

**Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann)
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar**

**Simultane Gefäßresektion bei Pankreaskopfresektion wegen duktalem
Pankreaskarzinom – Analyse zur Sicherheit und Effektivität an einem
universitären chirurgischen Zentrum**

**Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes**

2022

**vorgelegt von: Jurgita Schmitt geb. Mikneviciute
geboren am 06.03.1982 in Moletai, Litauen**

Tag der Promotion: 24.03.2022

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcin Jan Krawczyk

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer Maria Bohle

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	2
2	Summary	4
3	Einleitung.....	6
	3.1 Pankreaskarzinom: Historischer Hintergrund, Inzidenz, Diagnostik, Therapie unter kurativer Zielsetzung, Prognose	6
	3.2 Fragestellung	13
4	Patienten und Methoden	14
	4.1 Patientenkollektiv	14
	4.2 Präoperatives Management	15
	4.3 OP-Technik.....	16
	4.4 Perioperatives Management	18
	4.5 Statistik	22
5	Ergebnisse	23
	5.1 Demographische Daten der Patientengruppen	23
	5.2 Stationärer Verlauf.....	25
	5.3 Perioperative Daten	26
	5.4 Postoperativer Verlauf in Bezug auf Morbidität und Mortalität	26
	5.5 Histopathologischer Befund und Übereinstimmung mit präoperativer Diagnostik	31
	5.6 Patientenüberleben	33
6	Diskussion	36
7	Literaturverzeichnis.....	46
8	Tabellenverzeichnis.....	56
9	Abbildungsverzeichnis	57
10	Abkürzungsverzeichnis	58
11	Danksagung.....	60
12	Lebenslauf	61
13	Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 2 - Eidesstattliche Versicherung	63

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Eine maligne Entartung der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) verkürzt unbehandelt deutlich die Lebensdauer und -qualität. Einzig mittels Tumorresektion besteht die Möglichkeit einer Heilung dieser Tumorentität. Die Durchführung einer Resektion des Pankreaskopfes ist heutzutage ein Routineeingriff, dennoch stellt eine Tumorinfiltration der benachbarten Organe und/oder Gefäße den Operateur noch immer vor eine Herausforderung hinsichtlich Indikationsstellung und technischer Umsetzung. Ob eine erweiterte Resektion mit simultaner Gefäßresektion zu erhöhter postoperativer Morbidität und/oder Mortalität führt, ist Gegenstand dieser Arbeit.

Patienten und Methoden: Zwischen August 2001 und Januar 2017 erfolgten in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes insgesamt 1.220 Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse. Aus dem gesamten Kollektiv wurden 142 Patienten mit einem duktalem Pankreaskopfkarzinom ausgewählt. Davon hatten 71 Patienten (Gruppe 1) eine Pankreaskopfresektion mit Mitresektion der Vena portae/Vena mesenterica superior bei Verdacht auf Tumorinfiltration der venösen Gefäße, weitere 71 Patienten (Gruppe 2) hatten eine Standard-Pankreaskopfresektion ohne simultane Venenresektion erhalten. Die Patienten der beiden Gruppen wurden zwecks statistischer Auswertung derart gematcht, dass diese identisch in Bezug auf Geschlecht, ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification) und Alter (± 5 Jahre) waren. Es erfolgte ein Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der peri- und postoperativen Ergebnisse wie intra- und postoperativer Blutverlust, Gabe von Bluttransfusionen, postoperative Komplikationen, Mortalität und Überleben.

Ergebnisse: Postoperative Komplikationen traten in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit bei den operierten Patienten (jeweils 40 Patienten, 56,34 %) auf. Bezüglich postoperativer Komplikationen oder Mortalität zeigte sich zwischen beiden Gruppen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Inzidenz einer postoperativen Pankreasfistel war in Gruppe 1 mit 9,86 % deutlich niedriger als in Gruppe 2 mit 18,31 %, jedoch ohne Signifikanzniveau ($p=0,15$). Trotz höherem operativem Aufwand während der Pankreaskopfresektion mit Venenresektion war die Operationsdauer (249 ± 81 versus 252 ± 76 Minuten; $p=0,26$) sowie der intraoperative Blutverlust (646 ± 620 versus 490 ± 393 ml; $p=0,08$) in beiden Gruppen vergleichbar. Dennoch zeigte der Vergleich beider Gruppen, dass bei Pankreaskopfresektionen mit simultaner Venenresektion signifikant häufiger Bluttransfusionen erforderlich waren, sowohl intraoperativ (23,94 versus 8,45 %; $p=0,01$) wie auch postoperativ (39,44 versus 23,94 %; $p=0,047$). Die Mortalitätsrate in der Gruppe mit Venenresektion (Gruppe 1) betrug 5,63 % und in der Gruppe mit Standardoperation (Gruppe 2) 9,86 %, $p=0,35$.

Das mediane Überleben in Gruppe 1 war mit 17,85 Monaten deutlich kürzer als bei Patienten der Gruppe 2 mit 23,56 Monaten. Dieser Unterschied war mit $p=0,087$ jedoch nicht statistisch signifikant.

Schlussfolgerung: Die Entscheidung über das Resektionsausmaß ist bei jeder Operation individuell zu treffen und hängt stark vom Zustand und von möglichen Vor- bzw. Begleiterkrankungen des Patienten sowie von der Erfahrung des Operateurs ab. Aufgrund vergleichbarer Ergebnisse in beiden Gruppen ist eine erweiterte Pankreaskopfresektion mit simultaner Resektion von Vena portae/Vena mesenterica superior bei Verdacht auf Tumordinfiltration gerechtfertigt. Es handelt sich dabei nicht um eine Kontraindikation, so dass in diesen Fällen der angestrebte Eingriff durchgeführt werden sollte, sofern eine R0-Situation realisiert werden kann.

2 Summary

Pancreatoduodenectomy with Simultaneous Venous Resection for Advanced Ductal Pancreatic Head Cancer: Analysis for Safety and Effectivity at a Surgical University Medical Center

Introduction: An untreated malignant disease of the pancreas significantly shortens lifetime and quality of life. Only resection of the cancer provides an adequate treatment option and may cure the underlying tumor disease. Surgical resection of the pancreatic head is a routine procedure today, but tumorous infiltration of neighboring organs and/or vessels is still a challenge for the surgeon. The purpose of this study was to analyze the impact of simultaneous venous vessel resection on postoperative morbidity and mortality in case of pancreatic head resection.

Patients and methods: Between August 2001 and January 2017 a total of 1.220 patients underwent pancreatic surgery at the Department of General, Visceral, Vascular and Pediatric Surgery of Saarland University Hospital. Of these, 142 patients with pancreatic ductal carcinoma were analyzed; 71 patients (group 1) who had received a pancreatic head resection with simultaneous resection of Vena portae/Vena mesenterica superior being suspicious for venous vessel tumor infiltration, and another 71 patients (group 2) who had received a standard pancreatic head resection without simultaneous vessel resection. For statistical analysis, patients in both groups were matched in a way to be identical in terms of sex, ASA classification (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification), and age (± 5 years). The two groups were compared in regard to peri- and postoperative outcomes, such as intra- and postoperative blood loss, need for blood transfusion, postoperative complications, mortality, and patient survival.

Results: The overall postoperative complication rate was comparable between both groups (40 patients each, 56.34 %). Additionally, there was no statistically significant difference between both groups in terms of postoperative complications or mortality. The incidence of postoperative pancreatic fistula was markedly lower in group 1, reaching 9.86 % compared to 18.31 % in group 2, but without reaching statistical significant level ($p=0.15$). Despite higher intraoperative effort during pancreatic head resection including simultaneous vein resection, the operative time (249 ± 81 versus 252 ± 76 minutes; $p=0.26$) and intraoperative blood loss (646 ± 620 versus 490 ± 393 ml; $p=0.08$) were comparable between both groups, whereas blood transfusions, both intraoperatively (23.94 versus 8.45 %; $p=0.01$) and postoperatively (39.44 versus 23.94 %; $p=0.047$), were significantly more often in group 1. The mortality rate

in group 1 was 5.63 % compared to 9.86 % in group 2 with standard surgery ($p=0.35$). The median survival in group 1 was shorter, reaching 17.85 months, compared to 23.56 months in group 2. However, this difference was not statistically significantly different between both groups ($p=0.087$).

Conclusion: The decision about the extent of resection is almost individual for each operation and it strongly depends on the patients condition and on possible pre- or coexisting disorders as well as on the surgeon's experience. Based on comparable results in both groups, extended pancreatic head resection with simultaneous resection of the Vena portae/Vena mesenterica superior is justified if venous vessel tumorous infiltration is suspected. This is not a contraindication for resection, so that the targeted procedure should be performed if an R0 situation can be realized.

3 Einleitung

3.1 Pankreaskarzinom: Historischer Hintergrund, Inzidenz, Diagnostik, Therapie unter kurativer Zielsetzung, Prognose

Historischer Hintergrund: Das Pankreas als Organ wurde bereits viele Jahre v. Chr. von damaligen Wissenschaftlern wie Erasistratus (250 v. Chr.), Rufus von Ephesus (ca. 200 v. Chr.) und Herophilus der Chalzedonier entdeckt, bewundert und es wurde versucht, dem Organ eine Bestimmung zu zuordnen (1). Johann Georg Wirsung (1589 - 1643) beobachtete ein menschliches Pankreas und entdeckte im Jahr 1642 einen Gang im Organ. Dieser wurde nach seinem Tod Ductus pancreaticus Wirsungi genannt (2). 1869 konnten zum ersten Mal durch einen weiteren deutschen Wissenschaftler, Paul Langerhans (1847 - 1888), auffällige Zellansammlungen, die sogenannten „Langerhans'sche Inseln“, im Bereich des Organs entdeckt werden. Im Verlauf der Zeit entstand der feste Begriff „Langerhans-Zellen“ (3).

Die ersten Operationen am Pankreas erfolgten an Tieren und waren sehr lehrreich für damalige Chirurgen. Der italienische Chirurg Alessandro Codivilla hat im Jahr 1898 eine zum ersten Mal beschriebene Pankreatikoduodenektomie ohne Anastomosierung des Pankreasstumpfes bei Pankreaskarzinom durchgeführt. Im Jahr 1912 hat der deutsche Chirurg Walter Kausch als erster eine partielle Pankreatikoduodenektomie mit Herstellung der Kontinuität des Pankreas durch eine Pankreatikoduodenostomie durchgeführt (4). Letztendlich konnte erst über Jahre hinweg die Bauchspeicheldrüse zu den endokrinen Organen zugeteilt und ihre wahre Funktion entdeckt werden. Im Jahr 1966 wurde an der Universitätsklinik von Minnesota erstmalig eine erfolgreiche Pankreastransplantation durchgeführt (5). In Deutschland wurde am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München die erste Pankreastransplantation durch den Chirurgen Walter Land durchgeführt (6). Mittlerweile werden heutzutage routinemäßige Pankreastransplantationen mit vollständiger Erhaltung der Organfunktion durchgeführt.

Inzidenz: Das Pankreaskarzinom tritt in Deutschland mit einer Häufigkeit von ca. 16.000 bis 18.000 Einwohnern pro Jahr auf (7). Im Jahr 2014 waren etwa 17.100 Menschen in Deutschland an einem Pankreaskarzinom erkrankt (7, Tabelle 1). Die Zahl der Erkrankten nimmt jedes Jahr zu, besonders in den industriell entwickelten Regionen. Im Jahr 2016 hatten bereits etwa 18.400 Menschen in Deutschland eine Diagnose des Pankreaskarzinoms (8). Männer wie Frauen sind grundsätzlich gleichermaßen betroffen, so dass kein statistisch signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied besteht, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Es gibt jedoch Daten, die zeigen, dass Männer etwas häufiger erkranken als Frauen (9:100.000 Männer bzw. 6,4:100.000 Frauen) (9). Meist erkranken ältere Menschen

im Alter von ca. 70 Jahren (10). Es gibt aber auch einzelne Fälle, bei denen bereits in deutlich jüngerem Alter von 35 bis 40 Jahren die Diagnose eines Pankreastumors gestellt wird.

Tabelle 1: *Inzidenz des Pankreaskarzinoms (ICD-10, C25). Epidemiologische Daten für Deutschland 2013 - 2014 (7)*

Inzidenz	2013		2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	8.750	8.690	8.550	8.580
rohe Erkrankungsrate ¹	22,2	21,2	21,6	20,8
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	14,5	10,7	13,9	10,4
mittleres Erkrankungsalter ³	72	75	72	75
Mortalität				
	2013		2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	8.273	8.328	8.231	8.384
rohe Sterberate ¹	21,0	20,2	20,7	20,3
standardisierte Sterberate ^{1,2}	13,4	9,7	13,0	9,5
mittleres Sterbealter ³	73	77	73	77
<small>¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median</small>				
Prävalenz und Überlebensraten				
			5 Jahre	
			Männer	Frauen
Prävalenz			8.900	8.800
absolute Überlebensrate (2013 - 2014) ⁴			8 (7 - 10)	9 (7 - 12)
relative Überlebensrate (2013 - 2014) ⁴			9 (8 - 12)	10 (7 - 14)
<small>⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)</small>				

Laut Krebsregister des Saarlandes zeigte sich seit 1990 eine stetig steigende Inzidenz der malignen Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, welche in den letzten 10 Jahren (2006 - 2015) bei etwa 200 neu diagnostizierten Fälle pro Jahr stagnierte (11). Im Jahr 2016 wurden 238 neue Erkrankungsfälle an das Krebsregister des Saarlandes gemeldet (11).

Aufgrund geringer und unspezifischer klinischer Symptome wird die Diagnose eines Pankreaskarzinoms oft erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium gestellt. Im Jahr 2014 sind 16.615 Menschen in Deutschland an einem Pankreaskarzinom gestorben. Damit war das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Todesursache bei krebsbedingten Todesfällen (8,2 % bei Frauen und 6,8 % bei Männer) (7). Die ersten Symptome der Erkrankung sind unspezifisch und werden oft ignoriert. Müdigkeit oder Appetitlosigkeit kann durch verschiedene zu dem Zeitpunkt auftretende Lebenssituationen begründet werden. Ein Gewichtsverlust, abdominale Schmerzen oder Verdauungsprobleme wie Durchfall oder Verstopfung führen eher zur Vorstellung eines Patienten beim Hausarzt oder in der Klinik zur Abklärung der Beschwerden. Ein schmerzloser Ikterus mit typischer gelblicher Verfärbung der Haut und der Skleren sowie

dunklem Urin und entfärbtem Stuhl ist eine der häufigsten Gründe, warum die Patienten eine ärztliche Beratung aufsuchen. Für ca. 20 % der Fälle eines schmerzlosen Ikterus ist ein Pankreas- oder Gallengangskarzinom verantwortlich (12). Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus kann auch Erstsymptom eines Pankreastumors sein (12).

Diagnostik: Im Rahmen der Diagnostik sollte laborchemisch ein pankreasspezifischer Tumormarker CA 19-9 bestimmt werden (13). Der Tumormarker kann aber auch bei anderen malignen oder benignen Pankreaserkrankungen erhöht sein. Je nach Studiendaten wird eine Sensitivität des Tumormarkers CA 19-9 zwischen 35,2 und 86 % geschätzt. Die Spezifität wird zwischen 80 und 92,8 % geschätzt (15). Ebenso kann der Tumormarker CEA aufgrund der Erkrankung eines anderen Organes erhöht sein. Die Sensitivität beträgt hier ca. 44,2 % und Spezifität ca. 84,8 % (15). Es gibt keinen Tumormarker, der eine hundertprozentige Sensitivität oder Spezifität aufweist, so dass die Bestimmung eines Tumormarkers nur eine orientierende Diagnostik darstellt (14). Ein schmerzloser Ikterus wird in ca. 20 % der Fälle durch ein Gallengangs- oder Pankreaskarzinom hervorgerufen, so dass hier bereits gezielt nach einer malignen Erkrankung gesucht wird (12, 13). Da es aber keine spezifische Untersuchung für die Detektion eines Pankreaskarzinoms gibt, werden zumeist mehrere diagnostische Verfahren benutzt. Demzufolge kommen Untersuchungen wie Sonographie des Abdomens, Endosonographie, CT und/oder MRT zur Anwendung (13).

Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungen werden je nach Literaturquelle sehr unterschiedlich angegeben. Eine Abdomensonographie ist eine günstige und nahezu ubiquitär verfügbare Untersuchungsmethode. Ein erfahrener Untersucher kann Raumforderungen im Pankreas mit 72 bis 98 % Sensitivität und mit 90 % Spezifität feststellen (16). Allerdings sind diese Zahlen sehr vom Erfahrungsgrad des Untersuchers und vom körperlichen Status des Patienten abhängig. Selbiges gilt für die Endosonographie. Die Sensitivität kann hierbei 95 % betragen und eine höhere Sensitivität als eine CT erreichen (17). Nach Daten der anderen Autoren kann die Endosonographie eine Sensitivität bei der Entdeckung eines Pankreastumors sogar bis zu 100 % und eine Spezifität von 93 % erreichen (15). Die Sensitivität einer konventionellen CT-Untersuchung wird hierbei mit 63 bis 73 % und einer MRT mit 63 % angegeben. Die Sensitivität einer Mehrschicht-CT beträgt ca. 91 % und Spezifität ca. 85 % (15). Ziel der Verfahren ist, im Rahmen des Tumorstaging zum einen den lokalen Befund am Pankreas zu beurteilen. Zusätzlich werden Informationen hinsichtlich einer möglichen Metastasierung benötigt, wobei hier vor allem Leber und Bauchhöhle von besonderem Interesse sind.

