

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jakob R. Izbicki

Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft etablierter Scoringsysteme für das postoperative Outcome in der Pankreaschirurgie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Till Ruschke

geboren in Groß-Gerau

Hamburg 2015

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 13.07.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

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

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. L. Wölber

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung	2
2.1 Pankreaschirurgie	2
2.2 Indikationen der Pankreaschirurgie	2
2.2.1 Pankreaskarzinom	2
2.2.2 Chronische Pankreatitis	6
2.2.3 Akute Pankreatitis	8
2.3 Operationsverfahren der Pankreaschirurgie	9
2.3.1 Partielle Duodenopankreatektomie	9
2.3.2 Pankreaslinksresektion	10
2.4 Postoperative Komplikationen	10
2.4.1 Pankreasfisteln.....	11
2.4.2 Verzögerte Magenentleerung.....	11
2.4.3 Blutungen.....	12
2.4.4 Intraabdominelle Abszesse	13
2.5 Scoring Systeme	13
3. Material und Methoden.....	14
3.1 Material.....	14
3.1.1 Ethikvotum und Patienteninformation.....	14
3.1.2 Patientenkollektive und Datensammlung	14
3.2 Methoden	15
3.2.1 POSSUM und P-POSSUM.....	15
3.2.2 ASA-Klassifikation	18
3.2.3 Glasgow Prognostic Score	19
3.2.4 Child-Pugh Score (CPS)	20
3.2.5 Model for End-stage Liver Disease-Score (MELD)	21
3.2.6 Clavien-Dindo Klassifikation.....	22
3.2.7 Statistische Analyse	23
4.0 Ergebnisse	24
4.1 Patientencharakteristika	24
4.2.1 Korrelation zwischen der ASA Klassifikation und Clavien-Dindo Grad.....	29

4.2.2 Zusammenhang zwischen Glasgow Prognostic Score und Clavien-Dindo Grad	30
4.2.3 Zusammenhang zwischen Child-Pugh Score und Clavien-Dindo Grad	31
4.2.4 Zusammenhang zwischen MELD Score und Clavien-Dindo Grad	32
4.2.5 Zusammenhang zwischen POSSUM Morbiditätsrisikogruppen und Clavien-Dindo Grad.....	33
4.3.1 Zusammenhang zwischen errechnetem POSSUM Mortalitätsrisiko und Mortalität	33
4.3.2 Zusammenhang zwischen errechnetem P-POSSUM Mortalitätsrisiko und Mortalität	34
4.4 Korrelation der Patientencharakteristika mit dem Clavien-Dindo Score..	35
5. Diskussion	40
5.1 POSSUM und P-POSSUM Score	41
5.1.1 POSSUM und P-POSSUM Morbidität.....	41
5.1.2 POSSUM und P-POSSUM Mortalität.....	43
5.2 ASA Klassifikation	45
5.3 Glasgow Prognostic Score.....	46
5.4 Child-Pugh Score	47
5.5 Model for End-stage Liver Disease-Score (MELD)	48
5.7 Neues Scoringsystem.....	50
6. Zusammenfassung	52
7. Literaturverzeichnis.....	54
8. Danksagung	68
9. Eidesstattliche Erklärung.....	69

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Ein ideales chirurgisches Risiko-Scoring-System sollte in der Lage sein sowohl die Mortalität als auch die Morbidität vorherzusagen. Es sollte schnell und einfach zu erheben sein und in allen chirurgischen Bereichen und jedem Krankenhaus anwendbar sein. Zusätzlich sollte es ohne großen Aufwand in bereits bestehende Abläufe integrierbar sein. (Copeland et al. 1991) Obwohl die operative Therapie in der Pankreaschirurgie mittlerweile weitestgehend standardisiert ist, sind die Komplikationsraten weiterhin hoch. Aktuell fehlt ein einheitliches Scoring-System zur Vorhersage des intra- und postoperativen Verlaufes in der Pankreaschirurgie. In dieser Studie sollen folgende Fragestellungen behandelt werden:

1. Eignen sich etablierte Scoring-Systeme wie der POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity), MELD Score (Model for End-stage Liver Disease), GPS (Glasgow-Prognostic Score), CPS (Child-Pugh Score) sowie die ASA- (American Society of Anesthesiologists) Klassifikation zur Vorhersage des postoperativen Verlaufes für die Pankreaschirurgie?
2. Gibt es Parameter, die in einem für die Pankreaschirurgie spezifischen Scoring-System zusammengefasst werden sollten?

