

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor: J.R. Izbicki

DISSERTATION

**Konventionelle Dissektionsmethoden versus Ultraschalldissektion im
Rahmen der Whipple'schen Operation – prospektiv randomisierte Studie**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Von

Anne Kerstin Stehr

aus Stuttgart

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.06.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. M. Bockhorn

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. K. Rheinshagen

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. J. Izbicki

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Das Pankreaskarzinom	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Risikofaktoren	1
1.1.2. Klinische Manifestation	2
1.1.3. Diagnose und Staging	3
1.2. Therapie des Pankreaskarzinoms	4
1.2.1. Operative Therapie des Pankreaskarzinoms	5
1.2.2. Postoperative Komplikationen	7
1.2.3. Konservative Therapie des Pankreaskarzinoms	9
1.3. Andere Indikationen zur Whipple Operation	9
1.3.1. Intrapapilläre muzinöse Neoplasie (IPMN)	9
Chronische Pankreatitis	10
1.3.2. Cholangiocelluläres Karzinom (CCC)	10
1.3.3. Ultraschalldissektion	11
2. Arbeitshypothese und Fragestellung	13
3. Methoden	15
3.1. Ziele der klinischen Prüfung	15
3.1.1. Hauptzielkriterium	15
3.1.2. Nebenzielkriterien	15
3.1.3. Studiendesign	15
3.2. Prüfpopulation	15
3.2.1. Einschlusskriterien	15
3.2.2. Ausschlusskriterien	16
3.3. Prüftherapie	16
3.3.1. Personelle Voraussetzungen, Einweisung und Training	16
3.3.2. Operationstechnik	16
3.3.3. Randomisierung	17
3.3.4. Dauer der Studienteilnahme	18
3.3.5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	18
3.4. Dokumentation	18
3.4.1. Clinical Report Forms (CRF)	18
3.4.2. Monitoring	18
3.5. Statistische Analyse	19
3.6. Fallzahlschätzung	19
3.7. Teststatistik	19
3.8. Ethische Aspekte	19
3.8.1. Datenschutz und Schweigepflicht	19
4. Ergebnisse	21
4.1. Pathologie	23
4.2. Einfluss von Ultraschalldissektion auf die Operationszeit	23
4.3. Intraoperative Effekte der Ultraschalldissektion	24
4.4. Kosten der Operation	25
4.5. Postoperatives Outcome	26
5. Diskussion	30
5.1. Operationszeit	30
5.2. Operationskosten	32
5.3. Blutverlust	33
5.4. Komplikationen	34
5.5. Beurteilung des Ultraschalldissektionsgerätes bei Pankreasoperationen	37

5.6. Ausblick	37
6. Zusammenfassung	40
6.1. Hintergrund.....	40
6.2. Methoden	40
6.3. Ergebnisse.....	40
6.4. Schlussfolgerung	40
Literaturverzeichnis	42

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Operation nach Whipple.....	6
Abb.2: pyloruserhaltender Whipple.....	7
Abb.3: Harmonic Wave ® Ultraschalldissektionsgerät.....	11
Abb.4: Flow Chart.....	22
Abb.5: Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Operationszeit.....	23
Abb.6: Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Präparationszeit.....	24
Abb.7: Einfluss der Ultraschalldissektion auf den Blutverlust.....	25
Abb.8: Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Operationskosten.....	25
Abb.9: Einfluss der Ultraschalldissektion auf das postoperative Outcome.....	26
Abb.10: Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Anzahl der Pankreasfisteln.....	27
Abb.12: Einfluss der Ultraschalldissektion auf das Vorkommen von Chylusfisteln.....	27
Abb.13: Einfluss der Ultraschalldissektion auf das Vorkommen von Hämorrhagien.....	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumor-Nodus-Metastase System und prognostische Gruppen.....	4
Tabelle 2: Clavien-Dindo Klassifikation.....	8
Tabelle 3: Klinisch-pathologische Daten für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten.....	29

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluourouracil
AC	Adenokarzinom der Ampulle
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BMI	Body Mass Index
CCC	Cholangiocelluläres Karzinom
CP	Chronische Pankreatitis
CRF	Clinical Report Form
DEPKR	Duodenum erhaltende Pankreaskopfresektion
IPMN	Intrapapilläre muzinöse Neoplasie
MOF	Multiorganversagen
NET	Neuroendokriner Tumor
PAC	Adenokarzinom des Pankreas
PD	Partielle Pankreastikoduodenektomie
PPPD	pyloruserhaltende partiele Pankreatoduodenektomie
ppWhipple	pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie
SAE	Serious Adverse Events
TNM	Tumor Nodus Metastase
UICC	International Union Against Cancer

1. Einleitung

1.1. Das Pankreaskarzinom

Maligne Tumoren des exokrinen Pankreas sind die vierthäufigste Krebstodesursache bei Männern und Frauen in Deutschland (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2010). 85 % der Tumoren sind Adenokarzinome, die ihren Ursprung im duktalem Epithelium haben (Jemal A, 2010).

Die operative Entfernung ist die einzige potentiell kurative Behandlung dieses Tumors. Aufgrund der seltenen und uncharakteristischen Frühsymptome erfolgt eine Diagnosestellung meist relativ spät. Hier liegt häufig bereits ein inoperables oder metastasiertes Tumorstadium vor. Es können etwa 15-20 % der Patienten operiert und somit kurativ behandelt werden. Selbst in diesem potentiell kurativ behandelbaren Stadium ist die 5-Jahres Überlebensrate sehr schlecht. Bei Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen liegt sie bei 25-30 %, bei Tumoren die bereits in die Lymphknoten metastasiert haben nur noch bei 10 % (Bilimoria KY, 2007).

1.1.1. Epidemiologie

In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen am Pankreaskarzinom bei Männern auf ca. 6380 und bei Frauen auf ca. 6980 geschätzt. Damit hat das Pankreaskarzinom bei Männern einen Anteil von 2,8 % und bei Frauen an 3,5 % an allen Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei etwa 69 Jahren und bei Frauen bei etwa 76. Das Lebenszeitrisko für die Erkrankung ist bei Männern und Frauen gleich und liegt bei etwa 1,4 % (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2010).

1.1.2. Risikofaktoren

Fünf bis 10 Prozent der Patienten mit malignen Tumoren des exokrinen Pankreas haben Verwandte ersten Grades mit dieser Erkrankung (Tersmette AC, 2001; Klein AP, 2001; Bartsch DK, 2004). Dies gilt besonders bei einer Manifestation in jungem Alter (Brune KA, 2010). Die hereditäre Pankreatitis stellt außerdem einen vererblichen Risikofaktor für das Pankreaskarzinom dar. 70

Jahre nach Manifestation der ersten Symptome dieser Erkrankung entwickeln 44 % der Patienten ein Pankreaskarzinom (Howes N, 2004).

Ein nicht genetischer Risikofaktor für das Pankreaskarzinom ist das Rauchen. In mehreren Kohorten- und Fall-Kontroll Studien wurde ein relatives Risiko von 1,5 für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms beschrieben (Mack TM, 1986; Farrow DC, 1990; Ghadirian P, 1991). Das Risiko steigt dabei mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten (Lynch SM, 2009) und sinkt bei Beendigung des Zigarettenkonsums (Fuchs CS, 1996). Übergewicht wird ebenfalls als ein bedeutender Risikofaktor erachtet. Dabei beträgt das relative Risiko 1,7 bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 kg/m² im Gegensatz zu einem BMI von 23 kg/m². Für körperliche Aktivität folgt eine Risikoreduktion für das Pankreaskarzinom (Michaud DS, 2001). Die Studienlage für den Einfluss von Kaffee, Alkohol, Aspirin und nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) auf das Pankreaskarzinom ist bisher umstritten.

Diabetes mellitus fördert das Erkrankungsrisiko. Eine Meta-Analyse von 20 Studien (vor allen Dingen über Diabetes mellitus Typ II) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem relativen Risiko von 2,1 für Diabetes mellitus (Everhart J, 1995).

1.1.2. Klinische Manifestation

Klassische klinische Manifestationen des Pankreaskarzinoms sind Ikterus, ungewollter Gewichtsverlust und unspezifische Oberbauchbeschwerden. (Kalser MH, 1985; Bakkevold KE, 1992). Bei 80-85 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder fortgeschrittenem, also metastasierten, Krankheitsgeschehen finden sich meist im Oberbauch lokalisierte Schmerzen, die auch in den Rücken ausstrahlen können. Der Gewichtsverlust durch die Erkrankung kann sehr deutlich und mit Anorexie, frühem Sättigungsgefühl, Diarrhoe oder Steatorrhoe vergesellschaftet sein. Ein Ikterus durch Obstruktion des Gallengangs wird häufig durch Juckreiz, acholische Stühle und dunklen Urin begleitet. Unglücklicherweise treten die krankheitsspezifischen Symptome aber erst auf, wenn die Krankheit fortgeschritten ist und die Tumoren somit irresektabel sind.

1.1.3. Diagnose und Staging

Der Verdacht auf eine auf ein Pankreaskarzinom hinweisende unklare Pankreasraumforderung wird meist aufgrund einer radiologischen Untersuchung geäußert, bei der sich Tumormassen im Pankreas darstellen. Diese obstruieren häufig den Ductus pancreaticus oder den Gallengang und führen so zu Symptomen. Der Grund für die radiologische Untersuchung ist meist die Abklärung von Symptomen. Methode der Wahl ist hierbei eine computertomographische (CT) Untersuchung mit Kontrastmittel (KM). Andere angewandte Verfahren sind die Sonographie (die meist die erste Untersuchung nach Auftreten der Symptome ist (Maringhini A, 1993), die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die MR Cholangiopankreatikographie. Anhand der Untersuchungen lässt sich meist die Ausdehnung der Krankheit und somit die kurative Resektabilität des Tumors abschätzen.

Kriterien für eine Resektabilität sind das Fehlen von Fernmetastasen, keine radiologischen Anhaltspunkte für eine Ummauerung oder Verschluss der Vena portae oder der Vena mesenterica superior durch den Tumor, sowie tumorfreies Fettgewebe um die Arteria hepatica, die Vena mesenterica superior und im Abdomenbereich (Callery MP, 2009). Im Zweifel kann eine Laparoskopie oder Laparotomie durchgeführt werden, um die Operabilität zu beurteilen. Dies ist auch in der Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf Standard.

Die ERCP ermöglicht eine Biopsie zur Entnahme von Gewebestücken für eine pathologische Untersuchung oder das Legen eines Stents, um Gallen- und Pankreasgang offenzuhalten und so den Abfluss von Galle und Pankreassaft zu gewährleisten.

Das Staging erfolgt nach dem Tumor-Nodus-Metastase System vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union International Contre le Cancer (UICC) (Edge SB, 2010), das in Tabelle 1 dargestellt ist.

Tabelle 1: Tumor-Nodus-Metastase System und prognostische Gruppen des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und Union International Contre le Cancer (UICC)

Tumor (T)	
TX	Tumorgröße kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Tumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitiert auf den Pankreas, 2cm oder weniger in der größten Ausdehnung
T2	Tumor limitiert auf den Pankreas, größer als 2cm in maximaler Ausdehnung
T3	Grenzüberschreitung des Pankreas, keine Invasion in Truncus coeliacus oder A. mesenterica
T4	Invasion des Tumors in den Truncus coeliacus oder in die A. mesenterica

Regionale Lymphknoten (N)	
NX	Regionaler Lymphknotenbefall kann nicht beurteilt werden
N0	Kein Befall der regionalen Lymphknoten
N1	Befall der regionalen Lymphknoten

Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Anatomische Stadien/prognostische Gruppen			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.2. Therapie des Pankreaskarzinoms

Die chirurgische Resektion des Pankreaskarzinoms stellt die einzigste kurative Behandlungsmöglichkeit dar. Sie ist bei etwa 15-20 % der Patienten durchführbar. Trotzdem ist die 5-Jahresüberlebensrate, auch bei R0 Resektion, gering. Nach Pankreatikoduodenektomie liegt diese bei 25-30 % bei lymphknotennegativen und bei 10 % bei lymphknotenpositiven Patienten (Trede M, 1990; Geer RJ, 1993; Tsao JI, 1994; Yeo CJ C. J., 1995).

Die Überlebensraten haben sich im Laufe der Jahre von etwa 3 % auf 25 % etwas verbessert, was daran liegen mag, dass in Lehrkrankenhäusern die Operationsindikation breiter gestellt wird und mehr Patienten operiert werden als früher. Zudem ist die perioperative Mortalitätsrate gesunken, die

Patientenselektion ist besser und es werden vermehrt adjuvante Therapien angewandt (Lim JE, 2003).

Als adjuvante Therapien werden heute systemische Chemotherapien, Bestrahlung oder die Radiochemotherapie als Kombination beider Therapieformen angewandt. Die neoadjuvante Therapie wird im Rahmen von Studien angewandt. Die ideale Therapieform wird allerdings weiterhin kontrovers diskutiert. Im Folgenden werden die operative Therapie sowie die konservativen Therapien zusammengefasst.