Mittels ERCP können die Gallenwege und der Pankreasgang dargestellt werden, zudem ist die Möglichkeit einer Biopsie oder Bürstenzytologie gegeben. Da jedoch intraduktal nur das Gangsystem beurteilt werden kann und nicht das umliegende Gewebe sowie

Ausdehnung eines das Gangsystem komprimierenden Tumors, wird die ERCP nicht als alleinige Untersuchung durchgeführt (13, Abbildung 1).

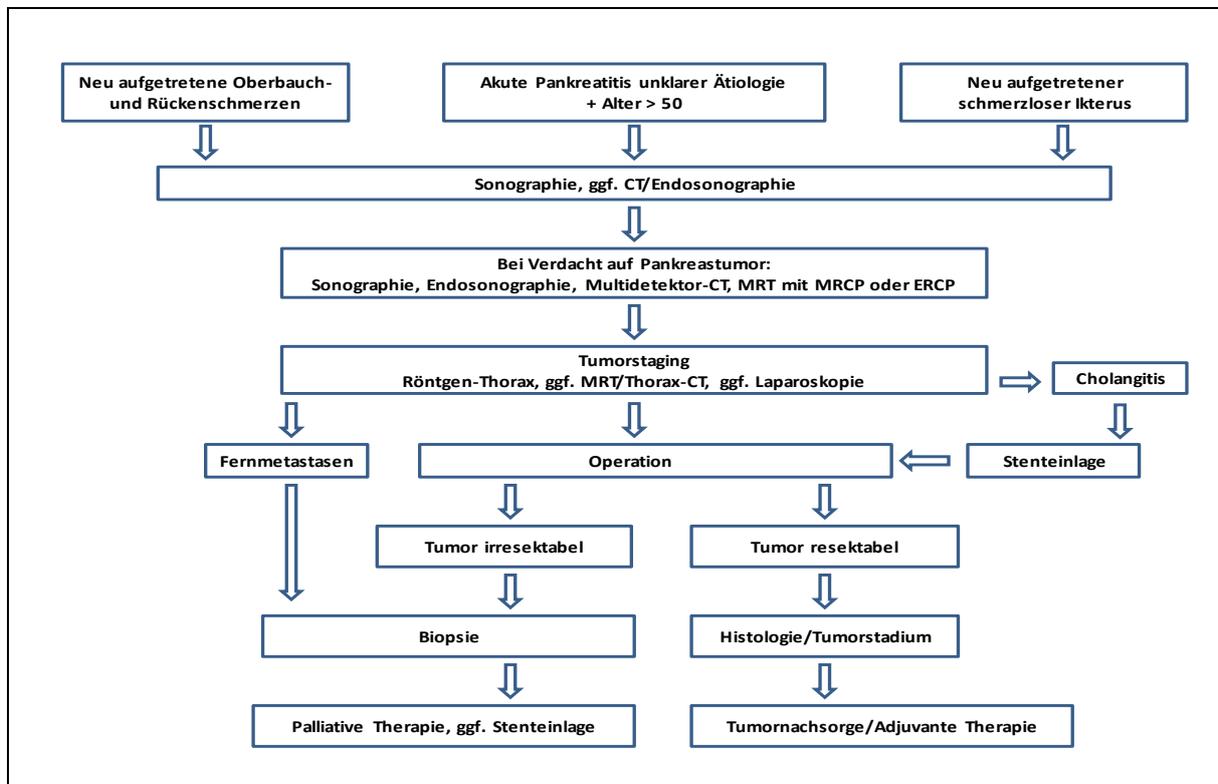


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Pankreaskarzinom (13)

Therapie unter kurativer Zielsetzung: Die Therapie bei Vorliegen eines duktales Pankreaskarzinoms besteht in der chirurgischen Entfernung des Befundes im Sinne einer R0-Resektion. R0 bedeutet, dass kein Resttumor verbleibt. Bei R1-Resektionen verbleibt definitionsgemäß am Schnittrand mikroskopisch nachweisbares Tumorgewebe, während bei R2-Resektionen makroskopisch Tumorgewebe am Schnittrand und damit im Körper des Patienten verbleibt, so dass ein zeitnahes Rezidiv der Erkrankung unvermeidbar ist (12).

Eine chirurgische Sanierung beinhaltet eine Resektion des Tumors mit betroffenem Pankreassegment, regionären Lymphknoten und (je nach Anatomie und Lokalisation des Tumors) unmittelbar angrenzenden Organen. Eine totale Pankreasresektion (totale Pankreatektomie), Pankreaslinksresektion oder eine Pankreaskopfresektion können dabei zur Anwendung kommen. Da Tumoren im Kopfbereich des Organs am häufigsten auftreten, ist die Pankreaskopfresektion die am häufigsten durchgeführte Operation (12). Hier gibt es zwei Varianten: Die klassische Technik mit Teilentfernung des Magens nach Kausch-Whipple und die pyloruserhaltende Technik nach Traverso-Longmire.

Der Eingriff beginnt nach Eröffnung der Bauchhöhle zunächst mit einer Exploration der intraabdominellen Organe und des Peritoneums zum Ausschluss von Fernmetastasen. Um eine R0-Resektion zu erreichen, müssen die Resektionsgrenzen im gesunden Gewebe erfolgen. Von Bedeutung ist der größtmögliche Sicherheitsabstand vom Tumorrand (13).

Daher erfolgt aufgrund der anatomischen Lage des Pankreas bei der Pankreaskopfresektion eine En-bloc-Resektion von Pankreaskopf, Duodenum und distalem Gallengang. In den meisten Fällen gelingt ein vollständiger Erhalt des Magens (pyloruserhaltende Technik), andernfalls wird der distale Magen bereits bei vermuteter Infiltration mit zum Präparat genommen (klassische Technik) (18, Abbildung 2). Zur kurativen Zielsetzung gehört auch eine regionale Lymphadenektomie. Eine erweiterte Lymphadenektomie hingegen ist mit einer verlängerten Dauer der Operation verbunden und verlängert nicht das Langzeitüberleben, so dass dieses Verfahren gemäß S3-Leitlinie nicht empfohlen wird (13).

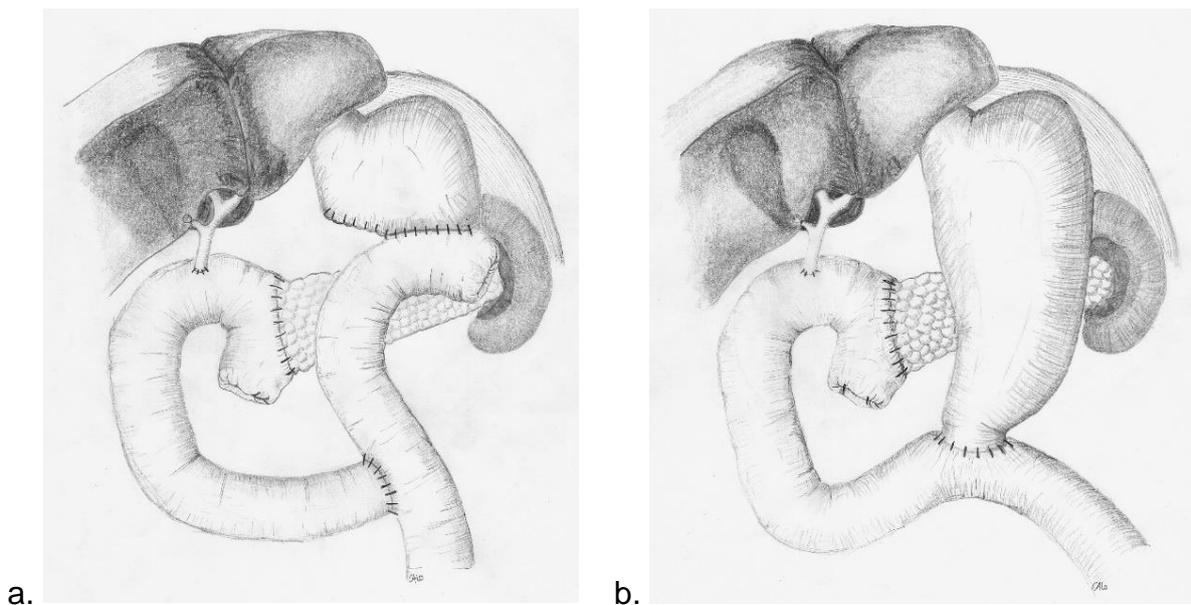


Abbildung 2: a. Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple und b. Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire (18)

Bei der Durchtrennung des Pankreaskopfes im Bereich der mesentericoportalen Achse erfolgt zumeist ein intraoperativer Schnellschnitt von der Pankreasschnittfläche, um das Pankreasgewebe ggf. noch weiter in Richtung Korpus bzw. Schwanzbereich nach zu reseziieren, bis hin zur totalen Pankreatektomie, wenn dadurch die Option einer R0-Resektion ermöglicht wird. Auch eine Infiltration benachbarter Organe wie zum Beispiel des Kolons stellt keine Kontraindikation für die Tumorsektion dar (19). Auch eine En-bloc-Multiorganresektion

kann zu einer R0-Resektion und der gleichen Überlebensdauer wie eine Standardoperation führen (13).

Ebenfalls kann bei vermuteter Infiltration von Gefäßen eine R0-Resektion mittels simultaner Gefäßresektion realisiert werden, zum Beispiel mittels (modifizierter) Appleby-Operation bei Infiltration des Truncus coeliacus beim Pankreaskorpuskarzinom (20). Simultane Gefäßresektionen, insbesondere jene der A. hepatica und/oder A. mesenterica superior bei der Pankreaskopfresektion, werden jedoch nur äußerst selten durchgeführt, offenkundig wegen hoher Morbidität, Mortalität und fehlendem Überlebensvorteil dieser derartig operierten Patienten (21). Wesentlich häufiger als arterielle Gefäße sind die Vena portae bzw. Vena mesenterica superior vom Tumor affiziert, so dass eine simultane Venenresektion erwogen werden muss, um eine R0-Resektion zu erzielen. Diesbezüglich wurden verschiedene operative Techniken berichtet. Nach onkologischer Resektion des Pankreastumors mit Teilresektion der Vena portae oder der Milzvene erfolgt eine Rekonstruktion der venösen Gefäße. Um einen suffizienten Abfluss des venösen Blutes zu gewährleisten, kann eine plastische Venennaht oder End-zu-End-Anastomose erfolgen. Bei Notwendigkeit zur Überbrückung einer längeren Strecke kann ein Gefäß-Interponat zum Beispiel mit ringverstärkter Gefäßprothese erfolgen.

Eine Studie aus Japan hat zwei Anastomosentechniken, End-zu-End-Anastomose und Anastomose durch Interposition der rechtsseitigen Vena iliaca externa, nach Pankreastumorresektion mit Resektion V. portae/V. mesenterica superior verglichen und keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen festgestellt (22). Eine weitere Studie hat zwei Patientengruppen mit End-zu-End-Anastomose und mit Interposition von „cold-stored cadaveric venous allografts“ (kalt gelagerte venöse Leichen-Allotransplantate) nach partieller V. portae/V. mesenterica superior Resektion verglichen. Die postoperativ ausgewerteten Ergebnisse beider Patientengruppen waren vergleichbar (23). Eine Studie aus England hat drei Rekonstruktionsmethoden, primärere Naht, End-zu-End-Anastomose und Interponat, nach Pankreaskopfresektion mit simultaner Resektion der mesentericoportalen Achse verglichen. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich postoperativer Morbidität zwischen den Patientengruppen (24). Diesbezüglich scheinen venöse Gefäßresektionen und verschiedene Rekonstruktionstechniken nicht mit erhöhter Morbidität und Mortalität postoperativ verbunden zu sein (22, 23, 24, 97, 99).

Da trotz stattgehabter R0-Resektion ein großer Anteil der Patienten im Verlauf ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen entwickeln (25), ist eine adjuvante Chemotherapie empfehlenswert (13). Große prospektive Studien (CONKO-001 (26), ESPAC-1 (27)) belegen eine Verlängerung des medianen Überlebens nach Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich mit alleiniger operativer Therapie (25, 28, 29).

Prognose: Aufgrund des symptomarmen Beginns, und da in den meisten Fällen bereits eine Ausbreitung des Tumors besteht, wird die Diagnose eines Pankreaskarzinoms oft in einem späten Stadium gestellt. Aufgrund der späten Diagnose ist die Überlebensprognose als schlecht zu bezeichnen. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird laut Angaben des Robert-Koch-Instituts für das Pankreaskarzinom (2000 - 2004) für Frauen mit 8 % und für Männer mit 6 % angegeben (30).

Laut Literatur wird die Tumorerkrankung bei ca. 15 % der Patienten in einem noch resezierbaren Stadium diagnostiziert und eine vollständige Entfernung des Tumors durchgeführt (31). Etwa 80 % der erkrankten Patienten zeigen bereits einen lokal fortgeschrittenen Tumorbefund oder Metastasen und können somit nunmehr palliativ behandelt werden (31). Patienten mit bereits lokal fortgeschrittenem Tumor und nicht resezierbarer Erkrankung haben ein mittleres Überleben von etwa 6 bis 10 Monate, während lediglich 3 bis 6 Monate für Patienten bei bereits metastasierter Erkrankung berichtet werden (35).

Die höchste Überlebensdauer erzielten R0-resezierte Patienten (über alle Tumorstadien) mit im Mittel ca. 25 Monaten (32, 33) im Vergleich zu nicht operierten Patienten, welche im Mittel nur 4 bis 11 Monate überlebten (31, 34, 35). Patienten, die eine alleinige palliative Chemotherapie erhielten, überlebten zwar länger als im Vergleich mit nicht behandelten Patienten (36, 37, 38, 39), jedoch bietet einzig die operative Entfernung des Pankreaskarzinoms die bestmögliche Chance, die Erkrankung auf lange Sicht hin zu bewältigen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Überleben nach Resektion des Pankreaskarzinoms (33)

Resektion des Pankreaskarzinoms, Schnittrandinfiltration und Überlebenszeiten, Ergebnisse aller bisher publizierten, großen (≥ 75 Patienten) prospektiven Follow-up-Studien				
	Patienten (n)	Schnittrand positiv (R1/R2)	Medianes Überleben Schnittrand	
			pos (R1/2) Monate	neg (R0) Monate
Yeo 1995 (e50)	201	58 (29 %)	10	18
Millikan 1999 (e52)	75	22 (29 %)	8	17
Sohn 2000 (e53)	616	184 (30 %)	12	19
Benassai 2000 (e54)	75	15 (20 %)	9	26
Neoptolemos 2001 (e55)	541	101 (19 %)	11	17
Raut 2006 (e56)	kA	60 (16,7 %)	22	28

3.2 Fragestellung

Die einzige kurative und damit ein Langzeitüberleben ermöglichende Therapie ist die R0-Resektion des Pankreastumors, angesichts fehlender alternativer Behandlungsoptionen. Folglich soll dieses Resultat im Rahmen der Operation immer angestrebt werden. Dies bedeutet bei lokal fortgeschrittenen Befunden unter Umständen eine Erweiterung des geplanten Eingriffs (21). Bei der Pankreaskopfresektion sind dies die Mitnahme der umliegenden Organen (z. B. Kolon) oder Gefäßen (z. B. Arteria hepatica, Arteria mesenterica superior, Vena portae, Vena mesenterica superior).

Vor allem letztere sind aufgrund der engen Lagebeziehung zum Pankreaskopf besonders häufig im Fokus der Überlegung hinsichtlich einer möglichen Resektabilität. Falls eine Infiltration der genannten Gefäße präoperativ mittels bildgebender Diagnostik nicht sicher ausgeschlossen oder bestätigt werden kann, wird - wie bereits erwähnt - angesichts fehlender Behandlungsoptionen eine chirurgische Exploration durchgeführt, um die Option einer R0-Resektion zu klären. Intraoperativ fällt dann nach Darstellung der entsprechenden Gefäße die Entscheidung zur kurativ intendierten R0-Resektion oder andererseits zur palliativ intendierten Anlage einer biliodigestiven Anastomose und/oder Gastroenterostomie, falls indiziert.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit folgenden Fragestellungen:

1. Ist die simultane Venenresektion (V. portae bzw. V. mesenterica superior) bei Pankreaskopfresektionen vorteilhaft für das Überleben der Patienten?
2. Bedeutet der operative Mehraufwand bei simultaner Venenresektion eine Zunahme der postoperativen Komplikationsrate?
3. Wie genau ist die Übereinstimmung zwischen präoperativ im Rahmen der Diagnostik vermuteter und tatsächlicher, histologischer Infiltration der resezierten Venen?

4 Patienten und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von August 2001 bis Januar 2017 wurden in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes insgesamt 1.220 Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse durchgeführt. Die meisten Operationen hiervon waren Pankreaskopfresektionen (n=791), gefolgt von Pankreaslinksresektionen (n=223) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Gesamtzahl der operativen Eingriffe am Pankreas im untersuchten Zeitraum

Eingriffe gesamt	1.220
Pankreaskopfresektion	791
Pankreaslinksresektion	223
Nekrosectomie bei Pankreatitis	67
Totale Pankreatektomie	45
Zystojejunostomie bei Pseudozysten	38
Zentrale Pankreasresektion	18
Weitere Eingriffe (z. B. Naht, Biopsie etc.)	38

Von den 791 durchgeführten Pankreaskopfresektionen sind 289 Eingriffe wegen eines histologisch gesicherten duktalem Adenokarzinoms des Pankreas erfolgt. Insgesamt 81 der 289 Patienten haben eine Pankreaskopfresektion mit simultaner Gefäßresektion (Truncus coeliacus, A. hepatica, A. mesenterica superior, V. portae, V. mesenterica superior) erhalten. Es wurden fünf Fälle von der Analyse ausgeschlossen: In einem Fall wurde eine Resektion des Truncus coeliacus durchgeführt, in weiteren vier Fällen eine Resektion von Vene und Arterie zusammen, so dass 76 Operationen mit alleiniger simultaner Venenresektion verblieben. Zu diesen 76 Patienten konnte in 71 Fällen ein korrespondierender Patient gefunden werden, der identisch in Bezug auf Diagnose, Geschlecht, ASA-Klassifikation und Alter war.