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen erfolgte eine retrospektive Analyse der Pankreaseingriffe, die von 2003 bis 2011 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurden. Es wurden insgesamt 488 Patienten in die Studie eingeschlossen.

2. Einleitung

2.1 Pankreaschirurgie

Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse zählen zu den aufwendigsten und kompliziertesten Operationen der Viszeralchirurgie. Sie werden bei verschiedensten Indikationen wie benignen und malignen Tumoren, akuten und chronischen Entzündungen, Traumata sowie angeborenen Fehlbildungen als Therapie eingesetzt. (Bauch et al. 2010) Die Pankreaschirurgie hat seit der ersten beschriebenen Duodenopankreatektomie im späten 19. Jahrhundert deutliche Fortschritte gemacht. So lag die Mortalität nach den ersten von Whipple beschriebenen Pankreasresektionen bei 25 %. (Whipple 1941) Diese Rate blieb bis in die 1970iger Jahre stabil. Verbesserte chirurgische Techniken sowie verbessertes postoperatives Management verringerten die Mortalität. (Wolfgang et al. 2011) Heute liegt sie in spezialisierten Zentren bei unter fünf Prozent. Trotz der gesunkenen Mortalität ist die postoperative Morbidität weiterhin mit 30 bis 50 Prozent hoch. (Bassi et al. 2005) Deshalb besteht ein großes Interesse, durch weiter verbesserte Techniken und Methoden, diese zu senken. Eine Rolle spielen dabei unter anderem präoperativ erhobene Score-Systeme, die verschiedene Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf das postoperative Outcome darstellen. Die in dieser Arbeit untersuchten Scoring-Systeme, die häufigsten Indikationen der Pankreaschirurgie, unterschiedliche Techniken sowie ihre postoperativen Komplikationen sollen im Folgenden vorgestellt werden.

2.2 Indikationen der Pankreaschirurgie

Es gibt verschiedene Indikationen für ein operatives Vorgehen bei Pankreaserkrankungen. Im Folgenden sollen die häufigsten Erkrankungen, die zu einer Pankreasresektion führen, vorgestellt werden.

2.2.1 Pankreaskarzinom

Unter den malignen Pankreastumoren ist das Pankreaskarzinom mit etwa 80 - 90% die häufigste Form der Neoplasien. Zu den weniger häufigen gehören das Zystadenokarzinom, das Azinuszellkarzinom, das Riesenzellkarzinom, neurogene Tumore, Metastasen, das Leiomyosarkom und das Histiozytom. (Siewert et al. 2010 und Berchtold et al. 2008) Das Pankreaskarzinom ist von großer klinischer

Bedeutung, da die Inzidenz bei kaum einem anderen Tumor so eng mit der Mortalität korreliert. (Jemal et al. 2010)

Das Pankreaskarzinom stellt eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen dar. Die Inzidenz liegt bei etwa 9 pro 100.000. (Siewert et al. 2010) In den USA wurden im Jahr 2010 über 43000 Fälle diagnostiziert, die Mortalität lag bei 36800. Bei der Inzidenz der Krebsneuerkrankungen liegt das Pankreaskarzinom an zehnter Stelle, während es bei der Mortalität an vierter Stelle steht. (Jemal et al. 2010) In Deutschland sind es jährlich etwa 13000 Menschen, die neu an einem Pankreaskarzinom erkranken. Die Mortalität liegt bei ca. 12000 pro Jahr. (Adler et al. 2007) Es sind meistens ältere Menschen von der Erkrankung betroffen, der Altersdurchschnitt liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bei etwa 72 Jahren. (Hayat et al. 2007) Männer scheinen mit einer 1,5- bis 2-fachen Inzidenz etwas häufiger betroffen zu sein als Frauen. (Siewert et al. 2010). Einige Studien gehen allerdings von annähernd gleichen Anteilen von Männern und Frauen aus. Die Fünfjahresüberlebensrate betrug 1975 drei Prozent und hat sich bis 2005 nur unwesentlich auf 6 % erhöht. (Jemal et al. 2010)