1.2.1. Operative Therapie des Pankreaskarzinoms

Die operative Standardtherapie des Pankreaskopfkarzinoms ist die Pankreatikoduodenektomie (Whipple Operation, siehe Abbildung 1). Sie umfasst die Entfernung des Pankreaskopfes, des Duodenums, der ersten 15 cm des Jejunum, des Gallengangs und der Gallenblase sowie einer distalen Gastrektomie. Die Rekonstruktion erfolgt in der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf standardisiert mit einer retrokolischen End-zu-Seit Pankreatojejunostomie in Single-Layer Technik mit 3/0 monofilament Nähten (Ethicon, Johnson&Johnson, Norderstedt, Germany). Eine separate Roux-en-Y Schlinge wird für die bilioenterische Anatomose und die Gastrojejunostomie angelegt. Die Fußpunktanastomose wird 50cm distal seit-zu-seit angelegt. So wird das Risiko für Ulcera im Restmagen vermindert und außerdem Reflux von Magensaft und Nahrung vorgebeugt. Zudem werden die Anastomosen geschont. Um den Truncus Coeliacus, die A. und V, mesenterica superior, retropankreatisch um die linke V. renalis und die linke Nebenniere wird eine Lymphknotendissektion durchgeführt. (Strasberg SM, 1997; Yeo, 2000; Pedrazzoli S, 2005).

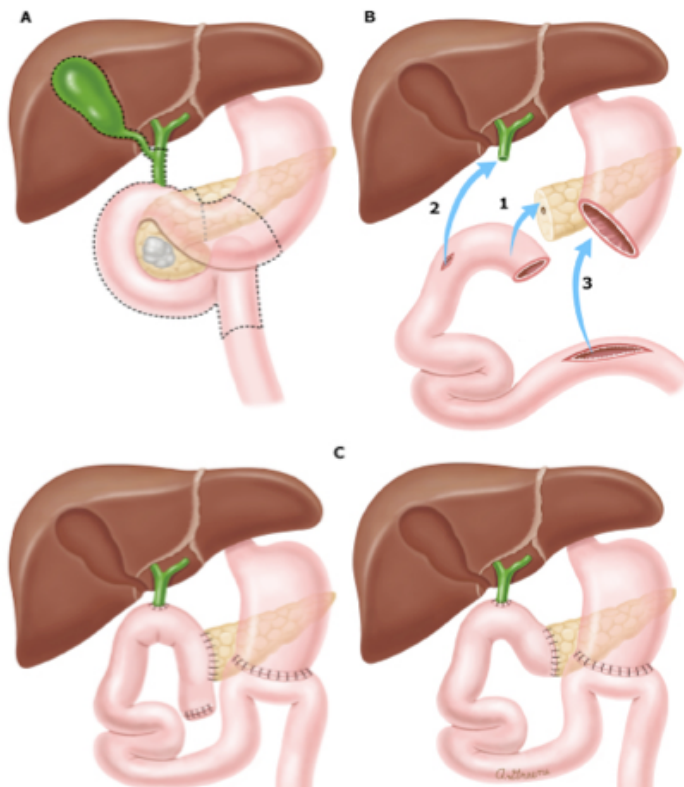


Abb.1: Operation nach Whipple. Abbildung A zeigt die Ursprüngliche Anatomie und das Resektionsausmaß. Abbildung B zeigt den Zustand nach Resektion und die Rekonstruktion. Dabei wird 1: eine Pankreatojejunostomie, 2: eine biliodigestive Anastomose und 3: eine Gastrojejunostomie durchgeführt. Abbildung C zeigt die postoperative Anatomie. Dabei bildet die linke Seite die End-zu-Seit Rekonstruktion und die rechte Seite die End-zu-End Rekonstruktion abhängig von der Pankreatojejunostomie ab. (uptodate, 2011)

Die perioperative Mortalitätsrate beträgt weniger als 4 % (Trede M, 1990; Yeo CJ C. J., 1997; Balcom JH 4th, 2001). Dazu haben High-Volume Center mit erfahrenen Chirurgen beigetragen (Birkmeyer JD W. A., 1999; Birkmeyer JD S. A., 2002) . Den Zusammenhang zwischen der Fallzahl der Krankenhäuser und Chirurgen und der postoperativen Mortalität bestätigte auch eine Metaanalyse aus 14 Studien (Gooiker GA, 2011). Die postoperative Mortalität ist umso geringer, je höher die Fallzahl des Krankenhauses ist.

Modifikationen des klassischen Whipple können das Outcome verbessern. Die pyloruserhaltende Pancreatikoduodenektomie (ppWhipple, siehe Abbildung 2) kann das Dumping Syndrom, Ulcera und Galle-Reflux Gastritis vermindern. Bei dieser Operation werden im Gegensatz zum klassischen Whipple das Magenantrum, der Pylorus und die proximalen 3 bis 6 cm des Duodenums erhalten. Letzteres ist anastomosiert zum Jejunum um die gastrointestinale Kontinuität zu erhalten. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der

Krankenhausmortalität oder des Gesamtüberleben zwischen Whipple und ppWhipple bei reduzierter Operationszeit und intraoperativem Blutverlust beim ppWhipple (Seiler CA, 2005; Lin PW, 2005).

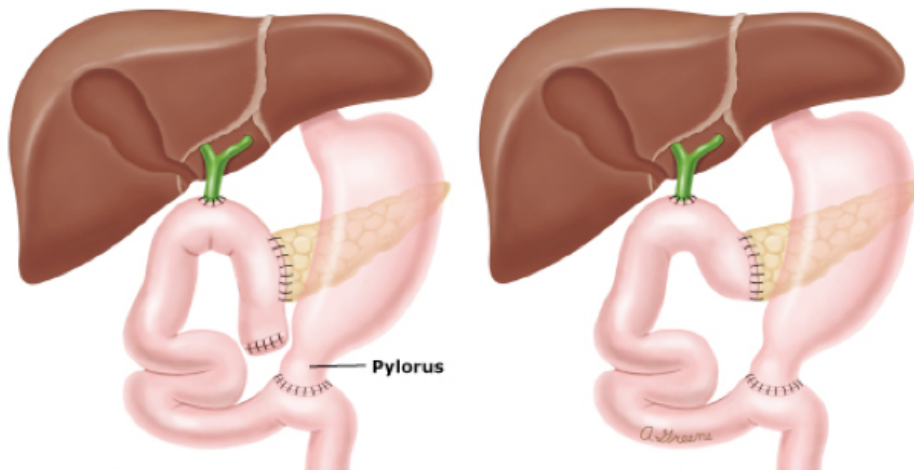


Abb. 2: Pyloruserhaltender Whipple. Die linke Seite bildet dabei eine End-zu-Seit Pankreatojejunostomie ab. Die rechte Seite bildet eine End-zu-End Pankreatojejunostomie ab. Auf beiden Abbildungen ist das proximale Duodenum zu erkennen, das nach ca. 3cm abgesetzt wird und mit dem Jejunum anastomosiert. (uptodate, 2011)

Außerdem können ultraradikale, multiviszerales Resektionen erfolgen, bei denen zum Beispiel die Vena Portae entfernt wird, eine totale Pankreatektomie oder eine erweiterte retroperitoneale Lymphadenektomie erfolgt. Sie ermöglichen die Resektion von multifokalen Erkrankungen (Fortner, 1973).

Gefäßresektionen mit Rekonstruktion von Teilen der Vena portae oder der Vena mesenterica superior können durchgeführt werden bei isoliertem und limitiertem Tumoreinbruch in die Vena mesenterica superior, die Vena portae oder den Confluens dieser beiden Venen (Evans DB, 2009). In High-Volume Centern sind die Morbidität und die Mortalität ähnlich wie in Eingriffen ohne Gefäßrekonstruktion. Die Prognose ist nicht schlechter, solange eine makroskopisch komplette Resektion erfolgt ist (Tseng JF, 2004; Raut CP, 2007; Martin RC 2nd, 2009).

1.2.2. Postoperative Komplikationen

Anastomoseninsuffizienzen sind klinisch relevante Komplikationen der Pankreatikoduodenektomie und treten bei 5 bis 10% der Patienten auf (Cullen

JJ, 1994). Risikofaktoren für diese Komplikation sind präoperativer Ikterus, eingeschränkte Nierenfunktion und intraoperativer Blutverlust (Yeh TS, 1997).

Ischämische Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie sind meist durch eine bereits präoperativ bestehende Stenose des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior oder durch eine intraoperativen Verletzung der A. hepatica bedingt. Es resultieren dann Anastomosendehiszenzen, Leberversagen oder intestinale Nekrosen. Dieses ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Ein präoperatives Spiral-CT kann hämodynamisch signifikante arterielle Stenosen detektieren. Diese können dann, um Komplikationen vorzubeugen präoperativ mit einem Stent versorgt werden (Gaujoux S, 2009).

Prognostisch günstig sind außer dem Lymphknotenstatus eine Tumorgröße unter 3cm, Tumorlokalisation im Pankreaskopf, tumornegative Resektionsränder, gute Differenzierung und intraoperativer Blutverlust unter 750ml (Yeo CJ C. J., 1997; Millikan KW, 1999; Benassai G, 2000; Meyer W, 2000; Cameron JL, 2006) .

Postoperative Komplikationen können mittels der Clavien-Dindo Klassifikation (siehe Tabelle 2) beurteilt werden. Diese Klassifikation wurde eingeführt, um das Outcome von Operationen weltweit vergleichbar zu machen und somit auch das Einführen von Therapiestandards zu erleichtern (Dindo D, 2004; Clavien PA, 2009)

Tabelle 2: Clavien-Dindo Klassifikation zur Klassifikation postoperativer Komplikationen wie sie in dieser Arbeit verwandt wurde (Clavien PA, 2009; Dindo D, 2004)

Grad I	Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, die keine pharmakologischer, chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention bedürfen
Grad II	Benötigung von pharmakologischen Interventionen, auch Bluttransfusionen oder parenteraler Ernährung
Grad III	Benötigung von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen
Grad IIIa	Intervention nicht unter Allgemeinanästhesie
Grad IIIb	Intervention unter Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine Intensivbehandlung notwendig machen
Grad IVa	Mit Dysfunktion eines einzelnen Organs
Grad IVb	Mit Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

1.2.3. Konservative Therapie des Pankreaskarzinoms

Systemische Chemotherapien, Radiotherapien oder Radiochemotherapien werden adjuvant angewandt, um das Outcome von Patienten mit R0 Resektion zu verbessern. Es gibt keinen Konsens bezüglich des optimalen Managements der Patienten nach einer Operation. Die Handhabung unterscheidet sich zudem in Europa und den USA.

Patienten sollten in klinische Studien eingebunden werden, um die Vorteile von Chemotherapien und/oder Radiochemotherapien, sowie neuen Therapieformen zu evaluieren. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt zum Beispiel eine 5-Fluorouracil (5-FU) basierte Chemotherapie mit Gemcitabine (NCCN, 2011).

Neoadjuvante Therapien sollen die Resektabilität von Tumoren erhöhen und somit Patienten einer operativen Therapie zuführen, die primär irresektabel sind. Zudem sollen sie das Gesamtüberleben verlängern. Allerdings haben Studien gezeigt, dass eine Therapie mit 5-FU nicht die Resektabilität und das Gesamtüberleben verbessert. Die perioperative Morbidität und Mortalität verschlechterte sich allerdings auch nicht (Pilepich MV, 1980; Ishikawa O, 1989; Jessup JM, 1993). Gemcitabin basierte Radiochemotherapien sind toxischer als 5-FU basierte Regime. Die Erfahrung mit neoadjuvanten Chemotherapien ist allerdings begrenzt. (Palmer DH, 2007; Heinrich S, 2008)

1.3. Andere Indikationen zur Whipple Operation

1.3.1. Intrapapilläre muzinöse Neoplasie (IPMN)

IPMNs sind zystische Neoplasien des Pankreas. Sie treten als muzinöse Ektasien der Pankreasgänge und als intraduktale papillär muzinöse Tumoren auf. Sie sind potentiell maligne und sichtbar (>1 cm). Sie sind epithelial und bestehen aus muzin produzierenden Säulenzellen. Der Grad der zellulären Atypien ist unterschiedlich (Longnecker DS, 2005; Hruban RH, 2004). Sie werden klassifiziert in Low Grade Dysplasien (Adenome), moderate Dysplasien (Borderline), hochgradige Dysplasien (Carcinoma in Situ) und in invasive Karzinome (Grützmann R, 2010). Bei einer IPMN im Pankreashauptgang beträgt das Risiko für ein Carcinoma in situ oder ein invasives Karzinom annähernd

70%. Zudem gibt es keine radiologischen oder klinischen Charakteristiken, um dieses sicher vorauszusagen oder auszuschließen (Tanaka M, 2006).

Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist ein Syndrom, das zu progressiven entzündlichen Veränderungen im Pankreas führt. Dies beinhaltet strukturelle Schäden, die zu Beeinträchtigungen der exokrinen und endokrinen Funktion des Organs führen können (Steer ML, 1995). Im Gegensatz zur akuten Pankreatitis kann die chronische Pankreatitis lange klinisch stumm verlaufen. Symptome können zum Beispiel die schmerzlose Pankreasinsuffizienz sein. Die Serumamylase und Lipase sind normalerweise nicht erhöht. Morphologisch wird diese Erkrankung durch fokale mononukleäre Infiltrate und Fibrose charakterisiert.