Die Operationen der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgten im Zeitraum von 02/2002 bis 12/2016.

Somit wurden zwei Patientengruppen miteinander verglichen:

Gruppe 1: Patienten mit Pankreaskopfresektion wegen duktalem Pankreaskarzinom mit simultaner Venenresektion (n=71)

Gruppe 2: Patienten mit Pankreaskopfresektion wegen duktalem Pankreaskarzinom ohne Venenresektion (n=71).

Die Datenerhebung erfolgte über das klinikinterne Patientendokumentationssystem SAP (SAP ERP 6.0 EHP5, Deutschland) sowie der abteilungsinternen Pankreas-Datenbank. Hierbei handelt es sich um epidemiologische Daten sowie um patientenspezifische Angaben während der Primärhospitalisation (Vorerkrankungen, operationsspezifische Daten, histopathologische Daten, postoperativer Verlauf, Komplikationen). Informationen bezüglich Patientenüberleben wurden separat aus verschiedenen Klinik- und/oder abteilungsinternen Nachsorge-Unterlagen, über Hausärzte sowie über die Patienten selbst gewonnen.

4.2 Präoperatives Management

Alle Patienten erhielten in der Klinik präoperativ eine klinische Untersuchung und eine Blutabnahme (inkl. Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9). Um Doppel-Untersuchungen zu vermeiden, erfolgte nur bei strittiger Diagnose präoperativ nochmals eine CT-Thorax/Abdomen- oder eine MRT-Abdomen-Bildgebung. Selbiges trifft für die Endosonographie zu.

Bei hinreichendem klinischem Verdacht, jedoch fehlendem Tumornachweis mittels präoperativer Diagnostik, wurde nach entsprechender Aufklärung der Patienten die Indikation zur explorativen Laparotomie gestellt.

Präoperativ erfolgte die Vorstellung jedes Patienten in der anästhesiologischen Prämedikationsambulanz. Je nach Allgemeinzustand und vorhandenen Nebenerkrankungen wurden die Patienten in die Risikogruppen nach ASA-Klassifikation eingeteilt (40, Tabelle 4).

Tabelle 4: ASA-Klassifikation 2010 (40)

ASA-Klassifikation	
ASA 1	Normaler, sonst gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA 5	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt
ASA 6	Hirntoter Patient, Organspender

Insgesamt 63 % der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (90 von insgesamt 142) hatten Risikogruppe 2 gemäß ASA-Klassifikation, die restlichen 52 Patienten wurden in Risikogruppe 3 nach ASA-Klassifikation eingestuft (37 %) (Tabelle 10).

4.3 OP-Technik

Zur Linderung der postoperativen Schmerzen wurde grundsätzlich in der Einleitung ein Peridural-Schmerzkatheter angelegt, sofern keine Kontraindikationen oder Ablehnung des Patienten bestanden. Entsprechend den Vorgaben eines standardisierten Safe-Surgery-Protokolls wurde die Operation begonnen und anschließend entweder eine mediane Laparotomie oder quere Oberbauch-Laparotomie (ggf. mit medianer Erweiterung zum Xiphoid) je nach Körperbau des Patienten durchgeführt.

Nach Exploration der intraabdominellen Organe mit Ausschluss einer Peritonealkarzinose bzw. Lebermetastasen erfolgte die Exploration des Pankreas. Dies erfolgte nach Eröffnung der Bursa omentalis und Durchführung eines Kocher-Manövers. Im Weiteren erfolgte die Darstellung der arteriellen und portalvenösen Gefäße.

Bei Bestätigung der Resektabilität im Sinne einer makroskopischen R0-Resektion erfolgte die vollständige Lymphadenektomie im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale, entlang der A. hepatica propria, der A. hepatica communis und entlang des Pankreasoberrandes in Richtung Truncus coeliacus. Dabei wurden die A. gastroduodenalis sowie die A. gastrica dextra durchtrennt. Anschließend wurde die Lymphadenektomie im Ligamentum hepatoduodenale komplettiert. Dies inkludierte ggf. eine simultane Cholezystektomie. Der Ductus choledochus wurde unterhalb der Hepatikusgabel (jedoch oberhalb der Mündung des Ductus cysticus) abgesetzt. Tumorfreiheit am Gallengangsschnittrand wurde intraoperativ mittels Schnellschnitt bestätigt, ggf. erfolgte eine Nachresektion am Gallengang.

Nach Absetzen der Vena gastroepiploica dextra wurde das Duodenum postpylorisch durchtrennt, um eine pyloruserhaltende Technik zu realisieren. In manchen Fällen - um eine vollständige Tumorsektion zu erreichen - insbesondere bei größeren oder pylorusnah befindlichen Tumoren, war eine partielle Pankreatikoduodenektomie mit Pylorus-Resektion, also eine klassische Kausch-Whipple-Operation, notwendig. Nach Durchtrennung des Duodenums post Treitz wurde dieses im Mesobereich skelettiert und anschließend unter der Mesowurzel nach rechts durchgereicht. Sodann wurde das Pankreas auf der mesenterico-portalen Achse durchtrennt und ein Schnellschnitt zur Sicherstellung eines tumorfreien Pankreasschnittrandes durchgeführt, ggf. erfolgte eine Nachresektion.

Die weitere Auslösung des Präparates aus dem Retroperitoneum bzw. von einstrahlenden arteriellen und venösen Ästen der A. mesenterica superior bzw. der Vena portae und V. mesenterica superior erfolgte schrittweise, wobei diese im Falle einer akzessorischen rechten Leberarterie sorgfältig geschont wurde. Dabei zeigte sich zumeist erst bei diesen Operationsschritten, ob eine venöse Tumordinfiltration besteht. Bei Verdacht auf Veneninfiltration erfolgte sodann eine Wedge-Resektion des betroffenen Venenabschnitts mit plastischer Venennaht oder eine Resektion eines längeren Venensegmentes mit anschließender, spannungsfreier End-zu-End-Anastomosierung beider Venenenden (Abbildung 3).

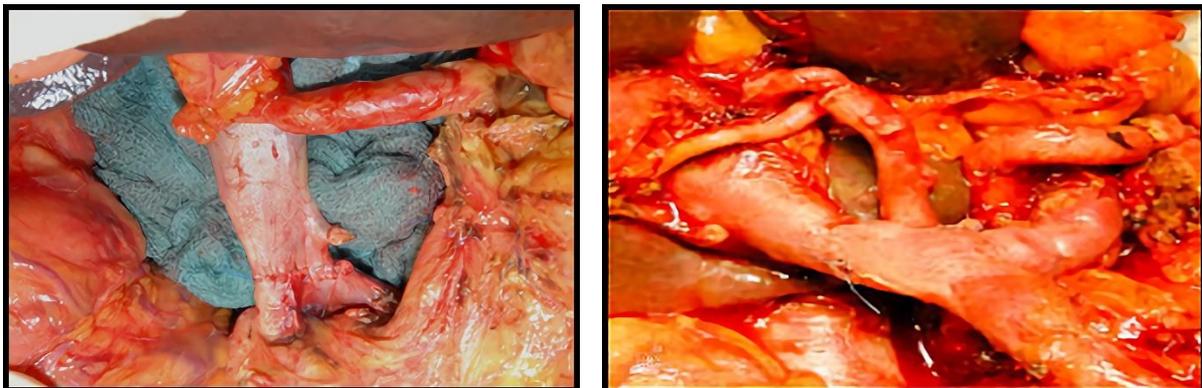


Abbildung 3: *End-zu-End-Pfortaderanastomose nach einer Segmentresektion der Vene (intraoperativer Befund)*

Nach Abgabe des Präparates wurde dieses im Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie am Universitätsklinikum des Saarlandes untersucht.

Die intestinale Rekonstruktion erfolgte nach histologischer Bestätigung der Tumorfreiheit der Resektionsränder am Gallengang und der Pankreasschnittfläche. Es erfolgte die Anlage einer biliodigestiven Anastomose, einer Pankreatojejunostomie oder Pankreatogastrostomie sowie einer Duodenojejunostomie (bei pyloruserhaltender Technik) bzw. einer Gastrojejunostomie mit Fußpunktanastomose (bei klassischer Technik).

In der Regel wurden an der Pankreasanastomose und an der biliodigestiven Anastomose je eine Easy-Flow-Drainage eingelegt. Nach Verschluss der Bauchdecke wurden die Patienten in den meisten Fällen noch im Operationssaal extubiert und auf die Intensivstation verlegt.

4.4 Perioperatives Management

Perioperativ erfolgte eine prophylaktische Antibiotikagabe mit Ceftriaxon (Cephalosporine) 2 g i. v. und Clont (Metronidazol) 500 mg i. v. Bei Penicillinallergie wurde Sobelin (Clindamycin) 600 mg i. v. verabreicht. Im Falle einer Operationsdauer über 4 Stunden erfolgte eine wiederholte Gabe von Clont (Metronidazol) 500 mg i. v. bzw. Sobelin (Clindamycin) 600 mg i. v. Im weiteren postoperativen Verlauf auf der Intensivstation erhielten die Patienten in der Regel keine weitere Antibiotikagabe. Nur bei intraoperativ detektierter Cholangitis, Pankreatitis oder eines infizierten Verhaltes wurde die antibiotische Therapie fortgesetzt und im Verlauf gemäß Antibiogramm der intraabdominell entnommenen Abstriche angepasst.

Bei Notwendigkeit einer Vollantikoagulation aufgrund kardialer Vorerkrankungen (z. B. Vorhofflimmern, Klappenersatz o. ä.) wurden diese Maßnahmen je nach Gerinnungsstatus und Blutungssituation sechs Stunden nach dem Eingriff begonnen. Zwecks Vermeidung einer Thrombose erfolgte bereits am ersten postoperativen Tag die Mobilisation, zunächst im Bett oder an der Bettkante. Mit Hilfe eines Gehwagens und mit Unterstützung der Physiotherapeuten wurden die Patienten sodann zunächst in einer stufenlosen Ebene und letztendlich im Treppenhaus der Klinik mobilisiert. Alle Patienten erhielten präoperativ Thromboseprophylaxestrümpfe, sofern keine Kontraindikation bestand. Nach Beendigung der intravenösen Gabe von Heparin erhielten die Patienten Clexane (niedermolekulares Heparin) oder Arixtra (Fondaparinux-Natrium) subcutan.

Nach dem Eingriff blieben die Patienten zunächst nüchtern, durften aber bei offener und nasal ausgeleiteter Magensonde schluckweise Wasser oder Tee für weitere vier Tage trinken. Am fünften postoperativen Tag erfolgte eine röntgenologische Magen-Darm-Trakt-Darstellung mit oraler Gabe eines Kontrastmittels. Bei unauffälligem Befund erfolgte die Entfernung der Magensonde und der Kostaufbau, beginnend mit flüssiger Kost bis hin zu Vollkost.

Alle Patienten erhielten eine Magenschutzprophylaxe mit Pantoprazol (Protonenpumpen-Inhibitoren) oder Ranitidin (H₂-Rezeptor-Antagonisten), anfänglich intravenös und nach Beginn des Kostaufbaus oral. Eine postoperative Ernährungsberatung und eine Enzymsubstitution mit Kreon-Kapseln (Lipase, Amylase und Protease) wurden eingeleitet. Ebenfalls erfolgte während des stationären Aufenthalts nahezu täglich eine Blutzuckerkontrolle und bei Bedarf eine medikamentöse Einstellung bei manifestem Diabetes mellitus.

Postoperative Komplikationen wurden während der gesamten primären Hospitalisationsphase erfasst und entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation bewertet

sowie in Minor-Komplikationen (Grad I - II) und Major-Komplikationen (Grad III - V) unterteilt (41, 42, Tabelle 5).

Tabelle 5: *Komplikationsklassifikation modifiziert nach Clavien-Dindo (41, 42)*

Grad	Untergrade	Definition
Grad I		Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II		Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
Grad III		Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
	III a	Ohne Vollnarkose
	III b	Mit Vollnarkose
Grad IV		Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
	IV a	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
	IV b	Dysfunktion multipler Organe
Grad V		Tod des Patienten

Selbiges galt für die Dokumentation von postoperativen Pankreasfisteln. Um eine Pankreasfistel zu detektieren, erfolgte am dritten und am fünften postoperativen Tag eine laborchemische Bestimmung von Lipase, Pankreas-Amylase und Bilirubin aus den intraabdominellen Easy-Flow-Drainagen. Bei serumgleichen Werten wurden die intraoperativ eingebrachten Drainagen am fünften postoperativen Tag entfernt. Im Falle von persistierender Sekretion über die Drainagen mit erhöhten Lipase- und Pankreas-Amylase-Werten (> 3-facherhöht im Vergleich mit Serumwert des Blutes) wurden die Drainagen unter der Annahme einer Pankreasfistel belassen. Deren Einteilung und Behandlung erfolgte nach den Empfehlungen der ISGPF (International Study Group of Pancreatic Fistula) in Typ A, Typ B oder Typ C (43, Tabelle 6).

Tabelle 6: Kriterien zur Einstufung des Grades einer Pankreasfistel nach ISGPF 2005 (43)

Kriterium	Typ A	Typ B	Typ C
Zustand des Patienten	gut	meistens gut	schlecht
Spezifische Behandlung	nein	nein/ja	ja
Sonographie/CT	negativ	negativ/positiv	positiv
Drainage in situ > 3 Wochen	nein	meistens nein	ja
Infektionszeichen (Leukozytose, Temperaturanstieg > 38°C, lokale Entzündungszeichen Drainagenstelle)	nein	ja	ja
Wiederaufnahme (innerhalb 30 Tage)	nein	nein/ja	nein/ja
Sepsis	nein	nein	ja
Reoperation	nein	nein	ja
Todesfolge nach Fistel	nein	nein	ja

Bei Vorliegen einer Pankreasfistel Typ A wurden die intraabdominellen Drainagen belassen und die Sekrete regelmäßig kontrolliert. Ebenso erfolgte eine tägliche Bilanzierung der Sekretmenge. Eine antibiotische Behandlung und Nahrungskarenz waren nicht angezeigt.

Bei Zeichen einer Infektion mit erhöhten Entzündungswerten sowie Verschlechterung des Allgemeinzustandes erfolgten die intravenöse antibiotische Behandlung mit Meropenem (Carbapeneme) und die Ernährung mit fettarmer Kost. Eine Therapie mit Sandostatin (Octreotid) war kein Standard und wurde nur in seltenen Fällen durchgeführt.

Bei Verdacht auf einen intraabdominellen Verhalt erfolgte eine abdominelle Sonographie bzw. eine CT-Abdomen-Diagnostik und ggf. die Punktion des Verhaltes mit Einlage einer Spüldrainage. Bei klinischen oder laborchemischen Zeichen einer Sepsis erfolgte die Relaparotomie zur Sanierung der Pankreasfistel. Hier reichte das Spektrum von Drainageneinlage, lokalen Debridement bis hin zur Rest-Pankreatektomie, je nach intraoperativem und klinischem Befund.

Histopathologisch wurde das Pankreaskarzinom gemäß der TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) in Stadien eingeteilt, was eine Einschätzung der Prognose ermöglicht (12, Tabelle 7).

Tabelle 7: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms nach UICC-Klassifikation (6. Auflage 2003) (12)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1 - 3	N1	M0
III	T4	N0 - 1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Ebenfalls wurde eine Differenzierung des Tumorgewebes (Grading) vorgenommen (12, Tabelle 8).

Tabelle 8: Grading des Tumorgewebes (12)

Einteilung	Definition
Gx	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar
G1	Gut differenziert
G2	Mäßiggradig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Auch die Beschreibung der Schnittränder des chirurgischen Präparates ist von großer prognostischer und therapeutischer Bedeutung. Dabei kam die R-Klassifikation zur Anwendung (12, Tabelle 9). Selbiges gilt für eine mögliche Tumordinfiltration der entnommenen Lymphknoten, Perineuralscheide, sowie für Lymph- und Blutgefäße.

Tabelle 9: R-Klassifikation (12)

Einteilung	Definition
Rx	Residualtumor nicht beurteilbar
R0	Kein Residualtumor an der Resektionsrändern
R1	Mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
R2	Makroskopisch nachweisbarer Residualtumor

4.5 Statistik

Das zu untersuchende Patientenkollektiv wurde retrospektiv durch Durchsicht der klinikinternen Pankreas-Datenbank identifiziert. Zur Auswertung wurden die Patienten nach Pankreaskopfresektion mit oder ohne simultane Venenresektion einbezogen. Dabei erfolgte eine Zusammenstellung von zwei Patientengruppen im Sinne einer matched-pair Analyse, wobei zu jedem Patienten der einen Gruppe mit Venenresektion (Gruppe 1) ein korrespondierender Patient in der anderen Gruppe ohne Venenresektion (Gruppe 2) zugeordnet wurde. Die jeweiligen Gruppenpaare (*beide nach Pankreaskopfresektion*) waren identisch in Bezug auf Diagnose (*duktales Pankreaskarzinom*), Geschlecht (*weiblich/männlich*), ASA-Klassifikation (1 - 6) und Alter (*exakt \pm 5 Jahre*).