Bei 95 % handelt es sich bei Pankreaskarzinomen um Karzinome des exokrinen Pankreas. Die häufigste Form ist mit 90 % das duktales Adenokarzinom, weniger häufig sind neuroendogene Tumore oder zystische Neoplasien. (Saif 2011) Es entsteht aus prämaligen Vorstufen, sogenannten PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) des Pankreasgangepithels. (Adler et al. 2007) Schätzungsweise 75% aller Pankreaskarzinome sind im Pankreaskopf lokalisiert, 15-20% im Pankreaskorpus und 5-10% im Pankreasschwanz. (Saif 2011)

Es werden verschiedene Risikofaktoren vermutet, die zur Entstehung eines Pankreaskarzinoms führen können. Als einziger und am besten belegter Faktor gilt das Rauchen. Über 20% der Pankreaskarzinome werden dem Rauchen zugeschrieben. (Iodice et al. 2008) Daneben werden Diabetes Mellitus (Calle et al. 1998), chronische Pankreatitis (Raimondi et al. 2010), molekularbiologische Veränderungen wie die Aktivierung des K-Ras Onkogens (Rabien et al. 2011) als ursächlich vermutet. Außerdem wird ein hohes Lebensalter als wichtiger prädisponierender Faktor angesehen. Wie oben beschrieben, ist das Pankreaskarzinom eine Erkrankung, die hauptsächlich ältere Menschen betrifft und selten vor dem 45. Lebensjahr auftritt. (Siewert et al. 2010)

Um eine geeignete und angemessene Therapie einleiten zu können, ist es notwendig, den Tumor mit Hilfe vorher durchgeführter Diagnostik zu klassifizieren. Hierzu werden bei den Pankreaskarzinomen die TNM-Klassifizierung und die entsprechenden UICC-Stadien zur Einteilung verwendet. T steht für die Tumorgröße, N für den Lymphknotenbefall und M für vorhandene Metastasen. Die UICC-Stadien treffen eine Aussage über die Tumorausbreitung und sind bei der Entscheidung einer Therapie von Bedeutung. (Siewert et al. 2010)

Tabelle 1 Stadien der Pankreaskarzinome (UICC 2010)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

T1: Tumor ist begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, T2: Tumor ist begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, T3: Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A.mesenterica superior, T4: Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A.mesenterica superior. N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen, N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden. M0: keine Fernmetastasen, M1: Fernmetastasen vorhanden

Die Symptome des Pankreaskarzinoms sind nicht immer charakteristisch und treten oft erst im späten Stadium in Erscheinung. Häufig treten unspezifische Oberbauchschmerzen auf. Ebenso wird oft über eine B-Symptomatik mit Gewichtsverlust und Fieber berichtet. Rückenschmerzen und Abgeschlagenheit können weitere unspezifische Symptome sein. Ein Ikterus, eine chronische Pankreatitis oder ein Diabetes Mellitus zählen zu den etwas spezifischeren Anzeichen eines Pankreaskarzinoms. (Adler et al. 2007) Die Symptome können auch entsprechend ihrer Lokalisation sehr unterschiedlich sein. So tritt ein schmerzloser Ikterus häufiger und früher bei Pankreaskopftumoren auf. Rückenschmerzen ohne Ikterus sind dahingegen häufiger bei Pankreaskorpus-/schwanztumoren. (Huggett und Pereira 2011)

Eine genaue Diagnostik ist für die spätere Therapie essentiell. Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung gibt es weitere diagnostische Verfahren. Die transabdominelle Sonographie, die Endosonographie, die Computertomographie (CT), die Kernspintomographie mit MRCP oder die Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) sind die am häufigsten angewandten Untersuchungen. In manchen Fällen wird auch eine Staging-Laparoskopie vor der eigentlichen Operation durchgeführt. (Adler et al. 2007)