Klinisch manifestiert sich die chronische Pankreatitis meist durch abdominellen Schmerz. Dieser ist epigastrisch lokalisiert, strahlt in den Rücken aus und kann 15-30 min postprandial verstärkt sein. Nausea und Erbrechen können damit vergesellschaftet sein (Ammann RW, 1999). Schmerzen (normalerweise weniger als 10 Tage) wechseln sich mit schmerzfreien Intervallen ab. Die Schmerzattacken sind anfangs diskret und nehmen im Laufe der Erkrankung an Intensität zu. Die Pankreasinsuffizienz führt dazu, dass Patienten mit starker exokriner Dysfunktion keine komplexe Nahrung mehr verdauen können. Klinisch signifikante Mangelercheinungen treten allerdings erst ab einem Verlust von 90 % der Pankreasfunktion auf. Es treten Steatorrhoe, häufig mit Vitaminmangelsyndromen (Toskes PP, 1971) und Diabetes, in späteren Krankheitsstadien, auf (Malka D, 2000). Die Diagnose wird mittels eines Labors und mit CT Untersuchungen gestellt.

1.3.2. Cholangiocelluläres Karzinom (CCC)

Das CCC entwickelt sich aus den epithelialen Zellen des Gallenganges. Das CCC ist selten, aber häufig letal, da die Diagnose meist erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien gestellt wird. Sie können intrahepatisch, perihilär oder extrahepatisch distal lokalisiert sein. Tumoren, die die Gallengangsbifurkation einschließen, werden Klatskin Tumoren genannt (de Groen PC, 1999). Diese werden meist symptomatisch, sobald sie den Gallengang obstruieren und imponieren dann als schmerzloser Ikterus. Dazu kommen Juckreiz (66 %), abdomineller Schmerz (30-50 %), Gewichtsverlust (30-50 %) und Fieber (bis 20

%) (Nakeeb A, 1996; Nagorney DM, 1993). Die Diagnose kann mitunter schwierig sein. Bei bis zu einem Drittel der Patienten mit Obstruktionen des Gallengangs, die auf ein CCC hinweisen, ist eine benigne fibrotische Erkrankung oder Metastasen anderer maligner Erkrankungen Grund für die Symptome. Präoperativ wird eine Sonographie des Abdomes, ein CT, eine MRCP und/oder ERCP und ein Labor mit Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 durchgeführt.

1.3.3. Ultraschalldissektion

Das Ultraschalldissektions- und Koagulationsgerät (Harmonic Scalpel®) wandelt Ultraschallwellen in mechanische Energie am funktionellen Ende des Gerätes um. Ein piezoelektrischer Kristall im Handgriff des Instruments generiert Vibrationen mit einer Frequenz von 55500 pro Sekunde und einer variablen Amplitude von 50 bis 100 mcm (McCarus, 1996). Das führt zum Aufbrechen von Hydrogenbindungen und erzeugt Wärme, die zu Denaturierung von Proteinen und zu Separation von Gewebe führen kann. Diese Effekte werden bei Gewebetemperaturen von 60 bis 80 °C erreicht und resultieren in einer Koagulation. Vorteil ist, dass die Austrocknung und Verkohlung des Gewebes, wie sie klassischerweise bei Temperaturen über 80 °C bei der Elektrokoagulation auftritt, verhindert wird (Amaral, 1994).



Abb. 3: Harmonic Wave® Ultraschalldissektionsgerät. Der Schaft ist 18 cm lang und hat einen Durchmesser von 8,5 mm. Die Klinge ist 18 mm lang. Mit dem Gerät können Gefäße bis 5 mm Durchmesser verschlossen werden (Ethicon Endo Surgery, 2011)

Das Harmonic Scalpel® ist in offenen und laparoskopischen Operationsverfahren getestet worden (Ou CS, 2002; Gil-Moreno A, 2005). Als Vorteile gegenüber klassischen elektronischen Geräten werden eine geringe thermische Ausbreitung im Gewebe, geringe Verkohlung und eine geringe Rauchentwicklung beschrieben. Außerdem besteht, da kein Strom verwandt wird, keine Gefahr für Verletzungen durch Elektrik (Amaral, 1994; McCarus, 1996). Ein weiterer Vorteil ist, dass der Operateur keine Instrumente wechseln muss, da er mit dem Ultraschalldissektionsgerät sowohl schneiden, koagulieren und präparieren kann.

Es gibt multiple Studien zur Anwendung des Ultraschalldissektionsgeräts bei laparoskopischen Operationen. So kann es bei einer laparoskopischen Cholecystektomie zu kürzeren Operationszeiten und weniger Gallenblasenverletzungen verhelfen (Wang CJ, 2005).

Nachteile sind, dass das Harmonic Scalpel® keine Gefäße über 3 bis 5 mm koagulieren kann (McCarus, 1996). Außerdem sind erhöhte Kosten durch nicht wieder verwendbare Instrumente und erhöhte thermische Belastung des Gewebes bei Anwendung auf dem höchsten Energielevel über 5 Sekunden zu erwarten (Phillips CK, 2008). Die Anwendung des Gerätes erfordert Erfahrung und der Operateur muss in der Lage sein, sich dem anzupassen. Deswegen ist es benutzerabhängig.

Das Instrument hat 5 Stufen. Meist wird empfohlen, Stufe 3 zum Schneiden und Stufe 5 zum koagulieren zu benutzen. Der Unterschied zwischen den Stufen ist die Amplitudengröße. Legt die Klinge des Instruments längere Entfernungen pro Vibration zurück, wird mehr Wärme generiert und der mechanische Effekt verstärkt sich. Das resultiert in schnellerer Separation des Gewebes und geringerer Koagulation.

In einer retrospektiven Studie wurde der Einsatz von Ultraschalldissektionsgeräten bei distalen Pankreatektomien untersucht. Dort zeigte sich ein reduziertes Risiko von postoperativen Pankreasfisteln nach Einsatz des Gerätes (Fowler, 1996)

2. Arbeitshypothese und Fragestellung

Der klassische Whipple und der pyloruserhaltende Whipple sind häufig durchgeführte Operationen, um benigne und maligne Erkrankungen im Pankreaskopf zu resektieren. Alle Operationen beinhalten eine zeitaufwändige manuelle Dissektion des Pankreaskopfes, und je nach Eingriff des Duodenums, des Gallengangs und des distalen Magens. Eine angemessene Blutstillung ist hierbei notwendig, um intra- und postoperativ Komplikationen zu vermeiden und das Outcome der Patienten zu verbessern.

In den letzten Jahren wurden Ultraschalldissektionsgeräte entwickelt, die Gefäße verschließen und simultan durchtrennen können. Sie fanden erstmals Anwendung in der laparoskopischen Chirurgie (Bischof G, 1999; Kunde D, 2003). Diese Studien zeigten keine Unterschiede im postoperativen Verlauf im Vergleich zur Elektrokoagulation. Die Operationszeit und die Blutungen waren allerdings reduziert (Farin, 1994; Meltzer RC, 1994). Bei offenen viszeralchirurgischen Operationen sind diese Fragestellungen bisher wenig untersucht.

Heute sind auch Ultraschalldissektionsgeräte vorhanden, die bei offenen Operationsverfahren eingesetzt werden können. Sie werden bisher noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt. (Amaral, 1994; Fowler, 1996). Die Reduzierung des Blutverlustes bei der Mobilisation und Dissektion im Rahmen von komplexen viszeralchirurgischen Operationen ist allerdings wichtig. Eine gleichzeitige Koagulation und Dissektion ist sinnvoll, um die Operationszeit zu vermindern, den Blutverlust zu verringern und Komplikationen zu vermeiden. Studien zum Einsatz von Ultraschalldissektionsgeräten beim Whipple und dem ppWhipple sind bisher nicht vorhanden. Eine Reduktion der Operationszeit, des Blutverlustes, der peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität ist sinnvoll, um das Outcome der Patienten zu verbessern, die Kosten der Operation und des Krankenhauses zu vermindern und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zu reduzieren. Es ist also zu untersuchen, ob die Ultraschalldissektion bei diesen Operationen einen ähnlich positiven Einfluss hat wie in der laparoskopischen Chirurgie.

In der Klinik für Allgemein-, Visceral und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurde eine unveröffentlichte kleine

Pilotstudie mit einem Ultraschalldissektionsgerät, die klassische Whipple Operationen einschloss, durchgeführt. Ziel der Untersuchung war der Vergleich des Blutverlustes und der Operationszeit zwischen Ultraschalldissektionsgerät und Elektrokoagulation. Diese versprach eine Reduktion des Blutverlustes und der Operationszeit durch Verwendung des Ultraschalldissektionsgerätes. Deswegen wurde eine prospektiv-randomisierte Multicenterstudie durchgeführt, die Thema der vorliegenden Arbeit ist. Hier sollte eine große Patientenzahl untersucht werden. Außer dem Blutverlust und den Komplikationen sollte der Einfluss des Ultraschalldissektionsgerätes auf die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität sowie die Kosten des Eingriffs untersucht werden.

3. Methoden

3.1. Ziele der klinischen Prüfung

3.1.1. Hauptzielkriterium

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Ultraschalldissektionsgerätes Harmonic Wave[®] im Vergleich zu konventionellen Dissektionsmethoden. Das primäre Zielkriterium war die Operationszeit gemessen vom ersten Schnitt der Operation bis zum kompletten Verschluss der Haut.

3.1.2. Nebenzielkriterien

Sekundäre Endkriterien dieser Studie waren die Präparationszeit, welche definiert ist als die Zeit vom ersten Schnitt bis zum Ende der Präparation des Pankreaskopfes. Außerdem wurde der perioperative Blutverlust gemessen. Dieser wurde vom Anästhesiepersonal berechnet, indem die Differenz aus dem Absaugedvolumen während der Operation und dem intraoperativen Infusionsvolumen gebildet wurde. Die intra- und postoperativen Komplikationen wurden mittels der Clavien-Dindo Klassifikation erfasst. Zudem wurde eine Kostenanalyse erstellt.

3.1.3. Studiendesign

Diese kontrollierte, prospektiv-randomisierte Multicenterstudie wurde zwischen März 2009 und Juni 2011 durchgeführt. Die potentielle Ökonomisierung durch ein Ultraschalldissektionsgerät im Vergleich zu konventionellen Methoden wurde bei der konventionellen Pancreatikoduodenektomie und der pyloruserhaltenden Pancreatikoduodenektomie erfasst. Ein nationales (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) und zwei internationale high-volume Center (Agia Olga Krankenhaus in Athen, Griechenland und das Universitätsklinikum Mailand, Italien) mit vergleichbar hohem Standard nahmen an der Studie teil. Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf werden pro Jahr etwa 200 Whipple Operationen durchgeführt.

3.2. Prüfpopulation

3.2.1. Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit der Indikation zum klassischen Whipple und dem pyloruserhaltenden Whipple eingeschlossen. Das Staging erfolgte wie oben

beschrieben nach dem Tumor-Nodus-Metastase System vom AJCC / UICC (Edge SB, 2010). Die Operabilität wurde in einer explorativen Laparotomie nach dem präoperativem Staging festgestellt.

3.2.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen eine Duodenum erhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR), eine distale Pankreatektomie oder eine totale Pankreatektomie durchgeführt wurde. Außerdem Patienten im UICC Stadium IV mit vor der explorativen Laparotomie nicht feststellbaren Fernmetastasen, zum Beispiel in der Leber oder in Form einer Peritonealkarzinose. Zudem Patienten mit ausgedehnter Gefäßinfiltration des Tumors oder Patienten, die einer multiviszeralen Resektion zugeführt wurden von dieser Untersuchung ausgeschlossen. Die multiviszerale Resektion betraf eine Resektion, die nicht den nur distalen Magen, das Duodenum, die erste Schleife des Jejunum, die Gallenblase, den distalen Gallengang, die Gallenblase, tangentielle Resektionen der Pfortader oder die Milz, sondern auch andere Organe einschloss.

3.3. Prüftherapie

3.3.1. Personelle Voraussetzungen, Einweisung und Training

Maximal drei erfahrene Chirurgen, die vertraut mit allen drei Eingriffen waren und diese häufig durchführen, führten in jedem Prüfcenter die Operationen durch. Die Operationstechnik war standardisiert auf einem hohen Level und die Zentren waren High-Volume Zentren. Alle Chirurgen waren mit dem Harmonic Wave[®] Ultraschalldissektionsgerät vertraut.

3.3.2. Operationstechnik

Alle Patienten erhielten präoperativ eine intravenöse single-shot Antibiotikaphylaxe (Cefuroxim und Metronidazol), die 4 Stunden postoperativ noch einmal wiederholt wurde. Dies geschah nach Anleitung der Anästhesie.

Es wurde die klassische Whipple Operation oder die pyloruserhaltende Whipple Operation nach der Randomisierung in die beiden Untersuchungsgruppen durchgeführt. Wenn die Präparation mit dem Harmonic Wave[®] Dissektor durchgeführt wurde, wurde dieser anstatt klassischer Koagulation, Clipping oder Nähte eingesetzt. Nur größere Gefäße über 5 mm Durchmesser wurden primär ligiert. Bei Darmdissektionen wurden konventionelle Techniken angewandt.

