 Beginn des Studiums (Master of Science in Health Economics) am Mannheimer Institute of Public Health

## 8 DANKSAGUNG

Mein Dank für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die hervorragenden Möglichkeiten dieses zu bearbeiten geht zunächst an Herrn Prof. Dr. med. Felix Rückert. Hier bin ich insbesondere dankbar, dass dieser bei Fragen jederzeit zur Verfügung stand und sich immer Zeit genommen hat. Gleiches gilt ebenso für meinen Betreuer, Herrn Dr. med. Emrullah Birgin, der mir durch seine kompetente fachliche Betreuung viele nützliche Hinweise und Tipps während der Bearbeitung des Themas gegeben hat.

Für die Unterstützung der statistischen Auswertung danke ich Frau Sylvia Büttner (Abteilung für Medizinische Statistik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg).

Weiterhin möchte ich mich bei allen Freunden/innen und Kommilitonen/innen bedanken, die durch viele inspirierende und motivierende Gespräche immer wieder für neue Anregungen gesorgt haben. Nicht zuletzt auch ein großer Dank für die Gespräche, in denen es um völlig andere Themen ging und die so auch Möglichkeiten schufen, den Kopf freizubekommen, um mit neuem Elan die Arbeit weiterzuführen.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken, deren Unterstützung sowohl im Studium als auch privat, nicht nur diese Arbeit in entscheidender Weise beeinflusst hat, sondern auch mein ganzes Leben bis hierher.