Die einzige kurative Therapie stellt die Operation dar. Auf Grund der oft späten Diagnose sind nur ca. 10-20 % der Karzinome kurativ resektabel. (Saif 2011, Huggett und Pereira 2011) Im Allgemeinen ist die Therapie abhängig von den oben erwähnten Stadien. Ziel einer Operation ist immer ein tumorfreier Resektionsrand (R0). In den meisten Fällen, etwa 60%, ist jedoch nur eine R1-Resektion mit mikroskopisch nachweisbarem Residualtumor möglich. Bei vorher absehbarer R2-Resektion wird auf Grund des schlechten Langzeitverlaufs häufig auf eine explorative Laparotomie verzichtet und lediglich eine Bypass-Operation durchgeführt. (Siewert et al. 2010, Esposito et al. 2008) Je nach Stadium und Lage des Tumors werden unterschiedliche Operationstechniken angewandt. Bei Pankreaskopftumoren wird in der Regel eine partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch und Whipple angewandt. Im Falle eines Pankreasschwanztumors ist die Pankreaslinksresektion die Operation der Wahl. Ist der Tumor im Bereich des Korpus lokalisiert, wird meist eine subtotale Pankreaslinksresektion oder eine totale Duodenopankreatektomie vorgenommen. (Adler et al 2007) Ein Pankreaskarzinom wird als nicht resektabel eingestuft, im Falle von vorhandenen Fernmetastasen, einer Peritonealkarzinose sowie einer Infiltration der arteriellen Gefäße Truncus coeliacus und A. mesenterica superior. Ebenso werden Komorbiditäten des Patienten, die keinen großen operativen Eingriff zulassen, als Grund einer Irresektabilität angesehen. Als operative Palliativtherapie werden zur Erleichterung der Nahrungspassage die Gastroenterostomie und zur Verbesserung des Galleabflusses die biliodigestive Anastomose durchgeführt. (Adler et al. 2007, Engelken et al. 2003, Siewert et al. 2010) Daneben gibt es auch weitere palliative Therapieverfahren wie Bestrahlung, Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil/Folinsäure, ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatografie) mit Gallengangsstent oder supportive Therapiemaßnahmen. (Huggett und Pereira 2011, Adler et al. 2007, Siewert et al. 2010)

Die Langzeitüberlebensrate liegt selbst nach Resektion bei unter 20 Prozent. (Adler et al. 2007) Patienten mit Pankreaskarzinom ohne Metastasen haben eine mittlere Überlebenszeit von etwa sechs bis zehn Monaten. Bei Patienten mit Metastasen liegt sie bei nur drei bis sechs Monaten. Die Einjahresüberlebensrate beträgt etwa 10-20%. (Huggett und Pereira 2011) Die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei nur ca. 6 %. Selbst bei den 7 % der Karzinome, die in einem frühen Stadium erkannt und operiert werden, liegt sie bei nur etwa 22 %. (Hartman und Krasinskas 2012) Neben der allgemein schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms stellt auch die operative Therapie und deren postoperative Komplikationen ein Risiko für die Patienten dar.

2.2.2 Chronische Pankreatitis

Neben dem Pankreaskarzinom stellt die chronische Pankreatitis eine häufige Indikation für Pankreasoperationen dar. Es handelt sich dabei um eine schleichende chronische Entzündung des Pankreas, die mit irreversibler Zerstörung des Pankreasgewebes einhergeht. Der zirrhotische Umbau des Drüsengewebes, der sich oft über Jahre hinzieht, hat zur Folge, dass es auf Grund des Gewebeverlusts anfangs zu einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas kommt. Folge dieses Enzymverlustes ist eine Malabsorption. Im späteren Krankheitsverlauf kann es durch eine Insuffizienz des endokrinen Anteils auch zu einem Diabetes Mellitus kommen. (Siewert und Brauer 2010)