In der Resektionsphase wurde der Harmonic Wave[®] Dissektor für die Durchtrennung des Ligamentum gastrocolicum und somit die Eröffnung der Bursa omentalis, für die Mobilisation des Duodenums nach Kocher, die Dissektion des Ligamentum hepatoduodenale und des Truncus coeliacus, der intraaortocavalen Lymphadenektomie und der Dissektion des Duodenums und des Pankreaskopfes eingesetzt.

Die Absetzung des Magens und des proximalen Jejunums erfolgte mit dem Stapler, die Durchtrennung von Gallengang und Pankreas erfolgte konventionell mit dem Messer oder dem Elektrokauter. Die A. gastroduodenalis und die A. gastrica dextra wurden ligiert.

Die Rekonstruktionsphase wurde ohne Einsatz des Harmonic Wave[®] Dissektor durchgeführt. Die Eröffnung von Dünndarm und Magen für die Anastomosen erfolgte mit dem Elektrokauter.

Wurden die Patienten in die konventionelle Operationsgruppe randomisiert, erfolgte die gesamte Operation unter Verwendung konventioneller Techniken, wie dem Elektrokauter, dem Skalpell oder Nähten. Der Harmonic Wave[®] Dissektor wurde in dieser Gruppe zu keinem Zeitpunkt angewandt.

Die Rekonstruktion wurde standardisiert durchgeführt. Es wurde eine retrocolische End-zu-Seit Pankreatojejunostomie in single-layer Technik mit 3/0 monofilament Nähten (Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland) bei allen Operationen durchgeführt. Für die biliodigestive Anastomose und Gastroenterostomie wurde eine separate Roux-Y Schlinge verwendet. Die Fußpunktanastomose wurde 50cm distal seit-zu-seit angelegt.

3.3.3. Randomisierung

Die Randomisierungslisten wurden für jedes Studiocenter über einen online Zugang separat erstellt. Die Patienten wurden vor der Operation in 2 Gruppen randomisiert:

- Gruppe A: Benutzung des Ultraschalldissektionsgeräts bei allen möglichen Gelegenheiten. Nur Gefäße über 5 mm wurden klassisch mit einer Naht verschlossen.
- Gruppe B: konventionelle Operationstechnik

Die Patienten wurden verblindet über der Art der Dissektionstechnik. Das Ergebnis der Randomisierung wurde dem Operationsteam am Tag der Operation mitgeteilt.

3.3.4. Dauer der Studienteilnahme

Die Studienteilnahme beschränkte sich auf den Hospitalisierungszeitraum der Patienten.

3.3.5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die zum Tode führen, lebensbedrohlich sind, die Hospitalisierung verlängern oder zu einer bleibenden oder erheblichen Behinderung führen.

Alle Serious Adverse Events (SAE) und unerwarteten Adverse Events, die während der Studie auftraten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigten, wurden von den Prüfarzten innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnis an den Leiter der klinischen Prüfung gemeldet.

3.4. Dokumentation

3.4.1. Clinical Report Forms (CRF)

Zur Dokumentation von studienrelevanten Daten wurden an den Prüfzentren verschiedene CRFs erstellt. Patientenbezogene CRFs wurden in einem Prüfarztordner aufbewahrt. Dieser beinhaltete sämtliche Informationen, die während der Screeningphase, der Randomisierung und der Studienuntersuchungen auf Seite der Prüfarzte gesammelt wurden. Dies umfasst die Stammdaten, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Randomisierungsdaten und die Daten bezüglich primärer und sekundärer Endpunkte.

3.4.2. Monitoring

Das Monitoring erfolgte von den klinikinternen Studiencentern. Diese überprüften die Dokumentation, die innere und äußere Konsistenz und die Vollständigkeit und Einhaltung des Studienprotokolls. Außerdem wurde der Schutz der Patientenrechte überwacht.

3.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde in der Abteilung für medizinische Statistik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Dazu wurde SPSS Version 18.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) verwandt. Die Power basierte auf einer kleinen Pilotstudie, deren Daten nicht veröffentlicht sind.

3.6. Fallzahlschätzung

Für die Kalkulation wurden eine durchschnittliche Operationszeit von 360 Minuten und ein erwarteter Zeitunterschied von 60 Minuten zwischen den beiden Gruppen angenommen. Darauf basierend sind 160 Patienten die minimale Fallzahl, wobei 80 Patienten in jede Gruppe randomisiert wurden. Es wurde eine Patientenzahl von 217 festgelegt, da statistisch mit einem Drop-Out von 57 Personen zu rechnen war.

3.7. Teststatistik

Die Kalkulationen wurden mit einer Power von $1 - \beta = 0,9$ und einem α -Fehler von 0,05 durchgeführt. Für den Vergleich der Endpunkte und Patientencharakteristiken wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Normal verteilte Werte wurden als arithmetischer Mittelwert (SD) aufgezeichnet. Unterschiede wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Unterschiede von Werten mit Signifikanzwerten von beidseitig $p < 0,05$ wurden als signifikant bezeichnet.

3.8. Ethische Aspekte

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Die Nummer ist 2908. Sie wurde mit den ethischen Prinzipien der Vereinbarung von Helsinki durchgeführt.

3.8.1. Datenschutz und Schweigepflicht

Um die Anonymität und Vertraulichkeit der patienten- und studienbezogenen Daten zu schützen wurden folgende Maßnahmen getroffen:

- Die patientenbasierten CRFs werden an den Prüfzentren zusammen mit der Patientenakte aufbewahrt und genießen denselben Datenschutz wie diese. Die Monitore, die die patientenbasierten CRFs und die Patientenakte einsehen, dürfen dies nur, soweit es ihre Aufgabe erfordert und sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

- Alle Unterlagen, die die Prüfbentren verlassen, enthalten nur anonymisierte Patientendaten. Der patientenbezogene CRF enthält keine personenbezogenen Daten, die nicht anonymisiert sind.

4. Ergebnisse

Für diese Studie sollten 150 Patienten randomisiert werden, um diese auf 75 Patienten pro Prüfgruppe aufzuteilen. Die Patientenzahl wurde allerdings während der Studie erhöht, da nach der Randomisation häufig abweichende oder sehr ausgedehnte Eingriffe durchgeführt wurden. 184 von 255 Patienten wurden in die Studie im Zeitraum von März 2009 bis Mai 2011 eingeschlossen. 70 Patienten wurden aufgrund der Ausschlusskriterien ausgeschlossen und ein Patient wegen technischer Probleme. 128 Patienten wurden in Gruppe A randomisiert. 70 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen: 6 aufgrund von DEPKR, 27 aufgrund multiviszeraler Resektionen, 5 wegen distaler Pankreatektomien, 8 wegen totaler Pankreatektomien, 17 aufgrund von palliativen Operationen und 7 aufgrund anderer Eingriffe. 127 Patienten wurden in Gruppe B randomisiert. 83 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen: 15 Patienten wegen DEPKR, 23 Patienten wegen multiviszeraler Resektionen, 4 Patienten aufgrund einer distalen Pankreatektomie, 11 Patienten wegen totaler Pankreatektomien, 24 Patienten wegen palliativer Operationen und 6 Patienten wegen anderer Eingriffe.

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

Bei 60 Patienten wurde ein klassischer Whipple und bei 41 Patienten ein pyloruserhaltenden Whipple durchgeführt. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,96$).

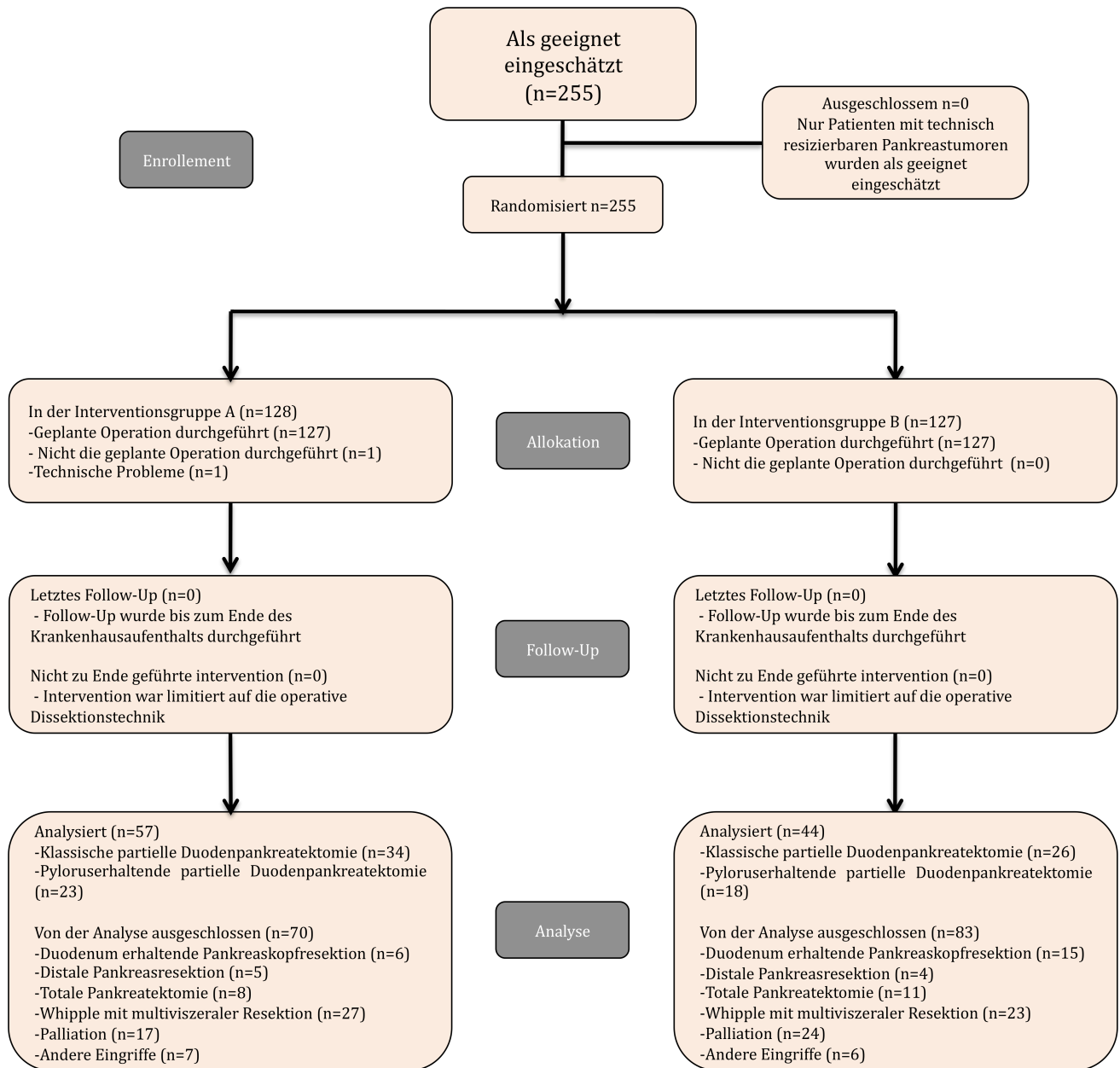


Abb.4: Flow Chart. Die 255 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert. Dieses Flow Chart führt die Verteilung der einzelnen Operationen in den beiden Untersuchungsgruppen, den Patientenverlust beim Follow-Up und die Anzahl der final analysierten Patienten auf

4.1. Pathologie

Von 101 Patienten in beiden Gruppen hatten 68 eine maligne und 33 eine benigne Erkrankung. In Gruppe A wurden final 32 Adenokarzinome im Pankreaskopf, 3 cholangiozelluläre Karzinome und 3 maligne neuroendokrine Tumoren diagnostiziert. 6 Patienten in Gruppe A hatten eine Intrapapilläre muzinöse Neoplasie (IPMN), 4 Patienten eine chronische Pankreatitis und 9 Patienten ein Adenom. In Gruppe B wurden 29 Adenokarzinome des Pankreaskopfs diagnostiziert. Ein Patient hatte einen malignen neuroendokrinen Tumor. Bei 3 Patienten wurde eine IPMN, bei 7 eine chronische Pankreatitis und bei 4 Patienten ein Adenom festgestellt.

Zusammenfassend wurde also bei 38 Patienten der Gruppe A und 30 Patienten der Gruppe B eine maligne Erkrankung festgestellt. Das UICC Tumorstadium unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p=0,59$).

4.2. Einfluss von Ultraschalldissektion auf die Operationszeit

Die durchschnittliche Operationszeit betrug 317,5 Minuten. Die durchschnittliche Operationszeit in Gruppe A betrug 316 (186-511) min und die durchschnittliche Operationszeit in Gruppe B betrug 319 (160-658). Somit hat die Benutzung des Ultraschalldissektors keinen signifikanten Einfluss ($p=0,95$) (Siehe Abbildung 5).