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurden der Mittelwert und der Standardfehler des Mittelwertes berechnet. Diese Berechnungen erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Nach Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurden der student's t-test oder bei kardinalen, nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fischer miteinander verglichen. Sämtliche statistischen Auswertungen der erhobenen Daten erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 23 (SPSS Inc., Chicago, USA). Die Berechnung der Überlebenszeitanalysen wurde mittels Log Rank-Test durchgeführt, wobei die Darstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier erfolgte.

Statistisch signifikante Ergebnisse wurden durch den p-Wert dargestellt. Betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit ($p < 0,05$) wurde das Ergebnis als signifikant betrachtet.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten der Patientengruppen

Die Zusammenstellung der zu vergleichenden Patientengruppen erfolgte gemäß fünf Kriterien: Diagnose (duktales Pankreaskarzinom), Operation (Pankreaskopfresektion), Geschlecht (weiblich/männlich), ASA-Klassifikation (1 - 6) und Alter (exakt \pm 5 Jahre). Das Matching war effektiv, so dass jedem Patienten mit Venenresektion (Gruppe 1, n=71) ein korrespondierender Patient ohne Venenresektion (Gruppe 2, n=71) gegenüberstand (Tabelle 10).

Tabelle 10: Demographische Daten beider Patientengruppen

Kriterium	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
Duktales Pankreaskarzinom (n=)	71	71	1,00
Pankreaskopfresektion (n=)	71	71	1,00
• Pyloruserhaltend (n=, %)	55 (77,46 %)	60 (84,51 %)	
• Klassisch (n=, %)	16 (22,54 %)	11 (15,49 %)	
Geschlecht (n=, %)			1,00
• Weiblich	33 (46,48 %)	33 (46,48 %)	
• Männlich	38 (53,52 %)	38 (53,52 %)	
ASA-Klassifikation (n=, %)			1,00
• ASA 2	45 (63,38 %)	45 (63,38 %)	
• ASA 3	26 (36,62 %)	26 (36,62 %)	
Alter (in Jahren)	68,5 \pm 8	68 \pm 9	0,97

Aus den vorhandenen Informationsquellen wie während der Prämedikation erstellte Anästhesieprotokolle sowie Dokumentation der Anamnese während der stationären Aufnahme der Patienten konnten die relevanten Nebenerkrankungen der Patienten zusammengefasst werden. In beiden Gruppen zeigten sich keine statistische Signifikanz zwischen den typischen Krankheiten wie arterielle Hypertonie, Steatosis hepatis/Leberzirrhose oder Adipositas. An Diabetes mellitus waren jeweils in Gruppe 1 und Gruppe 2 fast die Hälfte der Patienten erkrankt. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,61$). Aufgrund einer Tumorkompression auf die externen Gallenwege entstandene präoperative Cholestase zeigte sich in beiden Gruppen mit gleicher Anzahl (n=15) der Patienten.

Bezüglich Herz- und Kreislauferkrankungen sowie Lungenerkrankungen war die Zahl der erkrankten Patienten in beiden Gruppen ähnlich und statistisch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Nur im Fall einer in der Vergangenheit durchgeführten Appendektomie und Prostatektomie zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,02$ bzw. $p=0,04$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vor- und Nebenerkrankungen der Patienten

Relevante Vor- und Nebenerkrankungen (n=)	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
Diabetes mellitus	31	28	0,61
Präoperative Cholestase	15	15	1,00
Chronische Pankreatitis	4	5	0,73
Steatosis hepatis/Leberzirrhose	8	4	0,23
Untergewicht BMI ≤ 18	1	2	0,56
Übergewicht BMI 25 - 29,9	21	23	0,72
Adipositas BMI ≥ 30	7	12	0,22
Arterielle Hypertonie	34	34	1,00
Tachyarrhythmia absoluta	4	8	0,23
Mitral-/Aorten- /Trikuspidalklappeninsuffizienz	5	8	0,39
NYHA I/II/III	2	7	0,09
KHK	7	10	0,44
Z. n. Herzinfarkt	5	2	0,25
Relevante Stenose der Halsgefäße	1	3	0,31
Z. n. Apoplex/Hirnfarkt	3	5	0,65
pAVK	2	3	0,65
Asthma bronchiale/COPD/Emphysem	8	9	0,80
Z. n. Lungenembolie	5	3	0,47
Z. n. TVT Bein/Arm	4	1	0,17
Z. n. Kolonteilresektion bei Kolitis oder Karzinom	5	2	0,25
Z. n. Stimmband-/Larynxkarzinom	1	1	1,00
Z. n. Magenoperation bei GIST/Upside down stomach/Ulcus	2	2	1,00
Z. n. Cholezystektomie	10	5	0,18

Z. n. Appendektomie	11	3	0,02
Z. n. Schilddrüsenoperation	3	2	0,65
Z. n. Hysterektomie	8	3	0,12
Z. n. Mammakarzinom	1	2	0,56
Z. n. Ovarialkarzinom	1	0	0,32
Z. n. Prostataoperation bei maligner oder benigner Erkrankung	4	0	0,04
Z. n. Gelenk- und Knochenoperation (z. B. Hüfte, Knie, Schulter)	7	7	1,00
Z. n. Malignes Melanom	2	0	0,16
Z. n. Leistenbruchoperation	1	2	0,56

5.2 Stationärer Verlauf

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt von Patienten mit simultaner Venenresektion war mit $18,6 \pm 16$ Tagen etwas länger als bei Patienten ohne Venenresektion ($17,2 \pm 14$ Tage). Dieser Unterschied war mit $p=0,50$ jedoch nicht statistisch signifikant. Ebenfalls ohne statistischen Unterschied waren die Dauer des postoperativen Intensivaufenthaltes ($2,1 \pm 4$ versus $1,3 \pm 6$ Tage) sowie die Inzidenz von mindestens einer Komplikation im Verlauf bis zur Entlassung des Patienten (56,34 % in beiden Gruppen).

Es verstarben insgesamt 4 Patienten aus Gruppe 1 (5,63 %) gegenüber 7 Patienten aus der Gruppe 2 (9,86 %) während des stationären Aufenthaltes, wobei dieser Unterschied mit $p=0,35$ nicht statistisch signifikant war (Tabelle 12).

Tabelle 12: Stationärer Verlauf

Kriterium	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
Dauer stationärer Aufenthalt gesamt (Tage)	$18,6 \pm 16$	$17,2 \pm 14$	0,50
Dauer Intensivstation (Tage)	$2,1 \pm 4$	$1,3 \pm 6$	0,11
Komplikation (n=, %):			
• ja	40 (56,34 %)	40 (56,34 %)	1,00
• nein	31 (43,66 %)	31 (43,66 %)	1,00
Mortalität (n=, %)	4 (5,63 %)	7 (9,86 %)	0,35

5.3 Perioperative Daten

Obwohl chirurgischerseits ein höherer Aufwand bei der Pankreaskopfresektionen mit simultaner Venenresektion betrieben wurde, war die Operationsdauer mit knapp vier Stunden vergleichbar zu Eingriffen ohne Venenresektion (249 ± 81 versus 252 ± 76 Minuten; $p=0,26$). Selbiges galt für den intraoperativen Blutverlust. Es wurden jedoch statistisch signifikant häufiger Transfusionen während der Operation in Gruppe 1 durchgeführt ($23,94$ versus $8,45$ %; $p=0,01$). Auch war die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate mit $0,87 \pm 2,46$ Units statistisch signifikant höher als in Gruppe 2 mit $0,23 \pm 0,85$ Units ($p=0,01$). Offenkundig musste bei Pankreaskopfresektionen mit simultaner Venenresektion signifikant häufiger und mehr Blut transfundiert werden. Auch postoperativ erfolgte statistisch signifikant häufiger eine Transfusion in Gruppe 1 ($39,44$ versus $23,94$ %, $p=0,047$), während die Menge transfundierten Blutes vergleichbar war (Tabelle 13).

Tabelle 13: Perioperative Daten

Kriterium	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
Operationsdauer (Minuten)	249 ± 81	252 ± 76	0,26
Intraoperativer Blutverlust (ml)	646 ± 620	490 ± 393	0,08
Inzidenz intraoperativer Transfusion (n=, %)	17 (23,94 %)	6 (8,45 %)	0,01
Anzahl intraoperativ transfundierter Erythrozytenkonzentrate (Units)	$0,87 \pm 2,46$	$0,23 \pm 0,85$	0,01
Inzidenz postoperativer Transfusion (n=, %)	28 (39,44 %)	17 (23,94 %)	0,047
Anzahl postoperativ transfundierter Erythrozytenkonzentrate (Units)	$1,49 \pm 3,02$	$1,35 \pm 3,75$	0,09

5.4 Postoperativer Verlauf in Bezug auf Morbidität und Mortalität

Während des stationären Aufenthaltes auftretende Komplikationen wurden gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation bewertet und in Minor- und Major-Komplikationen eingeteilt. Postoperative Komplikationen traten gleichermaßen in beiden Gruppen bei jeweils 40 Patienten (56,34 %) auf.

Die Inzidenz von Minor-Komplikationen (35,21 versus 33,80 %) und von Major-Komplikationen (28,17 versus 23,94 %) waren zwar in der Gruppe 1 höher, diese Unterschiede

waren jedoch statistisch nicht signifikant. Selbiges gilt für die Rate an Reoperationen (15,49 versus 11,27 %) (Tabelle 14).

Tabelle 14: *Postoperative Morbidität*

Kriterium	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
Patienten mit mindestens einer Komplikation (n=, %)	40 (56,34 %)	40 (56,34 %)	1,00
Inzidenz von Minor-Komplikationen (n=, %)	25 (35,21 %)	24 (33,80 %)	0,86
Anzahl der Ereignisse bei Minor-Komplikationen (n=, %)	33 (46,48 %)	28 (39,44 %)	0,40
Inzidenz von Major-Komplikationen (n=, %)	20 (28,17 %)	17 (23,94 %)	0,57
Anzahl der Ereignisse bei Major-Komplikationen (n=, %)	25 (35,21 %)	27 (38,03 %)	0,73
Rate an Reoperationen (n=, %)	11 (15,49 %)	8 (11,27 %)	0,46

Hinsichtlich der beobachteten Minor-Komplikationen wurden mehr Ereignisse bei Patienten der Gruppe 1 (n=33) als bei Patienten der Gruppe 2 (n=28) beobachtet. Postoperativ traten am häufigsten eine Magenentleerungsproblematik, eine Wundheilungsstörung, ein Chylaskos und eine Pankreasfistel auf.

Eine verzögerte Magenentleerung wurde in allen Fällen konservativ behandelt und erforderte nach entsprechender medikamentöser Stimulation keine weitere Behandlung. Sämtliche Wundheilungsstörungen waren oberflächlicher Natur und verheilten allesamt sekundär.

Ein Chylaskos, vermutlich entstanden infolge der stattgehabten Lymphadenektomie, wurde grundsätzlich konservativ behandelt und die Patienten ggf. mit noch einliegenden intraabdominellen Drainagen bei persistierender Sekretion in die ambulante Weiterbehandlung inklusive regelmäßiger Kontrollen entlassen. Während der ambulanten Nachsorge konnten die Drainagen in allen Fällen problemlos entfernt werden.

Eine Pankreasfistel trat bei 5 Patienten in Gruppe 1 und ebenso bei 5 Patienten in Gruppe 2 auf. Diese konnten bei geringer Sekretion der Pankreassekrete dementsprechend konservativ behandelt werden und die intraoperativ eingelegten abdominellen Drainagen nach

Sistieren der Sekretion noch während des stationären Aufenthaltes oder während der ambulanten Nachsorge entfernt werden.

Ein mittels CT-Abdomen-Bildgebung diagnostizierter Verschluss der Arteria hepatica dextra und eine Thrombose der Vena portae bei insgesamt drei Patienten wurden bei fehlenden Symptomen konservativ behandelt. Zwei kleine intraabdominelle Verhalte wurden bei Anstieg der Entzündungswerten CT-gestützt diagnostiziert und ebenso bei fehlender Symptomatik konservativ ggf. mit intravenöser Antibiotikagabe behandelt.

Eine Pneumonie bei zwei Patienten in der Gruppe 2 wurde als Zufallsbefund in postoperativen Röntgen- oder CT-Kontrollen detektiert und medikamentös, ohne dass eine intensivmedizinische Therapie erforderlich war, behandelt.

Ein prärenales akutes Nierenversagen konnte ebenso unter medikamentösen Maßnahmen erfolgreich behandelt werden. Tabelle 15 gibt einen Überblick über die entsprechenden Ereignisse.

Tabelle 15: Postoperative Ereignisse, die als Minor-Komplikationen gewertet wurden

Minor-Komplikationen	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
Grad I	22 (30,99 %)	20 (28,17 %)	0,72
Verzögerte Magenentleerung (n=)	6	13	
Wundheilungsstörung (n=)	9	4	
Chylaskos (n=)	7	3	
Grad II	11 (15,49 %)	8 (11,27 %)	0,46
Pankreasfistel (n=)	5	5	
Thrombose V. portae (n=)	3	-	
Intraabdomineller Verhalt (n=)	2	-	
Pneumonie (n=)	-	2	
Thrombose A. hepatica dextra (n=)	1	-	
Akutes Nierenversagen (n=)	-	1	

Die Inzidenz von Major-Komplikationen war zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,57$). In der Summe wurden mehr Ereignisse bei Patienten der Gruppe 2 notiert (27 versus 25). Die Anzahl von Grad III-Komplikationen waren in beiden Gruppen mit 8,45 % gleich. In der Gruppe 1 wurden mehr Grad IV-Komplikationen (21,13

versus 15,49 %) gesehen. Die Anzahl von Grad V-Komplikationen (Versterben des Patienten) war hingegen höher in Gruppe 2 (14,08 vs. 5,63 %).

Eine Blutung aus dem Kolon aufgrund eines Ulcus und einem Divertikel konnte bei zwei Patienten (Gruppe 1) endoskopisch gestillt werden. Ebenso konnte eine Blutung aus der gastralen Pankreasanastomose (Gruppe 2) mittels endoskopischer Maßnahmen gestillt werden. Drei Patienten (Gruppe 2) hatten eine CT-gestützte Einlage einer Drainage zur Spülung der vorhandenen Pankreasfistel eingebracht bekommen. Die Spüldrainage konnte im weiteren Verlauf nach Sistieren der Sekretion entfernt werden. Zwei von drei Patienten hatten ebenfalls eine CT-gestützte Einlage einer Spüldrainage bei intraabdominellen infizierten Verhalte bekommen, ein weiterer Patient wurde aus diesem Grund operiert. Patienten mit einer Faszien dehiscenz (n=2) und einer akuten Appendizitis (n=1) wurden operativ behandelt und konnten ohne Notwendigkeit einer anschließenden intensivmedizinischen Behandlung postoperativ zurück auf die Normalstation verlegt werden.

Die Ursachen für eine Notfalloperation mit anschließender intensivmedizinischer Behandlung waren intraabdominelle Blutung (n=8), Pankreasfistel (n=7), Insuffizienz der Pankreasanastomose (n=5) und der Gallengangsanastomose (n=7) sowie Thrombose der V. mesenterica superior und V. portae (n=2).

Zwei Patienten mit einer Lungenembolie und dadurch entstandener respiratorischer Insuffizienz wurden unter Antikoagulation und Atemtherapie auf der Intensivstation behandelt. Ein Patient mit einer unmittelbar nach dem Eingriff entstandener respiratorischer Insuffizienz konnte erst nach Durchführung einer Tracheotomie und einem Weaning im weiteren Verlauf extubiert auf Normalstation verlegt werden. Ein Patient mit Herzinfarkt benötigte eine interventionelle Rekanalisation der Koronargefäße mit anschließender intensivmedizinischer Rekompensation. Ein Krampfanfall war ein einmaliges Ereignis bei einem Patienten, der an einer bekannten Epilepsie litt. Der Anfall war so ausgeprägt, dass der Patient während des Ereignisses reanimationsbedürftig geworden war und anschließend intensivmedizinisch behandelt werden musste. Nach Einstellung der entsprechenden antikonvulsiven Medikation traten keine weiteren Krampfanfälle auf.

Während des stationären Aufenthaltes sind insgesamt 4 Patienten in Gruppe 1 und 7 Patienten in Gruppe 2 verstorben, somit ist die Mortalitätsrate in Gruppe 2 höher (9,86 versus 5,63 %). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,35). Eine Thrombose der V. portae oder V. mesenterica superior trat insgesamt fünfmal und nur in der Gruppe 1 auf. 3 von 5 Patienten haben nach einer Feststellung der Diagnose bei fehlender Symptomatik eine gewichtsadaptierte Antikoagulationstherapie ohne Notwendigkeit einer weiteren Maßnahme erhalten. Ein weiterer Patient mit Thrombose der V. mesenterica superior hatte eine erfolgreiche operative Thrombektomie unter Inkaufnahme einer Teilresektion des

Dünndarmes erhalten. Einer von fünf Patienten war trotz operativer Thrombektomie während des stationären Aufenthaltes im weiteren Verlauf an einem Leberversagen verstorben. Ebenfalls bedeutsam waren insgesamt fünf kardiale Ereignisse, die auf einen akuten Herzinfarkt bzw. kardiale Dekompensationen zurückzuführen waren und zum Verlust von insgesamt vier Patienten führten. Weitere drei Patienten waren an einer Folge von Insuffizienz von Pankreasanastomose/Pankreasfistel und ein Patient an der Insuffizienz der Gallengangsanastomose verstorben. Jeweils ein Patient in Gruppe 1 und Gruppe 2 waren an einem Multiorganversagen gestorben. Die Tabelle 16 gibt eine Übersicht über Major-Komplikationen in beiden Patientengruppen.