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis liegt in Europa laut verschiedenen Studien bei ca. 6 bis 8 pro 100.000 Einwohner. (Lévy et al. 2006, Lankisch et al. 2002) Auf Grund von uneinheitlichen Definitionen und Verwechslungen mit der akuten Pankreatitis ist es jedoch schwer, die genaue Inzidenz anzugeben. Es scheinen mehr Männer als Frauen betroffen (4,5-5 versus 1) (Raimondi et al. 2010) Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Männern und Frauen etwa zwischen 47 und 51 Jahren. (Lankisch et al. 2002, Lévy et al. 2006, Raimondi et al. 2010)

Verschiedene Faktoren spielen bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis eine Rolle. Als Hauptursache gilt mit rund 70-80 % der Alkoholkonsum. (Amman 2006, Lankisch et al. 2002, Lévy et al. 2006) Oft sind die Ursachen jedoch unklar, in rund 20 % ist eine chronische Pankreatitis idiopathisch. (Lankisch et al. 2002) Weitere seltene bekannte Gründe stellen Autoimmunerkrankungen, Hyperparathyreodismus, genetische Mutationen oder Traumata dar. (Amman 2006, Etemad und Whitcomb 2001, Braganza et al. 2011)

Typisch sind im frühen Stadium starke Schmerzen, später kann dieses Symptom fehlen. Auf Grund des exokrinen Funktionsverlustes kann es zu Fettstühlen und dyspeptischen Beschwerden kommen. Die Patienten sind oft kachektisch. Typisch für ein spätes Stadium ist ein latenter, bis hin zu einem manifesten Diabetes Mellitus. (Siewert und Brauer 2010, Amman 2006)

Neben der klinischen Symptomatik kommen verschiedene bildgebende Verfahren zur Diagnose einer chronischen Pankreatitis zur Anwendung. So können Verkalkungen im Röntgenbild, in der Sonographie, im CT oder MRT (Magnetresonanztomographie) sichtbar sein. Ebenso kann eine ERCP wegweisend sein und Stenosen des Ductus choledochus oder pancreaticus darstellen. Laborchemische Tests wie der Sekretin-Pankreozymin-Test, der Sekretin-Test oder die Bestimmung des Fettanteils sowie des Chymotrypsin im Stuhl gelten ebenso als wichtige Untersuchungen. Zusätzlich können ein erhöhter Spiegel der alkalischen Phosphatase, γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) oder der Serumglucose vorliegen. (Siewert und Brauer 2010, Amman 2006, Braganza et al. 2011)

Die konservative Therapie besteht meist aus der Symptombehandlung und einer Noxenvermeidung. Neben Alkoholkarenz kommen Schmerzmittel, Enzymsubstitution sowie Antidiabetika zum Einsatz. Die chirurgische Intervention erfolgt bei Verschlussikterus, nicht durch Schmerzmittel beherrschbare Schmerzen, Duodenalstenose oder Karzinomverdacht. Je nach Lokalisation und Ursache kommen die Einlage einer Drainage oder eines Stents als spezielle operative Verfahren in Frage. (Siewert und Brauer 2010, Braganza et al. 2011) Neben klassischen Operationstechniken wie der Duodenumerhaltenen Pankreaskopfresektion, Pankreaslinks- oder Whipple-Operation werden im Falle einer chronischen Pankreatitis modifizierte Verfahren wie die Longitudinal Pancreaticojejunostomy Combined with Local Pancreatic Head Excision (LPJ-LPHE) sowie die Duodenal-Preserving Resection of the Head of the Pancreas (DPRHP) eingesetzt. (Izbicki et al. 1999, Strate et al. 2008)

Je nach Ursache unterscheiden sich die Prognosen. So hat die, durch Alkohol verursachte, chronische Pankreatitis eine höhere Mortalität als die idiopathische Form. (Layer et al. 1994) Die Prognose ist dementsprechend auch von der Alkoholkarenz der Patienten abhängig. (Siewert und Brauer 2010) Alle Formen weisen jedoch ein erhöhtes Risiko auf, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. (Amman 2006)