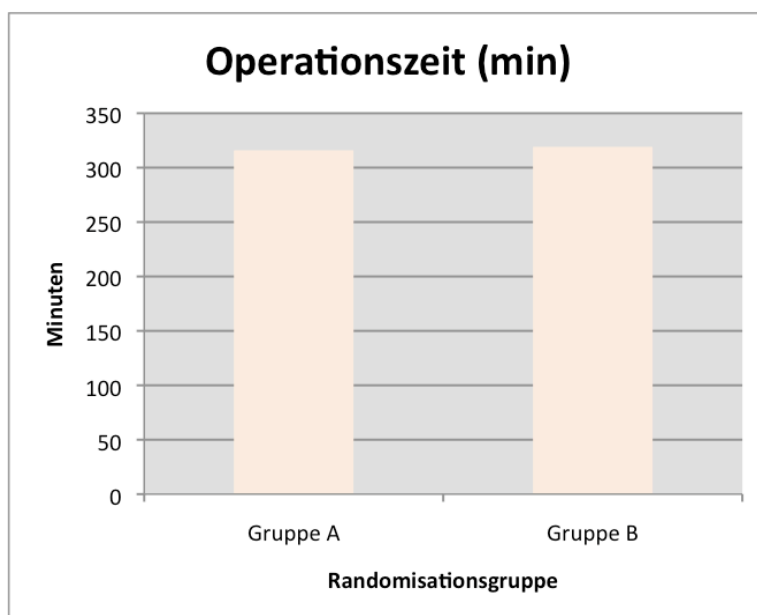


Abb. 5: Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Operationszeit. Die durchschnittliche Operationszeit in Gruppe A beträgt 316 (186-511)min und die durchschnittliche Operationszeit in Gruppe B beträgt 319 (160-658). min. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,95$).

Wir konnten ebenfalls keinen Unterschied auf die Dauer der Präparation feststellen ($p=0,97$) (Gruppe A 168 (90-272) min und Gruppe B 178 (89-322) min) (Siehe Abbildung 6).

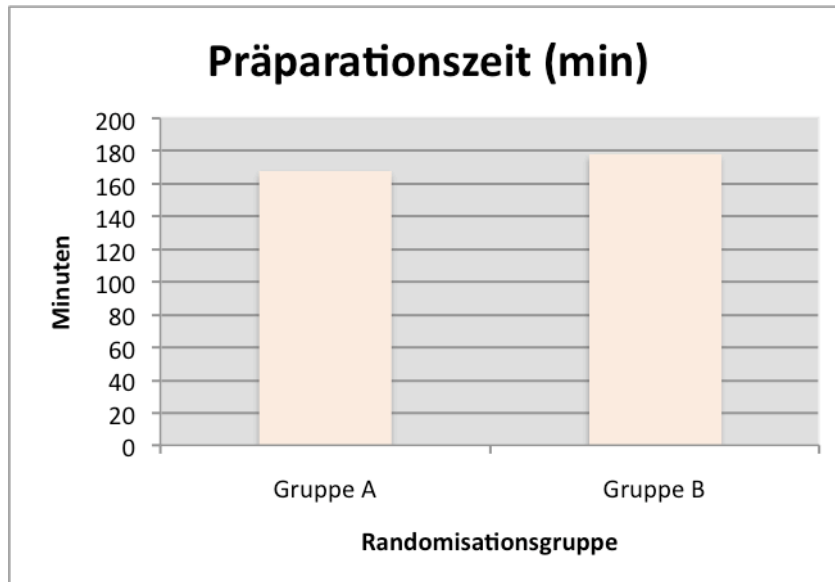


Abb. 6: Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Präparationszeit. Die durchschnittliche Präparationszeit in Gruppe A beträgt 168 (90-272) min und die durchschnittliche Präparationszeit in Gruppe B beträgt 178 (89-322) min. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,97$).

4.3. Intraoperative Effekte der Ultraschalldissektion

Der mittlere operative Blutverlust betrug in Gruppe A 350 (100-2600) ml und war damit ähnlich wie in Gruppe B 350 (100-2200) ml (siehe Abbildung 7). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,67$).

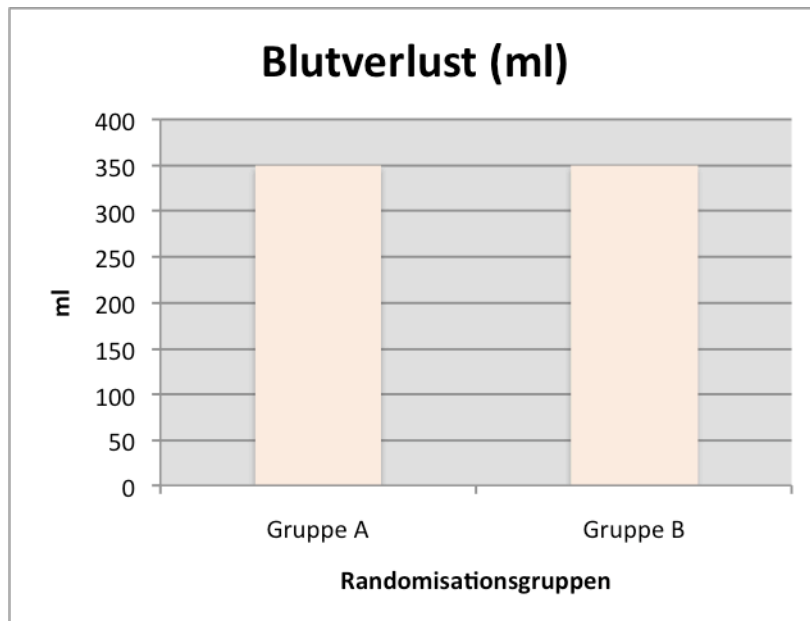


Abb. 7: Einfluss der Ultraschalldissektion auf den Blutverlust. Der mittlere Blutverlust beträgt in Gruppe A 350 (100-2600) ml und in Gruppe B 350 (100-2200) ml. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,67$).

4.4. Kosten der Operation

Die Kosten der Operation unterschieden sich mit 3630 (2137-5871) € in Gruppe A und 3401(1706-7014) € in Gruppe B ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,15$) (siehe Abbildung 8).

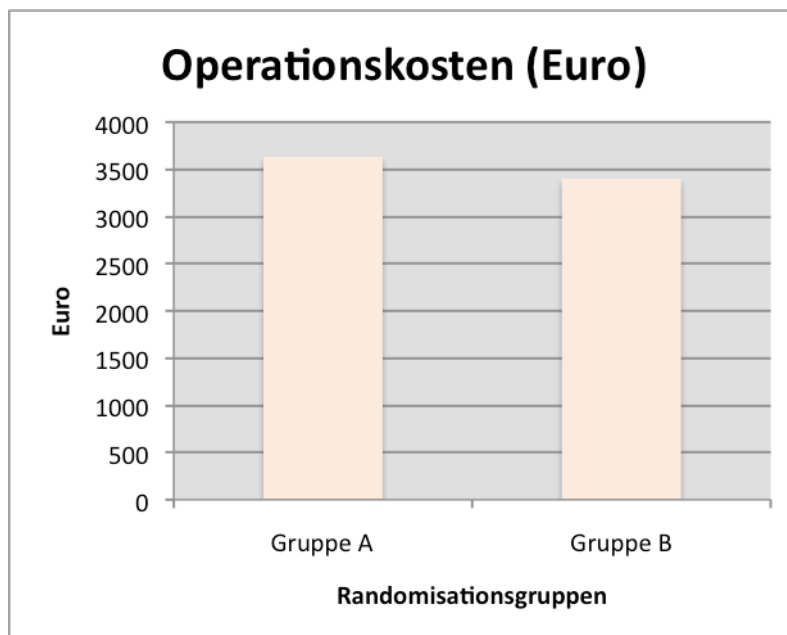


Abb. 8: Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Operationskosten Die Kosten der Operation unterschieden sich mit 3630 (2137-5871) € in Gruppe A und 3401(1706-7014) € in Gruppe B nicht signifikant ($p = 0,15$)

4.5. Postoperatives Outcome

Komplikationen wurden insgesamt bei 55 Patienten dokumentiert (Gruppe A 56,1% vs. Gruppe B 53,3%, $p=0,70$). Die meisten Patienten mit Komplikationen (35, 63,6%) brauchten keine weitere operative Behandlung oder Allgemeinanästhesie (Grad I, II, IIIa nach Dindo). Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Schweregrade der postoperativen Komplikationen zwischen den beiden Dissektionsgruppen ($p = 0,39$). Fünf Patienten starben in dieser Studie (Gruppe A $n = 2$ vs. Gruppe B $n = 3$) (Siehe Abbildung 9).

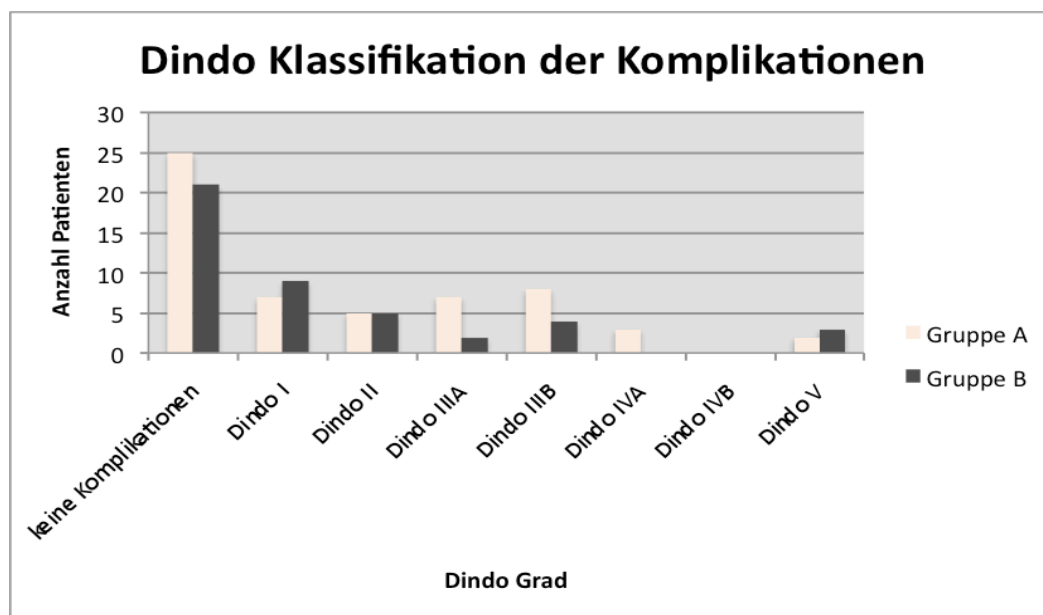


Abb. 9: Einfluss der Ultraschalldissektion auf das postoperative Outcome. Die Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,39$)

In Untersuchungsgruppe A gab es tendenziell weniger Pankreasfisteln, die weniger schwerwiegend waren, allerdings ist dieser Umstand nicht statistisch signifikant ($p=0,70$) (siehe Abbildung 10).

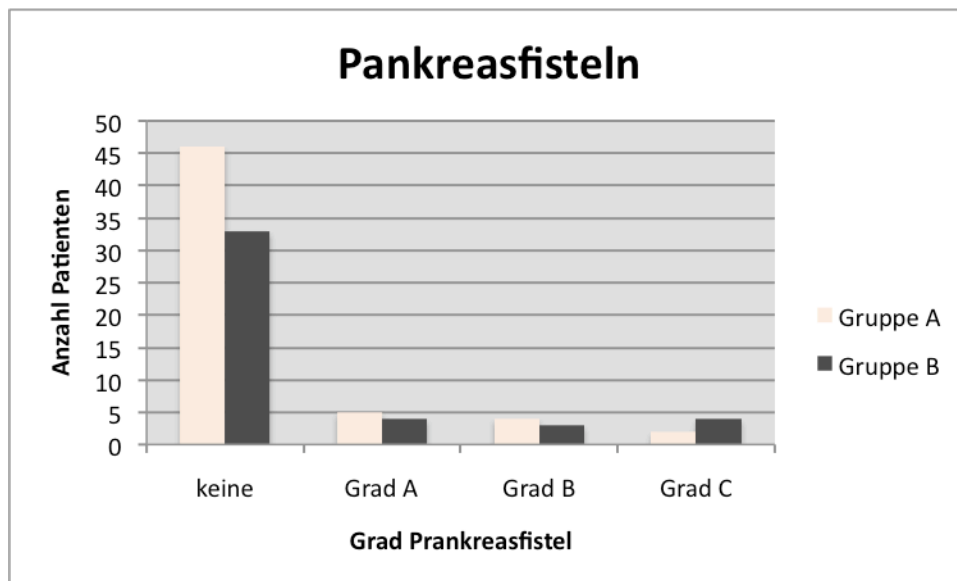


Abb. 10: Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Anzahl der Pankreasfisteln in den beiden Untersuchungsgruppen. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,70$).