Tabelle 16: Postoperative Ereignisse, die als Major-Komplikationen gewertet wurden

Major-Komplikationen	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
Grad III a	4 (5,63 %)	4 (5,63 %)	1,00
Kolonblutung bei Ulcus/Divertikel (n=)	2	-	
Pankreasfistel (n=)	-	3	
Intraabdomineller Verhalt (n=)	2	-	
Blutung aus Pankreasanastomose (n=)	-	1	
Grad III b	2 (2,82 %)	2 (2,82 %)	1,00
Fasziendehiszenz (n=)	1	1	
Akute Appendizitis (n=)	1	-	
Intraabdomineller Verhalt (n=)	-	1	
Grad IV a/b	15 (21,13 %)	11 (15,49 %)	0,34
Postoperative Blutung (n=)	3	4	
Pankreasfistel (n=)	2	2	
Insuff. Gallengangsanastomose (n=)	3	3	
Insuff. Pankreasanastomose (n=)	2	-	
Thrombose V. mesenterica sup. (n=)	1	-	
Lungenembolie (n=)	2	-	
Herzinfarkt (n=)	1	-	
Epileptischer Krampfanfall (n=)	1	-	
Respiratorische Insuffizienz (n=)	-	1	
Arrosionsblutung A. hepatica (n=)	-	1	

Grad V	4 (5,63 %)	10 (14,08 %)	0,92
Kardiale Dekompensation (n=)	1	3	
Insuff. Pankreasanastomose (n=)	-	3	
Pankreasfistel (n=)	-	3	
Multiorganversagen (n=)	1	1	
Thrombose V. portae (n=)	1	-	
Insuff. Gallengangsanastomose (n=)	1	-	

Die Fistelrate mit 13 Patienten in Gruppe 2 war deutlich höher wie mit 7 Patienten in Gruppe 1 (18,31 versus 9,86 %). Diese Unterschiede erreichten jedoch kein statistisches Signifikanzniveau ($p=0,15$) (Tabelle 17). Insgesamt 10 Patienten mit Fisteltyp A und zum Teil Typ B konnten aufgrund eines guten Allgemeinzustands und milder Symptomatik konservativ ggf. mit intravenöser Antibiose behandelt werden. Die intraoperativ eingelegten intraabdominellen Drainagen konnten nach Sistieren der Sekretion im Verlauf des stationären Aufenthaltes oder bei einer ambulanten Nachsorge entfernt werden. 3 Patienten mit Fisteltyp B (Gruppe 2) hatten eine CT-gestützte Einlage einer Spüldrainage eingebracht bekommen. Alle Patienten mit Pankreasfisteltyp C erhielten eine operative Therapie, wobei 3 Patienten in Gruppe 2 im weiteren Verlauf an den Folgen der Insuffizienz der Pankreasanastomose/Pankreasfistel verstarben.

Tabelle 17: *Inzidenz und Klassifikation einer postoperativen Pankreasfistel*

Kriterium	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
Inzidenz Pankreasfistel gesamt (n=, %)	7 (9,86 %)	13 (18,31 %)	0,15
Typ A (n=, %)	3 (4,23 %)	4 (5,63 %)	0,70
Typ B (n=, %)	2 (2,82 %)	4 (5,63 %)	0,40
Typ C (n=, %)	2 (2,82 %)	5 (7,04 %)	0,25

5.5 Histopathologischer Befund und Übereinstimmung mit präoperativer Diagnostik

Der Vergleich des Tumor-, Lymphknoten- und R-Status zwischen beiden Patientengruppen erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede, außer Tumorstadium T1 ($p=0,04$) und R0 ($p=0,02$). In beiden Gruppen war der Tumor im Stadium pT3 vorherrschend (90,14 bzw. 91,55 % der Fälle). Auch hatten die meisten Patienten bereits eine

Lymphknotenmetastasierung zum Zeitpunkt der Operation (73,24 bzw. 61,97 % der Fälle). Interessanterweise gelang eine R0-Resektion deutlich seltener in Gruppe 1 (53,52 versus 71,83 %). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,02$) (Tabelle 18).

Tabelle 18: *Histopathologisches Ergebnis sowie R-Status des Präparates*

Kriterium	Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venenresektion)	p-Wert
T-Stadium (n=, %)			
T1	-	4 (5,63 %)	0,04
T2	5 (7,04 %)	1 (1,41 %)	0,10
T3	64 (90,14 %)	65 (91,55 %)	0,77
T4	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	0,56
N-Stadium (n=, %)			
N0	19 (26,76 %)	27 (38,03 %)	0,15
N1	52 (73,24 %)	44 (61,97 %)	0,15
R-Status (n=, %)			
R0	38 (53,52 %)	51 (71,83 %)	0,02
R1	25 (35,21 %)	16 (22,54 %)	0,10
R2	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	0,56
RX	6 (8,45 %)	3 (4,23 %)	0,31

Auch wurde die intraoperativ makroskopisch vermutete Tumorinfiltration der V. portae bzw. der V. mesenterica superior nur in 21 der 71 Fällen in Gruppe 1 bestätigt. In keinem Fall der Gruppe 2 bestand histologisch eine Veneninfiltration.

Die Treffsicherheit der intraoperativen Vorhersage betrug demnach nur 29,58 %. Aufgrund der retrospektiven Analyse ist jedoch nicht bekannt, wie häufig intraoperativ möglicherweise lediglich der Verdacht auf eine tumorbedingte Veneninfiltration gestellt wurde und daher eine entsprechende simultane Gefäßresektion erfolgte, um das Ziel einer R0-Resektion zu erreichen.

Sämtliche Patienten hatten präoperativ im Rahmen der Diagnostik unter anderem auch eine CT-Abdomen-Bildgebung erhalten. Bei der retrospektiven Durchschau der archivierten Befunde konnte bei insgesamt 39 Patienten (Gruppe 1) eine entsprechende Aussage zur Veneninfiltration gefunden werden. Hier wurde in 10 Fällen eine Infiltration beschrieben, in 29 Fällen wurde diese verneint, bei 32 Fällen war keine derartige Aussage vorhanden. Daher kann keine Aussage zur Vorhersagekraft der präoperativen CT getätigt werden (Tabelle 19).

Tabelle 19: CT-Diagnostik und histologischer Befund hinsichtlich Übereinstimmung einer Veneninfiltration

Gruppe 1 (n=71, mit Venenresektion)	Tumorinfiltration der Venen		
	ja	nein	n. v.
Operateur (n=)	71	-	-
Präoperative CT (n=, %)	10 (14,08 %)	29 (40,85 %)	32 (45,07 %)
Histologischer Befund (n=, %)	21 (29,58 %)	50 (70,42 %)	-

5.6 Patientenüberleben

Das mediane Überleben der Patienten in Gruppe 1 war mit 17,85 Monaten deutlich kürzer als bei Patienten der Gruppe 2 mit 23,56 Monaten. Im Log Rank-Test bestand jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,087$) (Abbildung 4).

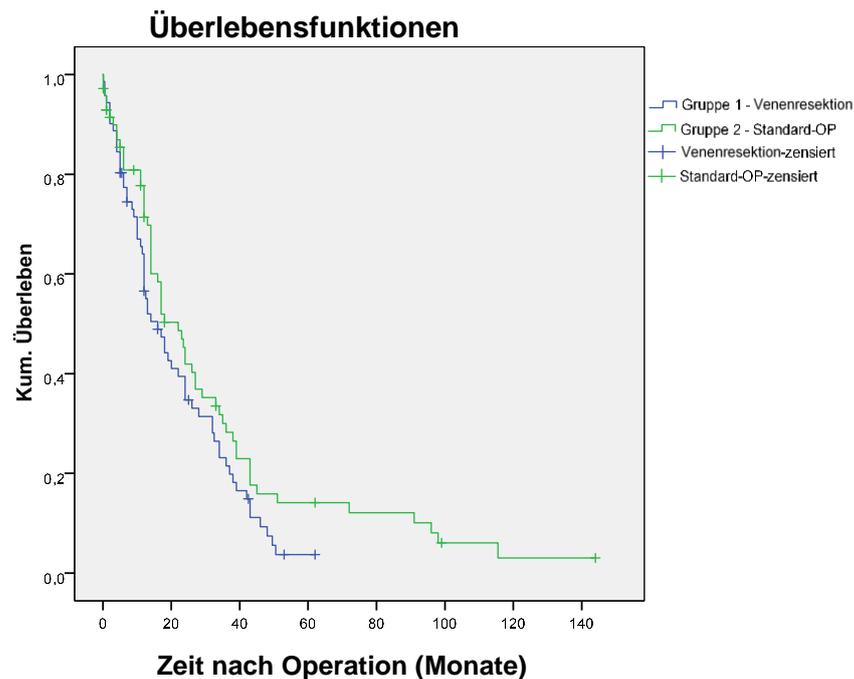


Abbildung 4: Überlebenskurve nach Pankreaskopfresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit (Gruppe 1, $n=71$) bzw. ohne (Gruppe 2, $n=71$) simultane Venenresektion nach Kaplan-Meier

Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate betrug in Gruppe 1 40,85 %, 18,31 % und 5,63 %, in Gruppe 2 jeweils 43,66 %, 22,54 % und 11,27 % (Tabelle 20).

Tabelle 20: 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe 1 versus Gruppe 2

Kriterium	Gruppe 1 (n=71, mit Venensektion)	Gruppe 2 (n=71, ohne Venensektion)	p-Wert
Mortalität innerhalb der ersten 12 Monate nach der Operation (n=, %)	25 (35,21 %)	16 (22,54 %)	0,10
1-Jahres-Überlebensrate (n=, %)	29 (40,85 %)	31 (43,66 %)	0,74
3-Jahres-Überlebensrate (n=, %)	13 (18,31 %)	16 (22,54 %)	0,54
5-Jahres-Überlebensrate (n=, %)	4 (5,63 %)	8 (11,27 %)	0,23

Die Überlebensanalyse der Patienten aus Gruppe 1 mit histologisch gesicherter Veneninfiltration (n=21) zeigte ein medianes Überleben von 14,08 Monaten, wohingegen das mediane Überleben von Patienten der Gruppe 1 ohne Tumorinfiltration (n=50) 19,42 Monate betrug. Im Log Rank-Test bestand zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,233 (Abbildung 5).

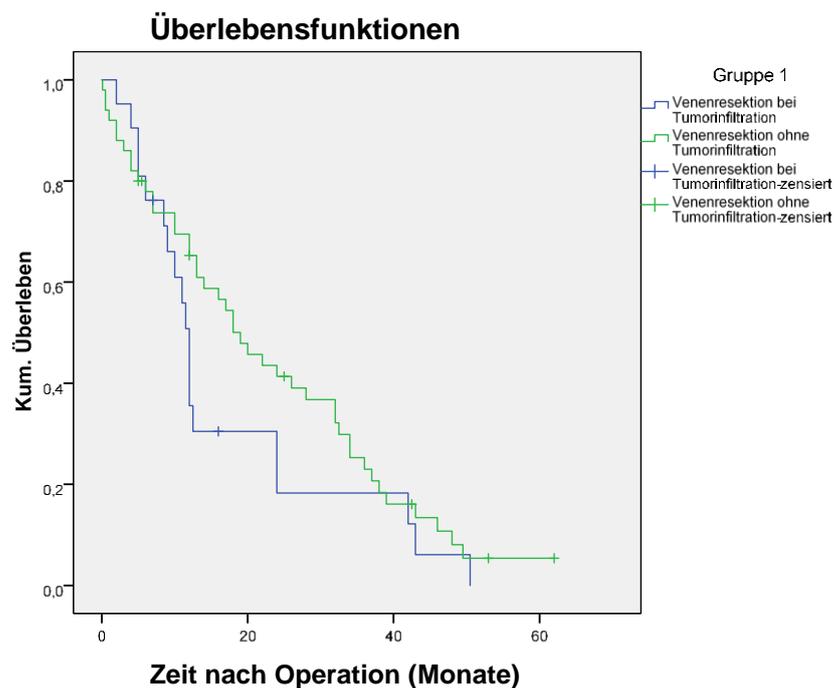


Abbildung 5: Überlebenskurve nach Pankreaskopfresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit simultaner Venensektion (Gruppe 1) mit histologisch bestätigter Tumorinfiltration (n=21) sowie ohne Tumorinfiltration (n=50) nach Kaplan-Meier

Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate war bei Patienten mit histologisch gesicherter Veneninfiltration (Gruppe 1, n=21) geringer als bei den Patienten ohne Veneninfiltration (Gruppe 1, n=50) (Tabelle 21).

Tabelle 21: 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe 1 (Tumorinfiltration der Venen vs. keine Tumorinfiltration der Venen)

Kriterium	Gruppe 1 (n=21, mit Veneninfiltration)	Gruppe 1 (n=50, ohne Veneninfiltration)	p-Wert
Mortalität innerhalb der ersten 12 Monate nach der Operation (n=)	10	15	0,16
1-Jahres-Überlebensrate (n=)	7	22	0,41
3-Jahres-Überlebensrate (n=)	3	10	0,58
5-Jahres-Überlebensrate (n=)	1	3	0,84

Eine Überlebensanalyse der Patienten mit Veneninfiltration (Gruppe 1, n=21) im Vergleich mit Patienten ohne Venenresektion (Gruppe 2, n=71) hat gezeigt, dass das mediane Überleben mit 14,08 Monaten (Gruppe 1) deutlich kürzer im Vergleich zu 23,56 Monaten (Gruppe 2) war. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Log Rank-Test, $p=0,025$) (Abbildung 6).

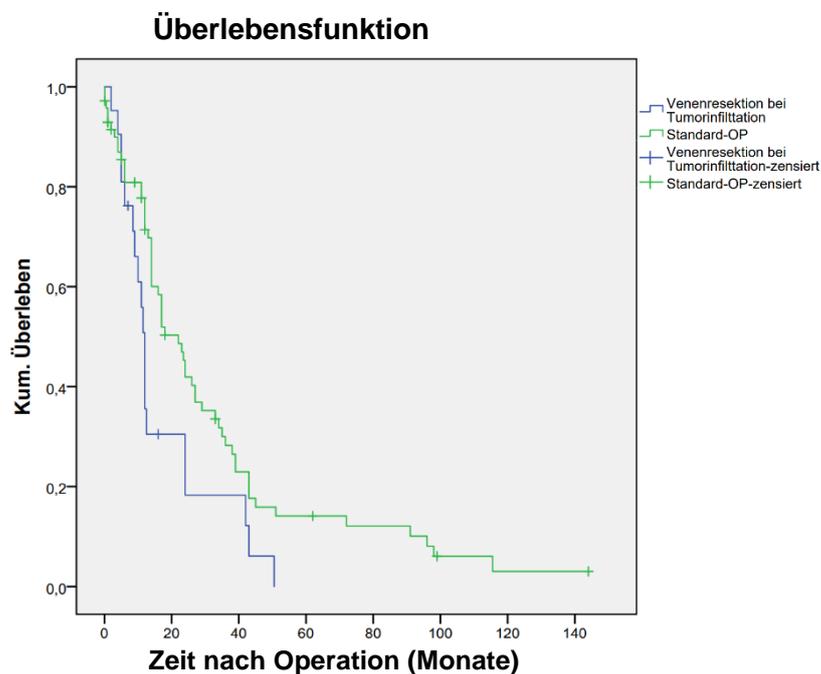


Abbildung 6: Überlebenskurve nach Pankreaskopfresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit simultaner Venenresektion mit Veneninfiltration (Gruppe 1, n=21) sowie ohne Venenresektion (Gruppe 2, n=71) nach Kaplan-Meier

6 Diskussion

Ein Pankreaskopfkarzinom wird bei ca. 80 % der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, so dass nur einem kleinen Anteil der Patienten nach Diagnosestellung eine kurative Therapie im Sinne einer operativen Tumorresektion angeboten werden kann (31).

Im Fall eines fortgeschrittenen und metastasierten Tumors oder fehlender Möglichkeit einer Chemotherapie kann betroffenen Patienten nur eine supportive Therapie angeboten werden. Das durchschnittliche Überleben dieser Patienten beträgt ca. 4 bis 7 Monate (31). Bei fehlender Möglichkeit einer operativen Therapie besteht lediglich eine Option in der Durchführung einer Chemotherapie, wodurch das Überleben bis ca. 7 bis 11 Monate verlängert werden kann (57, 58). Das durchschnittliche Überleben nach einer erfolgreichen Pankreaskopfresektion mit R0-Resektion beträgt ca. 17 bis 28 Monate, bei einer R1/R2-Resektion zwischen 8 und 22 Monate (33). Kurzum, nur durch eine Tumorresektion mit histologischem Nachweis einer R0-Resektion ist die längste Überlebenszeit zu erzielen, so dass nach heutigen Gesichtspunkten immer die Operation als sinnvollste Therapieoption angestrebt wird.

Wir analysierten insgesamt 142 Patienten, die eine Pankreatikoduodenektomie bei duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes in unserer Klinik erhalten hatten, von denen in der Hälfte der Patienten (n=71) die Operation mit simultaner Venenresektion erfolgt war. In diesen Fällen war eine Infiltration der venösen Gefäßachse intraoperativ vermutet worden, so dass die Sinnhaftigkeit der Operation angezweifelt werden durfte, da womöglich eine R0-Resektion nicht oder wahrscheinlich/möglicherweise nicht realisierbar geworden wäre. Folglich hätte alternativ der Eingriff abgebrochen und eine Chemotherapie als Behandlungsoption angeboten werden müssen. Mit Hilfe dieser Analyse wollten wir klären, ob eine simultane Venenresektion (V. portae bzw. V. mesenterica superior) bei vermeintlicher Tumorf infiltration für das Überleben der Patienten vorteilhaft sein kann.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass das mediane Überleben in der Patientengruppe mit simultaner Venenresektion (Gruppe 1) mit 17,85 Monaten kürzer gegenüber der Patientengruppe mit Standardoperation (Gruppe 2) mit 23,56 Monaten war. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Das mediane Überleben der Gruppe 1 war mit ca. 18 Monaten hingegen deutlich länger als im Vergleich zu den Patienten, welche unter einem palliativen Aspekt mit einer Chemotherapie behandelt wurden (56, 57, 58, 95), so dass die Schlussfolgerung gezogen werden kann, dass Patienten der Gruppe 1 von dem Eingriff profitiert haben.