2.2.3 Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis stellte eine weitere Indikation der Pankreaschirurgie dar. Es handelt sich dabei um eine akute Entzündung des Pankreas, die mit einer Selbstandauung des Gewebes einhergeht. (Siewert und Brauer 2010)

Die Inzidenz der akuten Pankreatitis liegt zwischen 5 und 80 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Über das Verteilungsverhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen gibt es kontroverse Ergebnisse. Ebenso variiert der Altersdurchschnitt bei Ersterkrankungen je nach Studie. Für beide Geschlechter liegt der Median bei 55 Jahren (Frey et al 2006, Eland et al 2000, O'Connor et al. 2011, Lankisch et al. 2002) Als häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis gelten mit 30 bis 70 Prozent Gallensteine. (Lankisch et al. 2002, Frey et al. 2006, O'Connor et al. 2011) Alkoholabusus stellt mit etwa 10 bis 30 Prozent einen weiteren bedeutenden Einflussfaktor dar. Ein Großteil der Fälle ist jedoch idiopathisch und macht 20 bis 30 Prozent aus. (Norton et al. 2001, Lankisch et al. 2002, Frey et al. 2006) Andere seltenere Ursachen können ein Hyperparathyreoidismus, Virusinfektionen, immunologische oder auch iatrogene Faktoren, wie z.B. eine ERCP sein. (Siewert und Brauer 2010) Es gibt keine einheitliche Klassifikation der akuten Pankreatitis, meist wird sie anhand der Ursache oder entsprechend des Schweregrads unterschieden. (Bradly 1993, O'Connor et al. 2011)

Plötzliche, starke Oberbauchschmerzen mit gürtelförmiger Ausstrahlung sind ein klassisches Symptom der akuten Pankreatitis. Das Abdomen ist oft prall elastisch und wird als Gummibauch bezeichnet. Weitere häufige Anzeichen sind Erbrechen, Fieber, Aszites, Tachykardie und Dyspnoe. (Bradly 1993, O'Connor et al. 2011, Siewert und Brauer 2010)

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung werden Laborparameter wie Lipase und Amylase bestimmt. Auf Grund einer Abflussbehinderung oder Entzündung des Pankreasgewebes können sowohl Lipase als auch Amylase im Serum sowie Urin erhöht sein. Als bildgebende Verfahren kommen Sonografie, Röntgen oder CT zum Einsatz. Daneben kann zur Diagnostik eine ERCP durchgeführt werden. Mit Hilfe einer Endoprotheseneinlage ist dabei ein direktes therapeutisches Eingreifen und eine symptomatische Gallengangsdrainage möglich. (Siewert und Brauer 2010)

Konservativ lässt sich die akute Pankreatitis mit Hilfe von Schmerzmedikamenten, Flüssigkeitszufuhr sowie Antibiotika behandeln. Als weiterer Therapieansatz wird

eine Nahrungskarenz des Patienten diskutiert. Bei schwerem Verlauf muss sie operativ therapiert werden. Je nach Lokalisation kommen die verschiedenen Pankreas-Operationstechniken zum Einsatz. Ziel dieser ist die Entfernung von nekrotischem Gewebe sowie toxischer Flüssigkeit. (Siewert und Brauer 2010)

Insgesamt liegt die Mortalität relativ stabil bei 2 bis 9 Prozent. Allerdings kann diese auf Grund der unterschiedlichen Ausprägung stark variieren. Bei schweren nekrotisierenden Formen kann die Mortalität bei 10 bis 50 % liegen, bei milderer liegt sie mit weniger als 10 % deutlich niedriger. (Frey et al. 2006, Norton et al. 2001, Siewert und Brauer 2010)

2.3 Operationsverfahren der Pankreaschirurgie

Es gibt verschiedene Operationstechniken, die je nach Diagnose und entsprechend der Lokalisation von Tumor, Nekrose oder Entzündung zum Einsatz kommen. Alle Operationen bestehen aus drei verschiedenen Arbeitsschritten. Begonnen wird mit der Explorations- bzw. Präparationsphase, die eine Untersuchung des gesamten Abdomens nach Metastasen, Peritonealkarzinose, Stauungen oder Abszessen beinhaltet und zur Sicherstellung der onkologischen Resektabilität dient. Anschließend folgt die Resektionsphase, in welcher betroffene Bereiche entfernt werden. In der Rekonstruktionsphase werden schließlich nötige Anastomosen wiederhergestellt. (Siewert et al. 2010) Im Folgenden werden hier die wichtigsten, in dieser Arbeit angewandten Techniken beschrieben.