Dieser Umstand gilt auch für die Chylusfistelrate ($p=0,87$) (Abbildung 11)

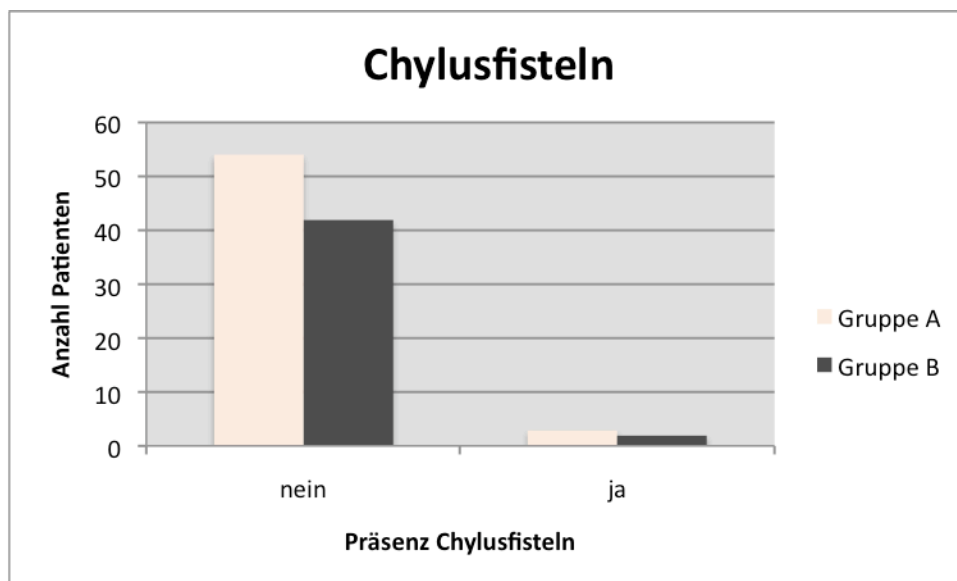


Abb. 11: Einfluss der Ultraschalldissektion auf das Vorkommen von Chylusfisteln in den beiden Untersuchungsgruppen. Der Unterschied zwischen den Beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,87$).

Bei Analyse der Hämorrhagien fällt in Untersuchungsgruppe A eine Tendenz zu vermehrtem Vorkommen auf (12.5 % vs. 6.4 %, $p=0.36$). Allerdings relativiert sich dieser Umstand wieder, sobald man den Grad der Hämorrhagien betrachtet. Sieben Patienten der Untersuchungsgruppe A litten unter postoperativen Blutungen, in Untersuchungsgruppe B waren es 3 Personen. In Gruppe A

überschritten allerdings nur 4 Patienten den Schweregrad B, der einen Rezidiveingriff erfordert, in Gruppe B überschritten alle Patienten diesen Schweregrad ($p=0,76$) (Siehe Abbildung 12).

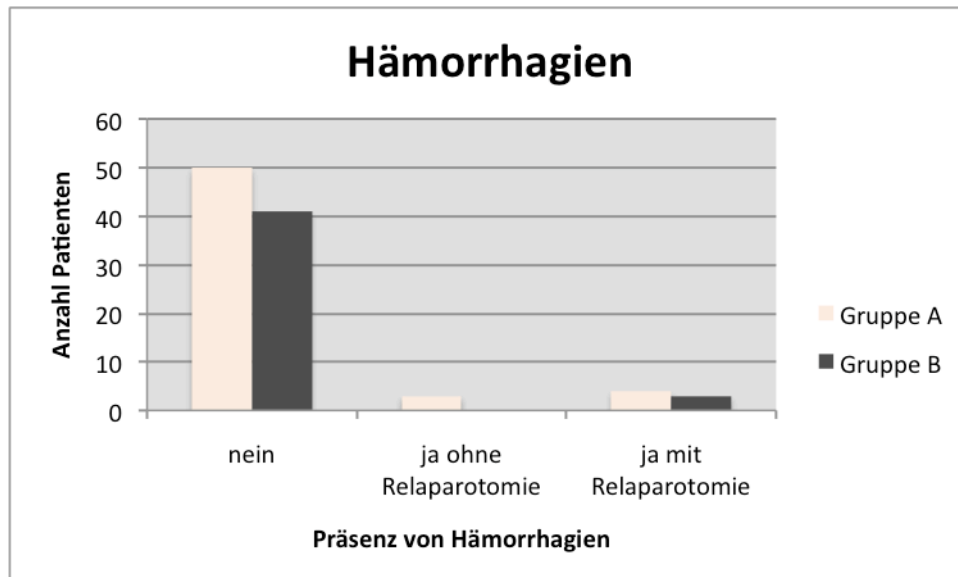


Abb. 12: Einfluss der Ultraschalldissektion auf das Vorkommen von Hämorrhagien in den beiden Untersuchungsgruppen. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,36$). Die Notwendigkeit von Relaparotomien aufgrund von Hämorrhagien ist ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,97$).

Die Länge des Krankenhausaufenthalts war ähnlich ($p = 0,76$) in Gruppe A (15 Tage $\pm$ 21,5) und in Gruppe B (15 Tage $\pm$ 15,12).

Tabelle 3: Klinisch-Pathologische Daten für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten. PD, Pankreatikoduodenektomie; PPDP, pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie; PAC, Pankreas Adenokarzinom; AC, Ampullen Karzinom; CP, chronische Pankreatitis; CCC, cholangiozelluläres Karzinom; IPMN, intraductal papilläre muzinöse neoplasie; NET, neuroendokriner Tumor; MOF, Multiorganversagen; BMI, body mass index

Variable	Gruppe A	Gruppe B	P-Wert
Total, n (%)	85	80	
Alter [Jahre], median	64.8 ± 10.9	65.2 ± 12.0	.80
BMI (kg/m²)	24.7 ± 3.9	23.9 ± 3.2	.25
Grunderkrankung maligne, n[%]			
PAC	32	29	
CCC	3	0	
NET	3	1	.20
Grunderkrankung benigne, n[%]			
CP	4	7	
IPMN	6	3	
Adenom	9	4	.22
Index Operation, n[%]			
PD	34	26	
PPDP	23	18	.96
Operationszeit [min], median	316	319	.95
Resektionszeit [min], median	168	178	.97
Intraoperativer Blutverlust [ml]	350	350	.86
Operationskosten [€], median	3630	3401	.15
Erythrozytenkonzentrate [Stück], median	1,1	1,4	.48
Postoperative Komplikationen			
Dindo I	7	9	
Dindo II	5	5	
Dindo IIIa	7	2	
Dindo IIIb	8	4	
Dindo IVa	3	0	
Dindo IVb	0	0	
Dindo V	2	3	.39
Pankreasfisteln			
Grad A	5	4	
Grad B	4	3	
Grad C	2	4	.70
Chylusfisteln			
Nein	54	42	
Ja	3	2	.87
Hämorrhagien			
Nein	50	41	
Ja	7	3	.36
Relaparotomie wegen Hämorrhagien			
Nein	53	41	
Ja	4	3	.97

5. Diskussion

Primäres Ziel dieser Studie war, zu analysieren, ob sich die Gesamtoperationszeit mit einem Ultraschalldissektionsgerät reduzieren lässt. Sekundäre Ziele dieser Studie waren die Untersuchung des peri- und postoperativen Blutverlustes, der Komplikationen, der Kosten und der Mortalität bei Benutzung des Ultraschalldissektionsgerätes. Als Vergleich wurden hierzu konventionelle Operationsmethoden ohne das Ultraschalldissektionsgerät, also herkömmliche Nähte, Koagulation und Dissektion, herangezogen. Hierzu wurde eine prospektiv randomisierte, zweiarmige Studie initiiert.

Der Vergleich zwischen dem Ultraschalldissektionsgerät und dem klassischen Operationsverfahren zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Operationszeit und dem operativen Blutverlust. Dies war entgegen unserer Erwartungen, welche auf einer kleinen unveröffentlichten Pilotstudie und Studien zum Einsatz des Ultraschalldissektionsgerätes in der minimalinvasiven Chirurgie basierten (Farin, 1994; Fowler, 1996; Heili MJ, 1999; Cengiz Y, 2009)

Wir führten eine Subgruppenanalyse der korrespondierenden Operationen durch. Diese zeigte ebenfalls keine anderen Ergebnisse. Allerdings ist zu sagen, dass hier vielleicht die benötigte Power durch die Anzahl der Patienten nicht erreicht wurde. Dies könnte verursacht worden sein durch einen überschätzten Zeitunterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen, die Grundannahme also leider nicht richtig war. Eine Subgruppenanalyse wäre in kommenden Studien mit größerer Patientenzahl durchzuführen.

5.1. Operationszeit

Die Zeitersparnis in laparoskopischen Operationen durch das Ultraschalldissektionsgerät wird vor allen Dingen durch das Vermeiden des Wechsels der Instrumente für die Präparation, die Hämostase und die Dissektion ermöglicht. (Kanehira E, 1999; Harold KL, 2003)

Dieser Vorteil in der laparoskopischen Chirurgie ist bei offenen Laparotomien nicht vorhanden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Behandlung von größeren Gefäßen in der laparoskopischen Chirurgie aufwändiger ist, als in der offenen Chirurgie (Kanehira E, 1999; Harold KL, 2003). Die Geräte müssen bei

minimalinvasiven Eingriffen zeitaufwändig gewechselt werden, sobald das Ultraschalldissektionsgerät nicht verwendet wird. In der offenen Chirurgie geht der Instrumentenwechsel sehr schnell.

Operationen des Pankreas sind sehr komplex. Sie werden unterteilt in verschiedene operative Schritte, nämlich die Resektionsphase und die Rekonstruktionsphase. Beide tragen zur Gesamtoperationszeit bei, wobei der größere zeitliche Anteil auf die Rekonstruktionsphase entfällt. In unserer Studie wurde das Ultraschalldissektionsgerät allerdings nur in der Präparationsphase verwandt. Da wir keinen Zeitverlust in der Präparationsphase feststellen konnten, war ein Zeitverlust in der anderen Phase der Operation oder bei der Gesamtoperationszeit nicht zu erwarten. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtoperationszeit und der Präparationsphase feststellen. In einer Studie, in der das Ultraschalldissektionsgerät bei freien Lappen (Fibula und Anterolateral Tigh) angewandt wurde, konnte eine signifikante Reduktion der Operationszeit festgestellt werden (Koch CA, 2011). Dies unterstützt auch eine Studie zum Einsatz bei freien Pectoralis Major Lappen (Deo S, 2005). Dies unterstützt die Theorie, dass das Ultraschalldissektionsgerät vor allen Dingen hilft, die Dauer der Präparation zu verkürzen. Bei freien Lappen verfällt ein Großteil der Operationszeit auf die Präparation. Die Rekonstruktion nimmt im Verhältnis zu Pankreaseingriffen viel weniger Zeit ein. Außerdem ist die Präparation vieler feiner Gefäße und das Clippen bzw. Legieren dieser bei freien Lappen ein sehr zeitaufwändiger und wichtiger Operationsschritt um Nekrosen vorzubeugen. Dies ist, wie schon beschrieben, ein klassisches Einsatzgebiet für das Ultraschalldissektionsgerät. So konnte bei diesen Eingriffen die Zeitreduktion zustande kommen, während dies für Eingriffe mit zeitintensiveren Rekonstruktionen nicht zu gelten scheint.

In einer kontrollierten, multizentrischen, randomisierten Studie, in der die Ultraschalldissektion bei offenen links-Hemikolektomie und totalen Gastrektomie mit der konventionellen chirurgischen Technik verglichen wurde, konnte ebenfalls kein Unterschied in der Operationszeit detektiert werden (Wilhelm D, 2011). Die Resultate waren ähnlich wie in der vorliegenden Studie.

Eine andere Studie verglich den Einsatz von Ultraschalldissektionsgeräten bei der axillären Lymphknotendissektion beim Mammakarzinom. Bei dieser offenen

Operation konnte kein signifikanter Unterschied bei der Operationszeit im Vergleich zu der konventionellen Operation festgestellt werden. Das Gerät wurde hier während der gesamten Operationszeit verwandt (Ostapoff KT, 2011). Die axilläre Lymphknotendisektion ist weder so komplex wie Pankreasoperationen noch so zeitintensiv. Dieses Ergebnis stützt aber die These, dass die Operateure bei konventionellen Operationstechniken, wie dem Nähen und Koagulieren so geübt sind, dass sich Zeitunterschiede relativieren.

In der laparoskopischen Chirurgie ist das Anlegen von Nähten sehr zeitintensiv. Dies mag ein Grund sein, warum der Einsatz von Ultraschalldissektionsgeräten bei diesen Operationsverfahren zu einer signifikanten Reduktion der Operationszeit führt (Farin, 1994; Heili MJ, 1999; Cengiz Y, 2009). Das Nähen beziehungsweise Ligieren in der offenen konventionellen Chirurgie scheint ähnlich schnell zu sein, wie der Einsatz des Ultraschalldissektionsgerätes. Dies könnte die Erklärung sein, wieso die Operationszeit bei offenen Verfahren nicht signifikant reduziert wird.

5.2. Operationskosten

Zu den Operationskosten tragen außer den Kosten für die in der Operation benötigten Materialien, Personalkosten für das chirurgische Personal, das OP Personal und das Anästhesiepersonal noch Kosten für Medikamente bei.

Das Ultraschalldissektionsgerät kostet 260 €. Eine Whipple Operation, die 300 min dauert, kostet am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bei konventioneller Operationstechnik 3401 €. Mit dem Ultraschalldissektionsgerät steigen bei gleicher Operationsdauer die Kosten auf 3630 €.

Wir führten eine Kostenanalyse für die in dieser Studie untersuchten Operationsverfahren durch. Die Kosten zwischen der Ultraschalldissektion und der konventionellen Operation unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,15$). Dies ist wenig überraschend, da die Operationszeit und die Präparationszeit in beiden Gruppen annähernd gleich waren. Die Kosten für das Ultraschalldissektionsgerät fallen bei der langen Operationsdauer nicht signifikant ins Gewicht.

Das Ultraschalldissektionsgerät ist nicht wieder verwendbar. Dies hätte die Kosten erhöhen können, jedoch führte das bei der langen Operationszeit zu keiner signifikanten Erhöhung der Gesamtkosten.