Ramacciato et al. hatten insgesamt 12 Studien mit insgesamt 891 Patienten mit Pankreaskarzinomresektion ausgewertet, wobei 399 Patienten eine simultane Resektion der V. portae/V. mesenterica superior bekommen hatten. Das mediane Überleben der Patienten mit simultaner Venenresektion erstreckte sich hier von 13 bis 22 Monate, was sich gut mit unseren Ergebnissen (17,85 Monate) deckt. Als Schlussfolgerung wird von den Studienautoren eine simultane Venenresektion bei Pankreaskarzinom als eine sichere Operation angesehen, welche zu gewünschten kurativen Ergebnisse führen kann und keine Nachteile bezüglich Überleben im Vergleich mit alleiniger Pankreatikoduodenektomie hat (62).

Eine Studie aus Südkorea unterstützt diese Aussage. Obwohl die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit simultaner Venenresektion niedriger als bei Patienten war, die eine Standardoperation erhalten hatten, profitieren Erstgenannte von dem Eingriff, da sie bei R0-Resektion ein prognostisch besseres Überleben erzielt hatten, als jene Patienten, die mit einer Standardoperation eine R1-Resektion erhalten hatten (85).

Nach einer Literaturrecherche lassen sich mehrere Studien finden, deren Ergebnisse zeigen, dass ein medianes Überleben nach einer Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion gegenüber alleiniger Pankreatikoduodenektomie vergleichbar ist und, falls die Operation zu gewünschter R0-Resektion führt, auch umgesetzt werden sollte (56, 60, 61, 72, 86, 90, 91).

Es finden sich andererseits nur wenige Studien, die derartige Eingriffe mit einem statistisch signifikant kürzeren Überleben verbinden (68, 70) oder nicht vorteilhaft im Bezug der R0-Resektion oder des Überlebens für die operierten Patienten ansehen (71). Eine Studie aus Deutschland berichtet ebenfalls über ein deutlich kürzeres Patientenüberleben in der Situation mit Venenresektion und empfiehlt daher eine erweiterte Operation nicht als Routineeingriff (94).

In Anbetracht unserer Ergebnisse und in Kenntnisnahme der o.g. Studien halten wir eine erweiterte Pankreaskopfresektion mit simultaner Venenresektion für vorteilhaft, weil das mediane Überleben betroffener Patienten ähnlich dem einer Standardoperation sein kann. Die Alternative einer Chemotherapie ist gegenwärtig weniger erfolgreich und daher der Möglichkeit einer Resektion nicht vorzuziehen.

Eine ebenso wichtige Frage, die wir mit unserer Analyse beantworten wollten, bezog sich auf die Sicherheit der Patienten, die sich einem derartigen Eingriff unterziehen. Eine Pankreaskopfresektion, ganz gleich ob pyloruserhaltend oder klassisch nach Kausch-Whipple, ist eine anspruchsvolle Operation und benötigt umfangreiches Wissen über menschliche Anatomie sowie entsprechende operative Erfahrung des Operateurs. Eine En-bloc-Resektion mit simultaner Venenresektion im Fall einer Tumorf infiltration erfordert selbstredend höchste Aufmerksamkeit, Konzentration und Expertise bei dieser Operation. Aber auch der

präoperative Zustand des Patienten und seine Vor- und Nebenerkrankungen können eine wichtige Rolle für den postoperativen Verlauf und die Entstehung von Komplikationen bedeuten.

Postoperative Komplikationen traten in unserer Studie in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf, jeweils 40 Patienten (56,34 %). Die Komplikationsrate nach Operationen mit simultaner Venenresektion variiert laut Literaturrecherche zwischen 16,7 und 55,8 % (51, 53, 62, 63, 64, 69, 81, 83, 89, 90, 93). Im Vergleich variiert die Komplikationsrate nach einer Standardoperation zwischen 25 und 54 % (63, 66, 81, 89, 90). In diesem Fall zeigte sich unsere Komplikationsrate den Literaturangaben ähnlich, befand sich jedoch eher im oberen Bereich.

Trotz eines deutlichen Aufwands während der Operation mit simultaner Venenresektion war im Gegensatz zu unserer Erwartung die durchschnittliche Operationsdauer nicht länger als während der Durchführung einer Standardoperation (249 ± 81 vs. 252 ± 76 Minuten; $p=0,26$). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichten andere Autoren in ihren Studien über deutlich längere Operationszeiten während der Operation mit simultaner Venenresektion, manchmal bis zu einer Stunde (51, 53, 60, 73, 91).

Der intraoperative Blutverlust, obwohl dies während der Operation mit einer Venenresektionen eher zu erwarten wäre, war in unserer Studie in beiden Gruppen ähnlich (646 ± 620 vs. 490 ± 393 ml) und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,08$). Auch hier berichten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen einige Autoren über deutlich höhere Blutverluste während der Operation mit simultaner Venenresektion im Vergleich mit alleiniger Pankreatikoduodenektomie (51, 53, 81, 85, 91). Eine Studie aus dem Niederlanden beschrieb sogar einen durchschnittlichen Blutverlust während einer Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion von 1,8 l (69). Trotz ähnlichen Blutverlustes in den beiden Patientengruppen zeigte sich nach Auswertung unserer Daten, dass intraoperativ und postoperativ signifikant mehr Bluttransfusionen in Gruppe 1 verabreicht wurden ($p=0,01$).

Die postoperativen Komplikationen wurden in unserer Studie nach Clavien-Dindo-Klassifikation in Minor-Komplikationen (Grad I und II) und Major-Komplikationen (Grad III, IV und V) eingeteilt. Die Anzahl der Ereignisse von Minor- und Major-Komplikationen war in beiden Gruppen ähnlich und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die meisten postoperativen Minor-Komplikationen waren bei unseren Patienten in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 eine Magenentleerungsstörung (8,45 bzw. 18,31 %), Wundheilungsstörung (12,68 bzw. 5,63 %) und Chylaskos (9,86 bzw. 4,23 %).

Nach einer Literaturrecherche zeigt sich, dass eine Magenentleerungsstörung nach einer Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion in ca. 7,8 bis 18,8 % (51, 52, 83, 89, 90, 91), Wundheilungsstörung in ca. 1,7 bis 20,7 % (51, 53, 83, 89, 90, 91, 92) und

Chylaskos in ca. 1,4 bis 5,1 % (84, 91, 93) der Fälle auftritt. Nach einer alleiniger Pankreatikoduodenektomie tritt eine Magenentleerungsstörung in ca. 4,6 bis 21 % (51, 52, 66, 67, 89, 90, 91), eine Wundheilungsstörung in ca. 5,2 bis 23,5 % (51, 65, 66, 67, 89, 90, 91, 92) und Chylaskos in ca. 1 bis 3,4 % (66, 91) der Fälle auf. Bezüglich Magenentleerungsstörung und postoperativer Wundheilungsstörung sind unsere Ergebnisse ähnlich denen der genannten Studien. Chylaskos trat in unserer Studie in einer größeren Anzahl als üblich auf, wobei die Autoren in einer Studie aus Taiwan über eine postoperative Lymphfistel bei 14 % der Fälle mit Venenresektion und bei 14,7 % ohne Venenresektion berichten (90).

Zu den häufigsten operativen Major-Komplikationen in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 zählten die postoperative Blutung (7,04 bzw. 8,45 %), Insuffizienz der Gallenganganastomose (5,63 bzw. 4,23 %) und Pankreasfistel (2,82 bzw. 11,27 %). Ein intraabdomineller Verhalt trat in Gruppe 1 bei insgesamt 2,82 % und in Gruppe 2 bei 1,41 % der Patienten auf. Eine Reoperation hatten 15,49 % der Patienten in Gruppe 1 und 11,27 % der Patienten in Gruppe 2 erhalten.

Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Autoren anderer Studien gekommen. Eine postoperative Blutung tritt demnach in 2,2 bis 12,8 % (51, 52, 53, 75, 83, 84, 89, 90, 91, 92, 93), eine Insuffizienz der Gallenganganastomose in 4,2 bis 11,9 % (51, 53, 75, 89), ein intraabdomineller Verhalt bei 3,4 bis 14 % (51, 53, 83, 84, 89, 92), und eine Reoperation in 7,4 bis 9,6 % (24, 51, 52, 53, 74, 89) der Fälle nach einer Operation mit simultaner Venenresektion auf. Während einer alleinigen Pankreatikoduodenektomie treten laut Literaturrecherche eine postoperative Blutung in 2 bis 12,2 % (51, 52, 53, 65, 66, 89, 90, 91, 92), eine Insuffizienz der Gallenganganastomose in 4,1 bis 4,5 % (51, 75, 89), und ein intraabdomineller Verhalt in 1,6 bis 15,3 % (51, 53, 65, 67, 89, 92) der Fälle auf. Die Reoperationsrate wird mit 2,2 bis 10 % (51, 52, 53, 65, 89) beschrieben. In unserer Studie war die Reoperationsrate mit 11,27 bzw. 15,49 % geringfügig höher als sie in den Studien anderer Autoren beschrieben wird, dies spricht jedoch nicht gegen die chirurgische Qualität in unserer Klinik.

Nach Auswertung der postoperativen Daten zeigte sich, dass in der Gruppe mit Venenresektion insgesamt in 5 Fällen (7,04 %) eine Thrombose der V. portae oder V. mesenterica superior aufgetreten waren. Eine postoperative Venenthrombose (V. portae, V. mesenterica superior) ist zwar eine seltene Komplikation, kann aber im schlimmsten Fall tödliche Folgen haben. In einem unserer Fälle (1,41 %) war diese Komplikation fatal. Yekebas et al. berichteten ebenso über entsprechende Thrombosen und Todesfälle nach derartigen Eingriffe. Demnach ereignete sich eine Thrombose in 1,5 % (n=2) der Fälle in der Patientengruppe mit Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion bzw. bei 0,7 % (n=3) der Fälle in der Patientengruppe mit alleiniger Pankreatikoduodenektomie. Jeweils

ein Patient aus den beiden Gruppen war daran verstorben (75). In einer weiteren Studie hatten 4,4 % (n=10) der Patienten, welche eine simultane Venenresektion erhalten hatten, eine postoperative Thrombose der V. portae entwickelt. In dieser Studie wurde betont, dass eine Thrombose eher in der Patientengruppe mit einem Venen-Interponat und einer Venenanastomose als in der Patientengruppe mit einer einfachen Venennaht nach simultaner Venenresektion entstehe. 1,3 % (3 von 10) der Patienten waren an den Folgen einer Thrombose noch während des stationären Aufenthaltes verstorben (24). Eine Studie aus Frankreich berichtete ebenso über einen fatalen Fall (3,2 %) einer postoperativ entstandenen Thrombose der V. portae nach simultaner Venenresektion (72). Auch Roch et al. berichteten einen Einzelfall (1,1 %) einer Thrombose der V. portae nach simultaner Venenresektion (83). Die Thromboserate erschien in unserer Studie etwas höher als im Vergleich, die Mortalitätsrate war bei unseren Patienten mit 1,41 % (n=1) jedoch absolut vergleichbar zu den Daten anderer Autoren.

Trotz zahlreicher Entwicklungen und Fortschritte in der perioperativen Versorgung sowie dem intraoperativen Management lassen sich postoperative Pankreasfisteln nicht vollständig vermeiden. Während eine postoperative Pankreasfistel vom Typ A, zum Teil vom Typ B, in den meisten Fällen noch konservativ oder mit einer interventionell eingebrachten Drainage behandelbar ist, ist eine Pankreasfistel vom Typ C, zum Teil vom Typ B eine der am schwersten zu behandelnden und mit deutlich erhöhter postoperativer Morbidität und Mortalität assoziierte Komplikation dieser Operation. Eine Zusammenfassung von A. Kleespies zeigt, dass eine postoperative Pankreasfistelrate von 0 bis 20 % resultieren kann (45, Tabelle 22).

Tabelle 22: Pankreasfistelrate nach Pankreatogastrostomie und Pankreatojejunostomie (45)

Vergleichende Studien zur Pankreatogastrostomie vs. Pankreatojejunostomie nach partieller Duodenopankreatektomie									
Autor	Ref.	Jahr	Design	Patienten (n)	Pankreatogastrostomie (n)	Pankreasfistel (%) (%)	Morbidity (%) PJ / PG	Mortality (%) PJ / PG	
Adloff et. al	[43]	1992	retro.	72	15	21	2 / 13	18 / 47	4 / 13
Miyagawa et. al	[44]	1992	retro.	52	21	40	19 / 5	45 / 57	6 / 0
Mason et. al	[42]	1995	retro.	58	34	59	17 / 0		13 / 6
Yeo et. al	[3]	1995	pro.-rand.	145	73	50	11 / 12	45 / 49	0 / 0
Andivot et. al	[45]	1996	retro.	59	43	73	13 / 14	25 / 44	6 / 5
Kim et. al	[46]	1997	retro.	86	48	56	16 / 2	34 / 19	8 / 4
Arnaud et. al	[47]	1999	retro.	171	80	47	13 / 4	23 / 13	12 / 4
Takano et. al	[48]	2000	retro.	142	73	51	13 / 0	30 / 6	3 / 0
Schlitt et. al	[49]	2002	retro.	441	260	59	13 / 3	22 / 12	13 / 4
Aranha et. al	[50]	2003	retro.	214	177	83	14 / 12	81 / 55	4 / 0
Oussoultzoglou et. al	[51]	2004	retro.	250	167	67	20 / 2	63 / 38	2 / 3
Bassi et. al	[52]	2005	pro.-rand.	151	69	46	16 / 13	39 / 29	1 / 0
Duffas et. al	[53]	2005	pro.-rand. mult.	149	81	54	20 / 16	47 / 46	10 / 12

PJ = Pankreatojejunostomie; PG = Pankreatogastrostomie; retro. = retrospektiv; pro. = prospektiv; rand. = randomisiert; mult. = multizentrisch.

Andere Studienautoren beschreiben eine postoperative Pankreasfistel in 9,9 bis 28,5 % der Fälle (44, 46, 48). Solche unterschiedlichen Zahlen sind durch eine uneinheitliche Darlegung einer Pankreasfistel entstanden. Nach Einführung einer klaren Definition der Pankreasfistel (ISGPF Claudio Bassi 2005) konnten zwar die Ergebnisse verschiedener Studien besser verglichen werden, aber die postoperative Fistelrate ist nicht geringer geworden. Studien, die nach dem Jahr 2005 durchgeführt wurden, berichten über ähnlich variierende postoperative Fistelraten von 2 % bis sogar 33 % (47, 49, 65, 67, 92). Nach einer Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion wird von verschiedenen Autoren über eine Fistelrate von 3,3 bis 14,6 % (24, 51, 52, 53, 75, 83, 86, 92, 93) berichtet.

In unserer Studie trat eine Pankreasfistel in Gruppe 1 bei 7 Patienten (9,86 %) und in Gruppe 2 bei 13 Patienten (18,31 %) auf. Der statistische Unterschied war nicht signifikant ($p=0,15$) und unsere Studienergebnisse sind denen in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen ähnlich.

Auch wenn manche Komplikationen in unserer Patientengruppe mit simultaner Venenresektion eher als in Gruppe 2 auftraten, zeigte sich in der statistischen Auswertung beider Gruppen kein signifikanter Unterschied. Dies belegt unserer Meinung nach, dass eine Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion genauso sicher und mit vergleichbarer postoperativer Morbidität wie eine alleinige Pankreatikoduodenektomie durchgeführt werden kann.

Zahlreiche Studien, welche Patientengruppen mit Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion und Pankreatikoduodenektomie ohne Venenresektion verglichen haben, konnten ebenfalls zeigen, dass eine simultane Venenresektion keine erhöhte Morbidität im Vergleich mit einer Standardoperation erbringt (51, 52, 55, 59, 60, 62, 63, 74, 75, 81, 82, 85, 86, 90, 91, 92, 96).

Es finden sich nur wenige Studien, die das Gegenteil behaupten. So berichtet eine Studie aus China über eine Zunahme der postoperativen Komplikationen bei Durchführung einer Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion im Vergleich mit alleiniger Pankreatikoduodenektomie (23,5 vs. 8,2 %; $p=0,001$). Die Mortalitätsrate der beiden Studiengruppen war wiederum ähnlich und es bestand diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied (53).

Die Mortalitätsrate in unserer Studie betrug in der Gruppe mit simultaner Venenresektion (Gruppe 1) 5,63 % und in der Gruppe mit Standardoperation (Gruppe 2) 9,86 %. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,35$).

In der Literatur wird die Mortalität nach einer Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion von 3,3 bis 15,4 % (24, 51, 53, 64, 74, 75, 81, 92, 93) und ohne

Venenresektion von 1,6 bis 9 % (31, 51, 53, 66, 75, 81, 92) beschrieben. Damit ist unsere Mortalitätsrate ähnlich zu anderen Studienergebnissen. Mehrere Studien, die mit Venenresektion und ohne Venenresektion operierte Patientengruppen verglichen haben, zeigten ähnliche Ergebnisse und konnten belegen, dass eine simultane Venenresektion nicht zu erhöhter perioperativer Mortalität führt (51, 52, 55, 59, 61, 63, 72, 74, 75, 86, 92, 96).