Eine signifikante Erhöhung der Operationskosten durch das Ultraschalldissektionsgerät wäre zu erwarten, wenn die Kosten für das Gerät proportional größer sind im Vergleich zur Operationsdauer. Dies wäre zum Beispiel der Fall bei kurzen viszeralchirurgischen Operationen, wie zum Beispiel einer Appendektomie. Umgekehrt wäre eine Reduktion der Operationskosten durch das Ultraschalldissektionsgerät zu erwarten, wenn die Operationszeit durch Verwendung von diesem stark sinkt. Dies wäre, wie in vorherigen Abschnitten diskutiert, der Fall, sobald die Dissektionsdauer stark steigt und dabei viele Gefäße zu ligieren sind.

5.3. Blutverlust

Wir haben vor der Studie eine Reduktion des Blutverlustes durch Einsatz des Ultraschalldissektionsgerätes erwartet, da es Gefäße abdichtet, bevor diese durchtrennt werden. Dies konnten wir nicht bestätigen. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Blutverlust und der Notwendigkeit von Bluttransfusionen zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Die konventionelle Technik ist also vergleichbar mit dem Ultraschalldissektionsgerät. Es stünde zu vermuten, dass erfahrene Operateure sehr blutsparend operieren und so die Technik des Ultraschalldissektionsgerätes an Einfluss verliert.

Ein Blutverlust von unter 750 ml und das Vermeiden von Bluttransfusionen wirken sich signifikant positiv auf das Gesamtüberleben nach der Whipple Operation aus (Millikan KW, 1999). Ein geringerer Blutverlust beziehungsweise das Vermeiden von Bluttransfusionen durch Benutzung eines Ultraschalldissektionsgerätes wären demnach positiv für das onkologische Outcome der Patienten. Dieses wurde in dieser Studie nicht untersucht. Eine Verbesserung des Outcomes wäre allerdings nicht zu erwarten, da sich der Blutverlust und die Notwendigkeit von Transfusionen nicht signifikant reduzieren ließen.

Das Resultat dieser Studie, dass Ultraschalldissektionsgeräte bei der offenen Whippleoperation nicht zu einer Reduktion des Blutverlustes führen, ist

übereinstimmend mit einer anderen Studie, in der der Einsatz des Ultraschalldissektionsgerätes bei der offenen links- Hemikolektomie und der totalen Gastrektomie verglichen wurde (Wilhelm D, 2011). Hierbei dürften die gleichen Gründe wie in dieser Studie eine Rolle gespielt haben.

In unserer Studie haben durchweg erfahrene Operateure teilgenommen. Wie in einer anderen Studie untersucht, ist der Blutverlust bei diesen signifikant geringer als bei nicht erfahrenen Operateuren (Fisher WE, 2011). Da ein Ultraschalldissektionsgerät sowohl zur Dissektion genutzt werden kann, als auch zur Koagulation, könnte dieses Gerät unerfahrenen Operateuren helfen. Es wäre in weiteren Studien zu untersuchen, inwiefern sich der Blutverlust durch ein Ultraschalldissektionsgerät bei weniger erfahrenen Operateuren senken lässt.

5.4. Komplikationen

Wir konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen feststellen. 32 Patienten der Gruppe A und 25 Patienten der Gruppe B entwickelten Komplikationen im postoperativen Verlauf ($p = 0,39$). Bezüglich der Schwere der Komplikationen gibt es keine signifikanten Unterschiede.

In Gruppe B starben 3 Patienten im postoperativen Verlauf, in Gruppe A nur zwei Patienten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,45$). Zwei der Todesfälle in Gruppe B waren nicht chirurgischen Komplikationen geschuldet, also ist davon auszugehen, dass sie nicht mit dem Ultraschalldissektionsgerät in Verbindung zu bringen sind. Dieses Resultat ist übereinstimmend mit einer anderen Studie, in der der Einsatz des Ultraschalldissektionsgerätes bei der offenen links- Hemikolektomie und der totalen Gastrektomie verglichen wurde (Wilhelm D, 2011). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Morbiditäten und Mortalitäten der beiden Versuchsgruppen.

Eine retrospektive Studie zeigte die signifikante Reduktion von Pankreasfisteln bei der distalen Pankreatektomie bei der Verwendung von Ultraschalldissektionsgeräten im Vergleich zu konventionellen Methoden (Farin, 1994). Zudem könnten Lymphfisteln und Gewebnekrosen, die durch überflüssige Nähte verursacht werden, durch Ultraschalldissektion vorgebeugt werden (Abe

K, 2005). Diese Komplikationen sind in dieser Studie nach Dindo klassifiziert worden.

Diese Beobachtungen aus den erwähnten Studien konnten wir in dieser prospektiven Studie nicht verifizieren. Die Anzahl der Pankreasfisteln in den beiden Untersuchungsgruppen unterschied sich nicht signifikant ($p=0,70$), ebenso wenig die Anzahl der Chylusfisteln ($p=0,87$) und die Hämorrhagien ($p=0,36$). Wie aufgeführt gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit und Schwere der Komplikationen zwischen beiden Untersuchungsgruppen in dieser Studie. Die in der Literatur beschriebenen Effekte konnten wir für die von uns untersuchten Operationen Whipple und ppWhipple in einer prospektiv angelegten Studie nicht verifizieren.

Bei einer Studie zum Einsatz von Ultraschalldissektionsgeräten bei der axillären Lymphknotendisektion im Vergleich zu der konventionellen Methode konnte kein Unterschied in der Häufigkeit von Seromen, Wundkomplikationen oder Lymphödemen festgestellt werden (Ostapoff KT, 2011). Dies gilt auch für den Einsatz des Ultraschalldissektionsgerätes bei der laparoskopischen Cholezystektomie (Bessa SS, 2008) und laparoskopischen Kolektomien (Campagnacci R, 2007).

Bei einer Studie, in dem das Ultraschalldissektionsgerät bei freien Pectoralis Major Lappen im Gegensatz zur konventionellen Operationstechnik getestet wurde, konnte eine signifikante Reduktion des Drainagevolumens und der postoperativen Komplikationen nachgewiesen werden (Deo S, 2005). Wie im vorhergehenden Abschnitt schon diskutiert wäre zu postulieren, dass bei dieser Art von Eingriffen die Präparationszeit einen größeren Anteil an der Gesamtoperationszeit einnimmt. Das Ultraschalldissektionsgerät kommt im Vergleich zu komplexen Pankreasoperationen häufiger zum Einsatz. So erklären sich diese Unterschiede zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung.

In einer Studie wurde der Einfluss der Erfahrung des Operateurs auf die Komplikationsrate untersucht. Erfahrene Operateure haben eine signifikant geringere Komplikationsrate als unerfahrenere Operateure bei der Pankreatikoduodenektomie (Fisher WE, 2011). Bei dieser Studie wurde darauf Wert gelegt, dass ausschließlich erfahrene Operateure in den einzelnen Zentren

die Operationen durchführen. Da das Ultraschalldissektionsgerät verschiedene Operationsschritte integriert, wie schon in vorhergegangenen Abschnitten dieser Arbeit diskutiert, ist es möglich, dass dieses gerade jungen, unerfahrenen Operateuren bei komplexen Pankreasoperationen hilft, ihre Komplikationsraten zu reduzieren. Dies wäre in weiteren Studien zu untersuchen.

Gründe für den nicht nachweisbaren Effekt der Ultraschalldissektion auf die Häufigkeit und Schwere der Komplikationen nach der Whipple Operation und der ppWhipple Operation könnte die Übung der Operateure sein, die an dieser Studie teilnahmen. Je erfahrener ein Operateur ist, desto mehr sinkt auch bei konventionellen Techniken seine Komplikationsrate. Ein Effekt durch die Ultraschalldissektion kann hier naturgegebenmaßen nur gering sein. Ein weiterer Grund könnte sein, dass Komplikationen wie die Pankreasfistel maßgebend beeinflusst werden durch die Art und Weise der Rekonstruktion. So können das Auftreten und die Schwere von Pankreasfisteln zum Beispiel durch die Anlage einer Pankreatogastrostomie im Gegensatz zur Pankreatojejunostomie signifikant reduziert werden (Wellner U, 2009). Da die Rekonstruktion in dieser Studie in beiden Untersuchungsgruppen identisch war, ist der mangelnde Einfluss der Ultraschalldissektion hier nicht verwunderlich.

Es gab keinen Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Länge des Krankenhausaufenthalts. Dies mag der Komplexität von Pankreaseingriffen geschuldet sein. Außerdem ist dies zu begründen, da wir keinen Einfluss auf die Operationszeit und die Komplikationen feststellen konnten. Komplikationen können Krankenhausaufenthalte von Patienten stark verlängern. Bei gleichen Komplikationsraten ergibt das natürlich keinen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Ultraschalldissektionsgerät bei offenen Operationen sowohl in unserer Studie wie auch in anderen Studien zu dessen Einsatz bei offenen Operationen keine signifikanten Vor- oder Nachteile bietet. Stärken der Ultraschalldissektionstechnik bleiben auf laparoskopische oder plastische-rekonstruktive Verfahren beschränkt.

5.5. Beurteilung des Ultraschalldissektionsgerätes bei Pankreasoperationen

Basierend auf dieser randomisierten Multicenterstudie ist das Ultraschalldissektionsgerät genauso sicher und verlässlich wie die konventionelle Chirurgie bei Pankreasoperationen. Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich die erwarteten Vorteile des Ultraschalldissektionsgerätes bei Pankreasoperationen nicht bestätigt haben. Vorteile bietet das Gerät, wie diskutiert, bei der laparoskopischen Chirurgie oder bei Operationen, die sehr zeitintensive Präparationen mit der Versorgung vieler kleiner Gefäße beinhalten.

Das Ultraschalldissektionsgerät ist also ebenso sicher und effizient wie die konventionelle Chirurgie, bietet allerdings keine signifikanten Vorteile.

5.6. Ausblick

In dieser Studie wurde der Einfluss der Ultraschalldissektion auf die Operationszeit, den intra- und postoperativen Blutverlust, die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität und die Kosten der Operation untersucht. Dabei wurde das Gerät ausschließlich im Dissektionsteil der Operation eingesetzt.

Wie schon diskutiert, wurde in dieser Studie die Power für eine adäquate Subgruppenanalyse nicht erreicht. Eine Studie mit der entsprechenden Anzahl von Patienten, um die statistische Power für signifikante Ergebnisse zu erreichen, wäre anzudenken.

Nicht untersucht wurden in dieser Studie, inwiefern das Gerät einen Einfluss auf das onkologische Outcome der Patienten hat. Eine Studie, die diese Fragestellung untersucht, müsste auf längere Zeit angelegt sein. Ein Untersuchungszeitraum von zum Beispiel 5 Jahren wäre hierbei sinnvoll, um die 5- Jahresüberlebensraten adäquat vergleichen zu können.

Andere Studien haben, wie in der vorliegenden Arbeit diskutiert, gezeigt, dass Ultraschalldissektionsgeräte auch bei offenen Operationen einen Zeitvorteil und einen Vorteil beim Blutverlust und den Komplikationen bringen können. Untersuchungen bei viszeralchirurgischen Operationen, bei denen die Dissektion

einen größeren Teil der Operation einnimmt, könnten in neuen Studien untersucht werden. Ein Zeitvorteil bei kurzen, unkomplizierten Operationen in der Viszeralchirurgie, wie etwa bei einer Appendektomie, ist dagegen bei der derzeitigen Datenlage nicht zu erwarten. Eine Untersuchung dieser Operationstypen ist also eher sekundär.

Wie diskutiert, könnte das Ultraschalldissektionsgerät jungen, unerfahrenen Chirurgen helfen, schneller zu operieren. Diese Operateure nähern in der Regel nicht so schnell, wie erfahrenere Kollegen. Hierzu wäre eine Studie eventuell sinnvoll. Man könnte untersuchen, ob das Ultraschalldissektionsgerät einen Zeitvorteil und einen verminderten Blutverlust bei unerfahrenen Operateuren im Gegensatz zur konventionellen Resektion oder im Gegensatz zu erfahrenen Operateuren bringt.

In dieser Studie wurde nicht untersucht, ob das Ultraschalldissektionsgerät für den Operateur komfortabler ist im Vergleich zu der konventionellen Dissektion. Eine weitere Studie in diesem Gebiet könnte diesen Parameter mit einschließen, da dies natürlich ein entscheidender Parameter für gelungene Operationen ist. Zudem ist in dieser Studie nicht untersucht worden, ob die Patienten nach der Ultraschalldissektion eventuell zufriedener sind als nach konventionellen Operationsmethoden. Dies wäre außerdem ein Parameter, der in weiteren Studien zu untersuchen wäre.

Bei der herkömmlichen Koagulation kann sich das Gewebe stark erhitzen. Es können Verkohlungen auftreten und eine starke Rauchentwicklung. Zudem besteht ein Verletzungsrisiko durch elektrischen Strom. Das Harmonic Scalpel® bietet Vorteile in diesen Belangen. Es soll das Gewebe weniger erhitzen, was zu weniger Rauchentwicklung führt und das Risiko durch Stromverletzungen ist naturgemäß nicht vorhanden. Diese Parameter, die das Operieren erleichtern, wurden in dieser Studie allerdings nicht untersucht. Dies könnten Parameter für weitere Studien sein.