Auch zu diesem Aspekt finden sich nur wenige Studien, die Gegenteiliges berichten. Eine Studie aus Brasilien ergab, dass eine Pankreaskopfresektion mit simultaner Venenresektion mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität (15,4 %) verbunden ist, wobei ein höheres Alter, höhere Risikogruppe der ASA-Klassifikation und des ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert waren (93). Eine weitere Studie berichtete über eine erhöhte postoperative Morbidität und eine erhöhte 30-Tage-Mortalität nach erweiterter Pankreatikoduodenektomie, wobei hier die erhöhte postoperative Mortalität auch mit höherer Risikogruppe der ASA-Klassifikation, aber nicht mit Mitresektion der V. portae assoziiert war (54). Roch et al. assoziiert ebenfalls eine simultane Venenresektion mit erhöhter 90-Tage-Mortalität ($p=0,003$), wobei das mediane Gesamtüberleben im Vergleich mit der Patientengruppe, die eine Standardoperation erhalten hat, ähnlich war ($p=0,11$) (83). Eine Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion wird auch in der Studie von Peng et al. mit erhöhter Mortalität verbunden und als ein Risikofaktor für bestimmte postoperative Komplikationen angesehen (89).

Trotz weniger Studien, die berichten, dass eine simultane Venenresektion mit erhöhter Morbidität und/oder Mortalität verbunden ist, bewerten zahlreiche andere Studien die Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion als eine machbare, sichere und sinnvolle Option im Fall einer Tumordinfiltration der V. portae/V. mesenterica superior, falls keine anderweitige Kontraindikation besteht. Gleichzeitig machen die Studienautoren auf eine präoperative Einschätzung des Allgemeinzustandes und eine Selektion der Patienten sowie individuelle Entscheidung bezüglich simultaner Venenresektion je nach intraoperativem Befund aufmerksam. Diese Meinung können wir nur unterstützen.

Die letzte Frage, die wir mit unserer Studie adressierten, betrifft die präoperative radiologische Darstellung des Pankreastumors, insbesondere bei vermeintlicher Veneninfiltration bzw. wie exakt die vermutete Veneninfiltration mit einer tatsächlichen, histologischen Infiltration übereinstimmt.

Der Wunsch des Operateurs, bereits präoperativ möglichst exakt das Ausmaß der Tumorerkrankung zu erfahren und zu wissen, ob ggf. eine Tumordinfiltration benachbarter Organe oder Gefäße besteht, ist absolut nachvollziehbar. So könnten derartige Informationen entsprechende Implikationen auf die Stellung der Operationsindikation haben, wenn sie denn exakt genug sind.

In unserer Studie hatten präoperativ 39 (55 %) Patienten (Gruppe 1) eine Computertomographie als Staging-Untersuchung erhalten. Die restlichen 32 (45 %) Patienten (Gruppe 1) hatten keine Computertomographie bekommen, so dass hier keine Aussagen bezüglich der radiologischen Darstellung der Venenstatus möglich war. Nur bei 10 von 71 Patienten wurde in der präoperativ durchgeführten Computertomographie eine Tumordinfiltration der V. portae/V. mesenterica superior vermutet. Intraoperativ hatten jedoch alle Operateure bei 71 Patienten den Verdacht auf eine Infiltration der venösen Gefäße gestellt. Mit dieser Intention führten die Operateure die simultane Venenresektion durch, um eine R0-Resektion zu erreichen. In unserer Studie wurde bei 21 von 71 Patienten (Gruppe 1) postoperativ die histologische Tumordinfiltration der Vene bestätigt. Aufgrund der fehlenden Information über die weiteren 32 von 71 Patienten (Gruppe 1) konnte in unserer Analyse leider keine verlässliche Aussage zur Vorhersagekraft über die Genauigkeit der präoperativen CT-Beurteilung bezüglich Tumordinfiltration der Vene getroffen werden. Wie unsere Ergebnisse zeigten, wurde durch eine Computertomographie auch nicht jede Veneninfiltration als solche erkannt.

Trotz Anwendung unterschiedlicher Untersuchungen kann die präoperative Bildgebung den intraabdominellen Befund nicht hundertprozentig widerspiegeln. Eine endoskopische Sonographie durch einen erfahrenen Untersucher kann eine höhere Sensitivität als eine CT- oder MRT-Untersuchung erreichen (13). Ebenso können CT- oder MRT-Untersuchungen in einer guten Qualität und durch Bewertung eines erfahrenen Radiologen eine hohe Sensitivität und Spezifität haben (13). Laut Literatur kann mit einer Mehrschicht-CT präoperative Resektabilität mit einer Sensitivität von 81 bis 90 % und Spezifität von 69 bis 82 % vorhergesagt werden. Eine tumorbedingte Gefäßinfiltration lässt sich mit einer Sensitivität von 63 bis 85 % und Spezifität von 71 bis 92 % beurteilen (15).

Joo et al. führten eine Studie, in der präoperative Computertomographiebefunde der Studienpatienten von mehreren Radiologen unterschiedlicher Erfahrung betrachtet wurden. Anschließend wurden die radiologischen Ergebnisse mit dem intraoperativen Befund verglichen. Nur 30 % der Studienpatienten hatten das gleiche präoperative Resektabilitätsstadium von allen Radiologen zugeordnet bekommen. Trotz der besseren Ergebnisse in der Gruppe der erfahrenen Radiologen, zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den präoperativen CT-Befunden und dem tatsächlichen intraoperativen Befund (76). In einer weiteren Studie wurde nach einer präoperativen Beurteilung der CT-Befunde für 73 % der Studienpatienten eine möglichen R0-Resektion vorhergesagt. Postoperativ konnte die R0-Resektion nur bei 63 % der Studienpatienten erreicht werden (77). Marchegiani et al. untersuchten die CT-Voraussage über Resektabilität nach neoadjuvanter Chemotherapie in einem grenzwertig resektablen Tumorstadium. Nach Vergleich der präoperativen CT-Befunde

mit dem postoperativen Tumorstadium konnte eine Sensitivität der CT-Vorhersage von 86 %, aber eine Spezifität nur von 29 % erreicht werden (78).

Verschiedene präoperative Untersuchungen können zwar oft bei Patienten mit grenzwertig resektablen Pankreastumoren hilfreich sein, aber keine dieser Untersuchungen kann eine Betrachtung des intraabdominellen Befundes durch den Operateur ersetzen. Wie jede andere Operation beginnt auch eine Pankreastumorresektion mit der Etablierung eines chirurgischen Zugangs zu dem Operationsgebiet. Eine auf den ersten Blick fehlende Tumordinfiltration der benachbarten Gefäße und/oder Organe kann oftmals erst im Verlauf der Operation entdeckt werden. Nur während der explorativen Laparotomie mit Darstellung der mesentericoportalen Ache, Darstellung der arteriellen Gefäße (A. mesenterica superior, Truncus coeliacus, A. hepatica) kann die gesamte Situation überblickt und letztendlich als resektabel oder irresektabel bewertet werden.

Das Ausmaß der Operation bei grenzwertig resektablen Tumoren soll unseres Erachtens wohl überlegt sein und den Zustand des Patienten sowie die Erfahrung des Operateurs berücksichtigen. Eine Tumordinfiltration kann makroskopisch nur bedingt von einer Entzündung unterschieden werden. Eine Schnellschnitt-Untersuchung kann je nach Entnahmestelle des Gewebes zu einem falsch-negativen Ergebnis und damit zu einer falschen Entscheidung führen. Im Zweifelsfall und bei makroskopischem Verdacht einer Tumordinfiltration der mesentericoportalen Venen sollte eine simultane Venenresektion erfolgen, falls keine klare Kontraindikation (wie Peritonealkarzinose oder Lebermetastasierung) besteht. In unserem Patientenkollektiv konnte bei 8 von 21 Patienten (Gruppe 1) mit postoperativ histologisch bestätigter Tumordinfiltration der venösen Gefäße durch eine erweiterte Operation mit Venenresektion eine R0-Resektion ermöglicht werden.

Nach der Entscheidung zu einer simultanen Gefäßresektion sollte diese möglichst mittels einer anatomischen Rekonstruktion erfolgen. Während einer Keilexzision des venösen Gefäßes wäre eine einfache Naht der Gefäßwand realisierbar, um dadurch ohne relevante Stenose den venösen Blutfluss wiederherzustellen. Im Fall einer Segmentresektion des Gefäßes ist die Anlage einer spannungsfreien Anastomose zu empfehlen. Laut mehreren Studien (22, 23, 24, 97, 99) führt eine End-zu-End-Anastomose oder ein Interponat zu keinem signifikanten Unterschied bezogen auf das postoperative Ergebnis.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass unter Inkaufnahme einer höheren perioperativen Transfusionsrate eine zusätzliche, simultane Venenresektion im Rahmen einer Pankreatikoduodenektomie mit ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf Morbidität, Mortalität und vergleichbarem Patientenüberleben verbunden ist. Der operative Mehraufwand bedingt keine Zunahme postoperativer Komplikationen und der Mortalität. Die Durchführung solcher Operationen sollte jedoch in einer Klinik mit entsprechender Expertise erfolgen, da hier ein

klarer Zusammenhang zwischen Fallzahl und geringer Mortalität besteht (50, 79, 80). Der wichtigste mit erhöhter Mortalität oder kürzerem Überleben assoziierte Faktor scheint eine höhere Risikogruppe der ASA-Klassifikation oder des ECOG-Status zu sein (54, 84, 88, 95). Allein ein hohes/höheres Alter des Patienten sollte kein Ausschlusskriterium für eine Pankreatikoduodenektomie mit simultaner Venenresektion darstellen (13, 87, 98).

In Anbetracht der zahlreichen genannten Studien halten wir eine simultane venöse Gefäßresektion im Falle einer vermuteten Tumorinfiltration für eine sinnvolle und nötige Option, um eine R0-Tumorresektion bei duktalem Pankreaskarzinom zu erreichen.

7 Literaturverzeichnis

1. Aufschnaiter M, Baert AL, Bahnini J, Beger HG, Beyer J-H, Bodner E, Classen M, Creutzfeldt W, Dagnini G, Donahue PhE, Duarte B, Fölsch UR, Fortner JG, Göke B, Gyr K, Hankemeier U, Hildebrandt J, Hoevels J, Hollender LF, Klöppel G, Lankisch PG, Largiadèr F, Lembcke B, Mach J, Marchal J, Marin G, Matter D, Michotey G, Nagel M, Notter G, Peiper H-J, Ramos JR, Reding R, Sarles H, Sarles J-C, Schafmayer A, Seifert G, Sigel B, Singer MV, Stöckmann F, Teichmann W, Warter P, Wenger JJ, Weill FS (2013) Die Praxis der Chirurgie. Pankreaschirurgie. Springer, Berlin Heidelberg. Kapitel 1, S. 1. ISBN-13: 978-3-642-95477-1
2. Howard JM, Hess W, Traverso W (1998) Johann Georg Wirsüng (1589 - 1643) and the pancreatic duct: the prosector of Padua, Italy. *J Am Coll Surg* 187(2):201-211
3. Schadewaldt H (1982) „Langerhans, Paul“, in: *Neue Deutsche Biographie*. Duncker & Humblot, Berlin. Band 13, S. 593. ISBN-13: 978-3428001941
4. Chandrakanth A, Mashaal D, Lavanya R (2011) History of pankreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB (Oxford)* 13(6):377-384
5. Squifflet J-P, Gruessner RWG, Sutherland DER (2008) The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg* 108(3):367-378
6. Middel C-D, Pühler W, Lilie H, Vilmar K (2011) Organspende und Organtransplantation in Deutschland, Bestandsaufnahme und Bewertung. *Deutscher Ärzte-Verlag*, 1. Aufl., Band 2, S. 205. ISBN-13: 978-3769134643
7. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremml K, Weg-Remers S, Wittenberg K, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin. Kapitel 3, S. 48. ISBN: 978-3-89606-288-8
8. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremml K, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin. Kapitel 3, S. 52. ISBN: 978-3-89606-298-7

9. Ormanns S, Esposito I, Siveke JT, Kirchner T, Neumann J (2014) Pathologie und Molekularpathologie des Pankreaskarzinoms. *Trillium Krebsmedizin* 23(3):110-115
10. Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W (2014) Duktales Pankreaskarzinom. Chirurgische Therapie, pathologische Aufarbeitung des Präparats, neoadjuvante, adjuvante und palliative Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 111(22):396-402
11. Epidemiologisches Krebsregister, Saarland: „Krebsregister Saarland. Ministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie“. Datenstand: September 2018. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>
12. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (2010) Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. 3. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg. Kapitel 41, S. 564, 566-567, 569. ISBN: 978-3-642-03807-5
13. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, Fietkau R, Follmann M, Friess H, Galle P, Geißler M, Glanemann M, Gress T, Heinemann V, Hohenberger W, Hopt U, Izbicki J, Klar E, Kleeff J, Kopp I, Kullmann F, Langer T, Langrehr J, Lerch M, Lühr M, Lüttges J, Lutz M, Mayerle J, Michl P, Möller P, Molls M, Münter M, Nothacker M, Oettle H, Post S, Reinacher-Schick A, Röcken C, Roeb E, Saeger H, Schmid R, Schmiegel W, Schoenberg M, Siveke J, Stuschke M, Tannapfel A, Uhl W, Unverzagt S, Van Oorschot B, Vashist Y, Werner J, Yekebas E (2013) S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol* 51:1395-1440
14. Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK (2002) Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications. AACC Press, Washington. Kapitel 19, S. 253-254; Kapitel 21, S. 266. ISBN: 1-890883-71-9
15. Hübner J, Bruns J, Heinemann V (2018) Gastrointestinale Tumoren. 1. Aufl., Elsevier, München. Kapitel 8, S. 366-367, 369-370. ISBN: 978-3-437-21152-2
16. Smits NJ, Reeders JW (1999) Imaging and staging of biliopancreatic malignancy: role of ultrasound. *Ann Oncol* 10(4):20-24
17. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, Nakaoka R, Kawasaki T (2004) Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 53(6):854-859
18. Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P (2008) Pylorus-preserving pancreatic head resection: a new standard for tumors. *Chirurg* 79(12):1107-1114
19. Scherber PR, Schuld J, Schlüter M, Von Heesen M, Mikneviciute J, Holländer S, Jacob P, Gäbelein G, Eisele R, Igna D, Glanemann M (2010) How to handle locally-advanced pancreatic ductal adenocarcinoma or the intraoperative incidental finding of a solitary liver

metastasis: do patients benefit from the extended resection? JOP. J Pancreas (Online) 17(4):394-401

20. Latona JA, Lamb KM, Pucci MJ, Maley WR, Yeo CJ (2016) Modified Appleby procedure with arterial reconstruction for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a literature review and report of three unusual cases. J Gastrointest Surg 20:300-306

21. Glanemann M, Shi B, Liang F, Sun X-G, Bahra M, Jacob D, Neumann U, Neuhaus P (2008) Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? World J Surg Oncol 6:123

22. Terasaki F, Fukami Y, Maeda A, Takayama Y, Takahashi T, Uji M, Kaneoka Y (2019) Comparison of end-to-end anastomosis and interposition graft during pancreatoduodenectomy with portal vein reconstruction for pancreatic ductal adenocarcinoma. Langenbecks Arch Surg 404(2):191-201

23. Kleive D, Berstad AE, Sahakyan MA, Verbeke CS, Naper C, Haugvik SP, Gladhaug IP, Line PD, Labori KJ (2018) Portal vein reconstruction using primary anastomosis or venous interposition allograft in pancreatic surgery. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 6(1):66-74

24. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Al-Hilli A, Aroori S, Bond-Smith G, Bramhall S, Coldham C, Hammond J, Hutchins R, Imber C, Preziosi G, Saleh A, Silva M, Simpson J, Spoletini G, Stell D, Terrace J, White S, Wigmore S, Fusai G (2017) Impact of portal vein infiltration and type of venous reconstruction in surgery for borderline resectable pancreatic cancer. Br J Surg 104(11):1539-1548

25. Heinemann V (2009) Aktuelle Standards in der Therapie des Pankreaskarzinoms. Im Fokus Onkologie (5):70-74

26. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H (2013) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 310(14):1473-1481

27. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, Bassi C, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Buckels J, Deakin M, Adab FA, Sutton R, Imrie C, Ihse I, Tihanyi T, Olah A, Pedrazzoli S, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW (2001) Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. Ann Surg 234(6):758-768

28. 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 W-O, Niedgerthmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. *JAMA* 297(3):267-277
29. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350:1200-1210
30. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth B-M, Wolf U (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Robert Koch-Institut (Hrsg.) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. Kapitel 3, S. 45. ISBN: 978-3-89606-208-6
31. Sternheim ET, Voigt J, Kaspar W, Dippold WG (2000) Das Pankreaskarzinom. *Internist* 41(9):848-859
32. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, Wolfgang C, Hruban RH, Schulick RD, Yeo CJ, Choti MA (2007) Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 141(5):610-618
33. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Leder G, Schwarz M, Poch B (2008) Bauchspeicheldrüsenkrebs - Heilungschancen minimal. *Dtsch Arztebl* 105(14):255-262
34. Welsch T, Büchler MW, Schmidt J (2008) Chirurgie des Pankreaskarzinoms. *Z Gastroenterol* 46:1393-1403
35. Tannapfel A (2010) Pankreaskarzinom. Molekulare und chirurgische Pathologie. *Pathologe* 31(2):225-228
36. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden P-O, Jacobsson G, Sellström H, Enander L-K, Linné T, Svensson C (1996) Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7(6):593-600
37. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC (1994) Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 81(6):882-885
38. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, Jackson GA, Hanley J, Wass VJ (1980) Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 281(6255):1589-1591
39. Heinemann V, Wilkowski R (2005) Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms. *Dtsch Arztebl* 102(40):2720-2725

40. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A (2017) ASA classification: Transition in the course of time and depiction in the literature. *Anaesthesist* 66(1):5-10
41. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A (2004) Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205-213
42. Clavien P-A, Sanabria JR, Strasberg SM (1992) Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 111:518-526
43. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M (2005) Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138(1):8-13
44. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P (2004) Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 21(1):54-59
45. Kleespies A, Eichhorn M, Seeliger H, Jauch K-W, Bruns CJ (2007) Klinische Anastomosenprobleme in der Pankreaschirurgie. *Viszeralchirurgie* 42:1-11
46. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P (2001) Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre. Results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 18(6):453-458
47. Haddad LBP, Scatton O, Randone B, Andraus W, Massault P-P, Dousset B, Soubrane O (2009) Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the conservative treatment of choice. *HPB (Oxford)* 11(3):203-209
48. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD (2004) Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 8(8):951-959
49. McMillan MT, Vollmer CM (2014) Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 399(7):811-824
50. Gooiker GA, Van Gijn W, Wouters MWJM, Post PN, Van de Velde CJH, Tollenaar RAEM (2011) Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg* 98(4):485-494
51. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D (2012) Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 36(4):884-891

52. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Bramhall S, White S, Wigmore S, Imber CJ, Fusai G (2014) Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg* 218(3):401-411
53. Gong Y, Zhang L, He T, Ding J, Zhang H, Chen G, Zhang D, Wu Z, Chen Q, Fan H, Wang Q, Bie P, Wang H (2013) Pancreaticoduodenectomy combined with vascular resection and reconstruction for patients with locally advanced pancreatic cancer: a multicenter, retrospective analysis. *PLoS One* 8(8):e70340
54. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, Werner J, Büchler MW (2016) Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 103(12):1683-1694
55. Marsoner K, Langeder R, Csengeri D, Sodeck G, Mischinger HJ, Kornprat P (2016) Portal vein resection in advanced pancreatic adenocarcinoma: is it worth the risk? *Wien Klin Wochenschr* 128(15-16):566-572
56. Yanagimoto H, Satoi S, Yamamoto T, Yamaki S, Hirooka S, Kotsuka M, Ryota H, Ishida M, Matsui Y, Sekimoto M (2020) Benefits of conversion surgery after multimodal treatment for unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 12(6):1428
57. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB (2011) Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 29(31):4105-4112
58. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul J-L, Gourgou-Bourgade S, De la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet J-B, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19):1817-1825
59. Malleo G, Maggino L, Marchegiani G, Feriani G, Esposito A, Landoni L, Casetti L, Paiella S, Baggio E, Lipari G, Capelli P, Scarpa A, Bassi C, Salvia R (2017) Pancreatectomy with venous resection for pT3 head adenocarcinoma: Perioperative outcomes, recurrence pattern and prognostic implications of histologically confirmed vascular infiltration. *Pancreatology* 17(5):847-857
60. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT (2006) Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 10(8):1106-1115

61. Aramaki M, Matsumoto T, Etoh T, Ishio T, Himeno Y, Sasaki A, Yada K, Kawano K, Kitano S (2003) Clinical significance of combined pancreas and portal vein resection in surgery for pancreatic adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 50(49):263-266
62. Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Giaccaglia V, Nigri G, Ravaioli M, Cescon M, Cucchetti A, Del Gaudio M (2009) Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann Surg Oncol* 16(4):817-825
63. Böttger T (1999) Is pancreaticoduodenectomy with portal vein resection indicated in patients with ductal pancreatic carcinoma? *Zentralbl Chir* 124(3):220-225
64. Tang D, Zhang J-Q, Wang D-R (2011) Long term results of pancreatectomy with portal-superior mesenteric vein resection for pancreatic carcinoma: a systematic review. *Hepatogastroenterology* 58(106):623-631
65. Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH (2018) The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): cross sectional study. *Int J Surg* 52:383-387
66. Cameron JL, He J (2015) Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg* 220(4):530-536
67. Mirrielees JA, Weber SM, Abbott DE, Greenberg CC, Minter RM, Scarborough JE (2020) Pancreatic fistula and delayed gastric emptying are the highest-impact complications after Whipple. *J Surg Res* 250:80-87
68. Fancellu A, Petrucciani N, Porcu A, Deiana G, Sanna V, Ninniri C, Perra T, Celoria V, Nigri G (2020) The impact on survival and morbidity of portal-mesenteric resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Cancers (Basel)* 12(7):1976
69. Van Geenen RCI, Ten Kate FJW, De Wit LTh, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ (2001) Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery* 129(2):158-163
70. Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I (2016) Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 103(3):179-191
71. Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM, Van Leeuwen DJ, De Wit LTh, Verbeek PCM, Gouma DJ (1994) Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 81(11):1642-1646
72. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, Cleary KR, Lowy AM, Fenoglio CJ, Pisters PW, Evans DB (1998) Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior

mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 85(5):611-617

73. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber C-J, Boudjema K, Wolf P, Jaeck D (2001) Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 182(2):120-129

74. Jain S, Sacchi M, Vrachnos P, Lygidakis NJ (2005) Carcinoma of the pancreas with portal vein involvement-our experience with a modified technique of resection. *Hepatogastroenterology* 52(65):1596-1600

75. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, Schurr PG, Liebl L, Thieltges S, Gawad KA, Schneider C, Izbicki JR (2008) En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 247(2):300-309

76. Joo I, Lee JM, Lee ES, Son J-Y, Lee DH, Ahn SJ, Chang W, Lee SM, Kang H-J, Yang HK (2019) Preoperative CT classification of the resectability of pancreatic cancer: interobserver agreement. *Radiology* 293(2):343-349

77. Hong SB, Lee SS, Kim JH, Kim HJ, Byun JH, Hong SM, Song K-B, Kim SC (2018) Pancreatic cancer CT: prediction of resectability according to NCCN criteria. *Radiology* 289(3):710-718

78. Marchegiani G, Todaro V, Boninsegna E, Negrelli R, Sureka B, Bonamini D, Salvia R, Manfredi R, Mucelli RP, Bassi C (2018) Surgery after FOLFIRINOX treatment for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: increase in tumour attenuation on CT correlates with R0 resection. *Eur Radiol* 28(10):4265-4273

79. Hata T, Motoi F, Ishida M, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Unno M (2016) Effect of hospital volume on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 263(4):664-672

80. Kim C-G, Jo S, Kim JS (2012) Impact of surgical volume on nationwide hospital mortality after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 18(31):4175-4181

81. Kriger AG, Karmazanovsky GG, Smirnov AV, Kharazov AF, Gorin DS, Raevskaya MB, Galkin GV, Revishvili ASH (2018) Diagnosis and treatment of pancreatic head cancer followed by mesenteric-portal vein invasion. *Khirurgiia (Mosk)* (12):21-29

82. Fusai GK, Tamburrino D, Partelli S, Lydkoudis P, Pipan P, Di Salvo F, Beghdadi N, Dokmak S, Wiese D, Landoni L, Nessi C, Busch ORC, Napoli N, Jang J-Y, Kwon W, Del Chiaro M, Scandavini C, Abu-Awwad M, Armstrong T, Hilal MA, Allen PJ, Javed A, Kjellman M, Sauvanet A, Bartsch DK, Bassi C, Van Dijkum EJM, Besselink MG, Boggi U, Kim S-W, He

J, Wolfgang CL, Falconi M (2020) Portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic neuroendocrine tumors. An international multicenter comparative study. *Surgery* 169(5):1093-1101

83. Roch AM, House MG, Cioffi J, Ceppa EP, Zyromski NJ, Nakeeb A, Schmidt CM (2016) Significance of portal vein invasion and extent of invasion in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 20(3):479-487; discussion 487

84. Torres SM, Vaz da Silva DG, Ribeiro HSC, Diniz AL, Lobo MM, De Godoy AL, De Farias IC, Da Costa WL, De Jesus VHF, Coimbra FJF (2020) Short-term outcomes after vascular resection for pancreatic tumors: Lessons learned from 72 cases from a single Brazilian Cancer Center. *J Surg Oncol* 121(5):857-862

85. Han S, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Han IW, You Y (2021) Long-term outcomes following en bloc resection for pancreatic ductal adenocarcinoma of the head with portomesenteric venous invasion. *Asian J Surg* 44(1):313-320

86. Jain S, Sharma GS, Kaushik M, Upadhyayula RS (2020) Venous resection for adenocarcinoma of head of pancreas: Does extent of portal vein resection affect outcomes? *Surgeon* 18(3):129-136

87. Tan E, Song J, Lam S, D'Souza M, Crawford M, Sandroussi C (2019) Postoperative outcomes in elderly patients undergoing pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 72:59-68

88. Al Faraï A, Garnier J, Ewald J, Marchese U, Gilabert M, Moureau-Zabotto L, Poizat F, Giovannini M, Delpero J-R, Turrini O (2019) International Study Group of Pancreatic Surgery type 3 and 4 venous resections in patients with pancreatic adenocarcinoma: the Paoli-Calmettes Institute experience. *Eur J Surg Oncol* 45(10):1912-1918

89. Peng C, Zhou D, Meng L, Cao Y, Zhang H, Pan Z, Lin C (2019) The value of combined vein resection in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma: a meta-analysis. *BMC Surg* 19(1):84-97

90. Shyr B-U, Chen S-C, Shyr Y-M, Wang S-E (2020) Surgical, survival, and oncological outcomes after vascular resection in robotic and open pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc* 34(1):377-383

91. Xie Z-B, Li J, Gu J-C, Jin C, Zou C-F, Fu D-L (2019) Pancreatoduodenectomy with portal vein resection favors the survival time of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score matching analysis. *Oncol Lett* 18(5):4563-4572

92. Bultmann U, Niedergethmann M, Gelos M (2020) Postoperative results, pathologic outcome, and long-term patency rate of autologous vein reconstruction of the mesentericoportal axis after pancreatectomy. *Langenbecks Arch Surg* [https://doi: 10.1007/s00423-020-02026-3](https://doi.org/10.1007/s00423-020-02026-3)
93. Callejas GH, Concon MM, De Rezende AQM, Chaim EA, Callejas-Neto F, Cazzo E (2019) Pancreaticoduodenectomy with venous resection: an analysis of 30-day morbidity and mortality. *Arq Gastroenterol* 56(3):246-251
94. Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Malinka T, Pelzer U, Denecke T, Pratschke J, Bahra M (2018) Routine portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol* 44(7):1094-1099
95. Tsiotos GG, Ballian N, Michelakos T, Milas F, Ziogou P, Papaioannou D, Salla C, Athanasiadis I, Razis E, Stavridi F, Psomas M (2019) Portal-mesenteric vein resection in borderline pancreatic cancer; 33 month-survival in patients with good performance status. *J Pancreat Cancer* 5(1):43-50
96. Wang F, Gill AJ, Neale M, Puttaswamy V, Gananadha S, Pavlakis N, Clarke S, Hugh TJ, Samra JS (2014) Adverse tumor biology associated with mesenterico-portal vein resection influences survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 21:1937-1947
97. Chan KS, Srinivasan N, Koh YX, Tan EK, Teo JY, Lee SY, Cheow PC, Jeyaraj PR, Chow PKH, Ooi LLPJ, Chan CY, Chung AYW, Goh BKP (2020) Comparison between long and short-term venous patencies after pancreatoduodenectomy or total pancreatectomy with portal/superior mesenteric vein resection stratified by reconstruction type. *PLoS One* 15(11):e0240737
98. Fang J-Z, Lu C-D, Wu S-D, Huang J, Zhou J (2017) Portal vein/superior mesenteric vein resection in pancreatic cancer treatment in the elderly. *Medicine (Baltimore)* 96(27):e7335
99. Hirono S, Kawai M, Tani M, Okada K-I, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H (2014) Indication for the use of an interposed graft during portal vein and/or superior mesenteric vein reconstruction in pancreatic resection based on perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg* 399(4):461-471

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Inzidenz des Pankreaskarzinoms (ICD-10, C25). Epidemiologische Daten für Deutschland 2013 - 2014 (7)</i>	7
Tabelle 2: <i>Überleben nach Resektion des Pankreaskarzinoms (33)</i>	12
Tabelle 3: <i>Gesamtzahl der operativen Eingriffe am Pankreas im untersuchten Zeitraum</i>	14
Tabelle 4: <i>ASA-Klassifikation 2010 (40)</i>	15
Tabelle 5: <i>Komplikationsklassifikation modifiziert nach Clavien-Dindo (41, 42)</i>	19
Tabelle 6: <i>Kriterien zur Einstufung des Grades einer Pankreasfistel nach ISGPF 2005 (43)</i>	20
Tabelle 7: <i>Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms nach UICC-Klassifikation (6. Auflage 2003) (12)</i>	21
Tabelle 8: <i>Grading des Tumorgewebes (12)</i>	21
Tabelle 9: <i>R-Klassifikation (12)</i>	21
Tabelle 10: <i>Demographische Daten beider Patientengruppen</i>	23
Tabelle 11: <i>Vor- und Nebenerkrankungen der Patienten</i>	24
Tabelle 12: <i>Stationärer Verlauf</i>	25
Tabelle 13: <i>Perioperative Daten</i>	26
Tabelle 14: <i>Postoperative Morbidität</i>	27
Tabelle 15: <i>Postoperative Ereignisse, die als Minor-Komplikationen gewertet wurden</i>	28
Tabelle 16: <i>Postoperative Ereignisse, die als Major-Komplikationen gewertet wurden</i>	30
Tabelle 17: <i>Inzidenz und Klassifikation einer postoperativen Pankreasfistel</i>	31
Tabelle 18: <i>Histopathologisches Ergebnis sowie R-Status des Präparates</i>	32
Tabelle 19: <i>CT-Diagnostik und histologischer Befund hinsichtlich Übereinstimmung einer Veneninfiltration</i>	33
Tabelle 20: <i>1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe 1 versus Gruppe 2</i>	34
Tabelle 21: <i>1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe 1 (Tumordinfiltration der Venen vs. keine Tumordinfiltration der Venen)</i>	35
Tabelle 22: <i>Pankreasfistelrate nach Pankreatogastrostomie und Pankreatojejunostomie (45)</i>	40

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Diagnostischer Algorithmus bei Pankreaskarzinom (13)</i>	9
Abbildung 2: <i>a. Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple und b. Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire (18)</i>	10
Abbildung 3: <i>End-zu-End-Pfortaderanastomose nach einer Segmentresektion der Vene (intraoperativer Befund)</i>	17
Abbildung 4: <i>Überlebenskurve nach Pankreaskopfresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit (Gruppe 1, n=71) bzw. ohne (Gruppe 2, n=71) simultane Venenresektion nach Kaplan-Meier</i>	33
Abbildung 5: <i>Überlebenskurve nach Pankreaskopfresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit simultaner Venenresektion (Gruppe 1) mit histologisch bestätigter Tumorinfiltration (n=21) sowie ohne Tumorinfiltration (n=50) nach Kaplan-Meier</i>	34
Abbildung 6: <i>Überlebenskurve nach Pankreaskopfresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit simultaner Venenresektion mit Veneninfiltration (Gruppe 1, n=21) sowie ohne Venenresektion (Gruppe 2, n=71) nach Kaplan-Meier</i>	35

10 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ASA-Klassifikation	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
BMI	Body Mass Index
C25	Diagnoseschlüssel für „Bösartige Neubildung des Pankreas“, siehe ICD-10
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CONKO-001	Charité Onkologie-001
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC-1	The European Study Group for Pancreatic Cancer-1
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
ICD-10	International statistical Classification of Diseases and related health problems-10
Insuff.	Insuffizienz
ISGPF	International Study Group of Pancreatic Fistula
i. v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Symbol für die Menge der natürlichen Zahlen
n. v.	nicht vorhanden
NYHA-Klassifikation	New York Heart Association Classification
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
sup.	superior
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNM-Klassifikation	Tumor, Node, Metastasis Classification
TVT	tiefe Venenthrombose
UICC	Union for International Cancer Control
V.	Vena
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

Teile dieser Arbeit wurden als Artikel im Jahr 2018 veröffentlicht:

Scherber PR, Miknevičiute J, Gäbelein G, Igna D, Glanemann M (2018)
Pancreatoduodenectomy with Simultaneous Venous Resection for Advanced Ductal
Pancreatic Head Cancer: A Case Control Study. Surgical Science 9:381-398

11 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Matthias Glanemann für die Betreuung, die Korrektur und die konstruktive Kritik während der Entstehung dieser Arbeit. Besonders möchte ich mich für das Vertrauen in meine Fähigkeiten und für die Geduld während der gesamten Zusammenarbeit bedanken.

Zugleich schätze ich die Unterstützung, die Ratschläge sowie die Rückmeldung meiner lieben Kollegen, die mir auch immer zu Seite standen, sehr.

Ohne die Mitarbeiter unseres Archives und der Ambulanz hätte ich viele für meine Doktorarbeit nötige Daten nicht ermitteln können. Ebenso waren viele Mitarbeiter der verschiedenen Praxen im Saarland bei der Inerfahrungbringung des weiteren Werdegangs der Studienpatienten sehr hilfreich, und dafür möchte ich mich ebenso bedanken.

Und zuletzt bedanke ich mich von meinem ganzen Herzen bei meiner Familie und meinen Eltern, die mich liebevoll und mit einem unmessbaren Verständnis während des Schreibens dieser Doktorarbeit begleitet haben. Die Zeit und die Rückendeckung, die mir meine Familie gewährt hat, hätte ich mir nicht besser wünschen können.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

13 Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 2 - Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Es waren keine Personen an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Ort, Datum

Unterschrift der/des Promovierenden