Laparoskopische und Roboter assistierte Whipple Operationen sind Verfahren, die bisher vor allen Dingen im Rahmen von Studien Anwendung finden (Zeh HJ, 2011; Ammori BJ, 2011; Gumbs AA, 2011). Diese Art der Whipple Operation könnte, vor allen Dingen bei benignen Erkrankungen, in Zukunft deutlich an

Einfluss gewinnen. Hierbei wäre dem Literaturstand und unseren Ergebnissen zufolge eine Benutzung von Ultraschalldissektionsgeräten sehr sinnvoll, um die Operationszeit, den Blutverlust und die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

6. Zusammenfassung

6.1. Hintergrund

Ultraschalldissektionsgeräte wurden für die laparoskopische Chirurgie und die offene Chirurgie entwickelt. Bisher wurde der Einsatz der Ultraschalldissektion im Vergleich zu der konventionellen Technik bei Pankreasoperationen nicht untersucht.

6.2. Methoden

In dieser kontrollierten, randomisierten Multicenterstudie wurden die klassische chirurgische Technik und die Ultraschalldissektion bei Pankreasoperationen verglichen. Primärer Endpunkt war die Gesamtoperationszeit, als sekundäre Endpunkte wurden der Blutverlust, die Kosten, die Mortalität und die intra- und postoperativen Komplikationen untersucht.

6.3. Ergebnisse

255 Patienten wurden in dieser Studie untersucht. 128 Patienten wurden in die Ultraschalldissektions-Gruppe und 127 Patienten in die konventionelle Dissektions-Gruppe randomisiert. Die klinisch-pathologischen Parameter waren gleich in beiden Gruppen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtoperationszeit (durchschnittlich 316 und 319 min in der Ultraschall- und der konventionelle Dissektions-Gruppe; $P = 0,95$) und der Resektionszeit (durchschnittlich 168 und 178 min in der Ultraschall- und der konventionelle Dissektion Gruppe; $P=0,97$). Der Blutverlust unterschied sich nicht signifikant (durchschnittlich 350 und 350 ml, $P = 0,67$). Außerdem gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der intra- und postoperativen Komplikationen ($P = 0,39$). Die Kosten bei beiden Operationsverfahren waren ähnlich ($P = 0,15$) und die Länge des Krankenhausaufenthaltes unterschied sich nicht signifikant ($P = 0,76$).

6.4. Schlussfolgerung

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ultraschalldissektionsgeräts und der klassischen chirurgischen Technik bezüglich der Operationszeit, des Blutverlustes, der intra- und postoperativen Komplikationen, der Länge des Krankenhausaufenthaltes und der Kosten der

Eingriffe. Das Ultraschalldissektionsgerät ist also so sicher und effizient wie die konventionelle Chirurgie, bietet allerdings keine signifikanten Vorteile. Stärken der Ultraschalldissektionstechnik bleiben auf die Laparoskopie oder plastische-rekonstruktive Verfahren beschränkt.

Literaturverzeichnis

- Abe K, T. M. (2005). Experimental evaluation of bursting pressure in lymphatic vessels with ultrasonically activated shears. *World J Surg* , 29:106-109.
- Amaral, J. (1994). The experimental development of an ultrasonically activated scalpel for laparoscopic use. *Surg Laparosc Endosc.* , 4(2):92.
- Ammann RW, M. B. (1999). The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* , 116(5):1132.
- Ammori BJ, A. G. (2011). Laparoscopic pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: a UK experience and a systematic review of the literature. *Surg Endosc.* , 2084-99.
- Bakkevold KE, A. K. (1992). Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol.* , 27(4):317.
- Balcom JH 4th, R. D.-d. (2001). Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* , 136(4):391.
- Bartsch DK, K. R.-F.-B.-S. (2004). Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer* , 110(6):902.
- Benassai G, M. M. (2000). Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital* , 52(3):263.
- Bessa SS, A.-F. T. (2008). Clipless laparoscopic cholecystectomy by ultrasonic dissection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* , 18(4):593-8.
- Bilimoria KY, B. D. (2007). Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* , 110(4):738.
- Birkmeyer JD, S. A. (2002). Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* , 346(15):1128.
- Birkmeyer JD, W. A. (1999). Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* , 126(2):178.
- Bischof G, Z. J. (1999). Use of the harmonic scalpel (Ultracision) in laparoscopic antireflux surgery. *Zentralbl Chir* , 124:163-166.
- Brune KA, L. B. (2010). Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* , 102(2):119.
- Callery MP, C. K. (2009). Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* , 16(7):1727.

- Cameron JL, R. T. (2006). One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* , 244(1):10.
- Campagnacci R, d. S. (2007). Electrothermal bipolar vessel sealing device vs. ultrasonic coagulating shears in laparoscopic colectomies: a comparative study. *Surg Endosc.* , 21(9):1526-31.
- Cengiz Y, D. J. (2009). Improved outcome after laparoscopic cholecystectomy with ultrasonic dissection: a randomized multicenter trial. . *Surg Endoscop* , 24:624-630 154:659-663.
- Clavien PA, B. J. (2009). The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* , 250(2):187-96.
- Cullen JJ, S. M. (1994). Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. *Am J Surg* , 168(4):295.
- de Groen PC, G. G. (1999). Biliary tract cancers. *N Engl J Med* , 341(18):1368.
- Deo S, H. S. (2005). A prospective randomized trial comparing harmonic scalpel versus electrocautery for pectoralis major myocutaneous flap dissection. *Plast Reconstr Surg* , 115(4):1006-9.
- Dindo D, D. N. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* , 240(2):205-13.
- Edge SB, B. D. (2010). *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual* (Bd. 7). New York: Springer.
- Ethicon Endo Surgery.* (2011). Abgerufen am 10. 11 2011 von <http://www.ees.com/Clinician/Product/energy/harmonicwave#About>
- Evans DB, F. M. (2009). Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* , 16(7):1736.
- Everhart J, W. D. (1995). Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA.* , 273(20):1605.
- Farin, G. (1994). Ultrasonic dissection in combination with high- frequency surgery. *Endosc Surg Allied Technol* , 2:211-213.
- Farrow DC, D. S. (1990). Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer.* , 45(5):816.
- Fisher WE, H. S. (2011). Assessment of the learning curve for pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.*
- Fortner, J. (1973). Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* , 73(2):307.
- Fowler, D. (1996). *Laparoscopic right hemicolectomy*. New York: Churchill Livingstone.

- Fuchs CS, C. G. (1996). A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* , 156(19):2255.
- G, K. (1983). Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ampulla of Vater: the role of adjuvant pre or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 9(6):911.
- G, K. (1983). Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ampulla of Vater: the role of adjuvant pre or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 9(6):911.
- Gaujoux S, S. A. (2009). Ischemic complications after pancreaticoduodenectomy: incidence, prevention, and management. *Ann Surg* , 249(1):111.
- Geer RJ, B. M. (1993). Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* , 165(1):68.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (2010). *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Ghadirian P, S. A. (1991). Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada. *Cancer* , 67(10):2664.
- Gil-Moreno A, P. O.-B.-P. (2005). Total laparoscopic radical hysterectomy (type II-III) with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* , 12(2):113.
- Gooiker GA, v. G. (2011). Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg* , 98(4):485.
- Grützmann R, N. M. (2010). Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* , 15(12):1294.
- Gumbs AA, R. R. (2011). Laparoscopic pancreatoduodenectomy: a review of 285 published cases. *Ann Surg Oncol* , 1335-41.
- Harold KL, P. H. (2003). Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surg Endoscop* , 17:1228 - 1230.
- Heili MJ, F. S. (1999). Laparoscopic-assisted colectomy: a comparison of dissection techniques. *JSLS* , 3:27-31.
- Heinrich S, P. B. (2008). Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* , 26(15):2526.
- Howes N, L. M. (2004). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 2(3):252.
- Hruban RH, T. K.-S. (2004). An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* , 28(8):977.

- Ishikawa O, O. H. (1989). Clinical and histopathological appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma of the pancreatoduodenal region. *J Surg Oncol* , 40(3):143.
- Jemal A, S. R. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* , 60(5):277.
- Jessup JM, S. G. (1993). Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* , 128(5):559.
- Kalser MH, B. J. (1985). Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer.* , 56(2):397.
- Kanehira E, O. K. (1999). How secure are the arteries occluded by a newly developed ultrasonically activated device? *Surg Endoscop* , 13:340 - 342.
- Klein AP, H. R. (2001). Familial pancreatic cancer. *Cancer J.* , 7(4):266.
- Koch CA, O. S. (2011). Ultrasonic shears in free-tissue transfer: increased efficiency and cost savings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* , 144(2):201-5.
- Kunde D, W. C. (2003). Ultracision in gynaecological laparoscopic surgery. *J Obstet Gynaecol* , 23:347-352.
- Lim JE, C. M. (2003). Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* , 237(1):74.
- Lin PW, S. Y. (2005). Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* , 52(65):1601.
- Longnecker DS, A. N.-d. (2005). Histopathological diagnosis of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms: interobserver agreement. *Pancreas* , 31(4):344.
- Lynch SM, V. A.-R.-J.-d.-M.-S. (2009). Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* , 170(4):403.
- Mack TM, Y. M. (1986). Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst* , 76(1):49.
- Malka D, H. P. (2000). Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* , 119(5):1324.
- Maringhini A, C. M. (1993). Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* , 8(2):146.
- Martin RC 2nd, S. C. (2009). Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg.* , 144(2):154.
- McCarus, S. (1996). Physiologic mechanism of the ultrasonically activated scalpel. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* , 3(4):601.
- McCarus, S. (1996). Physiologic mechanism of the ultrasonically activated scalpel. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* , 3(4):601.

- Meltzer RC, H. D. (1994). Porcine seromyotomies using an ultrasonically activated scalpel. 8:253.
- Meyer W, J. C. (2000). Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Surg Today* , 30(7):582.
- Michaud DS, G. E. (2001). Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* , 286(8):921.
- Millikan KW, D. D. (1999). Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg* , 65(7):618.
- Nagorney DM, D. J. (1993). Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg* , 128(8):871.
- Nakeeb A, P. H. (1996). Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* , 224(4):463.
- NCCN. (04. February 2011). *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines*. Von www.nccn.org abgerufen
- Ostapoff KT, E. D. (2011). Axillary lymph node dissection for breast cancer utilizing Harmonic Focus®. *World J Surg Oncol* , 15;9:90.
- Ou CS, H. A. (2002). Laparoscopic myomectomy technique. Use of colpotomy and the harmonic scalpel. *J Reprod Med* , 47(10):849.
- Palmer DH, S. D. (2007). A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* , 14(7):2088.
- Pedrazzoli S, P. C. (2005). Extent of lymphadenectomy in the resection of pancreatic cancer. Analysis of the existing evidence. . *Rocz Akad Med Bialymst* , 50:85-90.
- Phillips CK, H. G. (2008). Tissue response to surgical energy devices. *Urology* , 71(4):744.
- Pilepich MV, M. H. (1980). Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* , 46(9):1945. .
- Raut CP, T. J. (2007). Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* , 246(1):52.
- Seiler CA, W. M. (2005). Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* , 92(5):547.
- Steer ML, W. I. (1995). Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* , 332(22):1482.
- Strasberg SM, D. J. (1997). Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists. *Gastroenterology* , 113(3):983.

- Tanaka M, C. S.-d. (2006). International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* , 6(1-2):17.
- Tersmette AC, P. G. (2001). Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* , 7(3):738.
- Toskes PP, H. J. (1971). Vitamin B 12 malabsorption in chronic pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* , 284(12):627.
- Trede M, S. G. (1990). Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg.* , 211(4):447.
- Trede M, S. G. (1990;). Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* , 211(4):447.
- Tsao JL, R. R. (1994). Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Is it an adequate cancer operation. *Arch Surg.* , 129(4):405.
- Tseng JF, R. C. (2004). Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* , 8(8):935.
- uptodate. (2011). Abgerufen am 10. 11 2011 von http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F27700&topicKey=SURG%2F5661&rank=2~62&source=see_link&search=whipple&utdPopup=true
- Van Laethem JL, H. P. (2010). Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol.* , 28(29):4450.
- Van Laethem JL, H. P. (2010). Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol.* , 28(29):4450.
- Wang CJ, Y. L. (2005). Comparison of the efficacy of the pulsed bipolar system and conventional bipolar electrosurgery in laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* , 15(4):361.
- Wellner U, M. F. (2009). Reduced postoperative pancreatic fistula rate after pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg.* , 13(4):745-51.
- Wilhelm D, S. M. (2011). Randomized controlled trial of ultrasonic dissection versus standard surgical technique in open left hemicolectomy or total gastrectomy. *Br J Surg* , 98 (2) 220-7.
- Yeh TS, J. Y. (1997). Pancreaticojejunal anastomotic leak after pancreatoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors. *J Surg Res.* , 67(2):119.

Yeo CJ, C. J. (1995). Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* , 221(6):721.

Yeo CJ, C. J. (1997). Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* , 226(3):248.

Yeo, C. (2000). The Johns Hopkins experience with pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. . *J Gastrointest Surg* , 4(3):231-2. .

Zeh HJ, Z. A. (2011). Outcomes After Robot-Assisted Pancreaticoduodenectomy for Periampullary Lesions. *Ann Surg Oncol*.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: Ann J