2.3.1 Partielle Duodenopankreatektomie

Die sogenannte Kausch-Whipple-Operation wurde erstmals von Walter Kausch durchgeführt und später von Ellen O. Whipple weiterentwickelt. Die Operationstechnik wird vorwiegend bei Pankreaskopftumoren eingesetzt. (Siewert et al. 2010, Adler et al. 2007, Diener et al. 2011) Es gibt zwei unterschiedliche Verfahren, die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie sowie die klassische Duodenopankreatektomie. Die pyloruserhaltende Operation ist eine Variation, die den Pylorus erhält und deren Operationsdauer in der Regel kürzer als bei der klassischen Whipple-Operation ist. Das postoperative Outcome scheint sich jedoch von den Verfahren nicht wesentlich zu unterscheiden. (Diener et al. 2011, Adler et al. 2007)

Bei der Kausch-Whipple-Operation werden neben dem Pankreaskopf

das Duodenum, proximale Anteile des Jejunums, die Gallenblase, der Ductus choledochus, der distale Magen sowie angrenzende Lymphknoten entnommen. (Siewert et al. 2010, Diener et al. 2011, Wolfgang et al. 2011) Es gibt unterschiedliche Techniken, die je nach Operateur variieren können. So werden neben der Einschlingenrekonstruktion auch Zwei- und Dreischlingenrekonstruktionen durchgeführt. Hier werden entsprechend viele Jejunumschlingen zur Bildung der Anastomosen verwendet. Es konnte bisher jedoch kein Vorteil zugunsten einer Methode nachgewiesen werden. (Bauch et al. 2010) Im Falle der Pankreasanastomose werden sowohl die Pankreatikogastrostomie als auch die Pankreatikojejunostomie angewandt. Bisher konnte auch hier für keine der beiden Varianten ein Vorteil bezüglich postoperativer Komplikationen oder Mortalität gezeigt werden. (Wente et al. 2007) Für die Gallengangsanastomose wird in der Regel eine Jejunumschlinge in End-zu-Hepatiko-Jejunostomie konstruiert. Zum Schluss wird eine Duodeno- bzw. Gastrojejunostomie durchgeführt. (Siewert et al. 2010)

2.3.2 Pankreaslinksresektion

Die Pankreaslinksresektion, auch distale Pankreatektomie genannt, wird standardmäßig bei Tumoren im Bereich des Pankreasschwanzes und Korpus angewandt. Hierbei werden meist nur Anteile der Bauchspeicheldrüse sowie Lymphknoten entfernt. Bei größeren Tumoren oder Verdacht auf Malignität wird jedoch eine erweiterte Operation mit Milzentnahme durchgeführt. Im Falle der Pankreaslinksresektion stellen Pankreasfisteln die häufigste Komplikation dar. Verschiedene Techniken wie Handnaht oder Stapler kommen bei dem Verschluss des Pankreas zum Einsatz. (Reeh et al. 2011) Es konnten allerdings bisher keine eindeutigen Ergebnisse zum Vorteil bestimmter Verfahren gezeigt werden. (Goh et al. 2008, Siewert et al. 2010, Bauch et al. 2010, Pierce et al. 2007).

2.4 Postoperative Komplikationen

Die Rate postoperativer Komplikationen nach Pankreasoperationen ist mit einer Mortalität von 5 bis 9 % und einer Morbidität von 30 bis 50 % weiterhin hoch. Sie konnte jedoch durch die Bildung von spezialisierten Zentren in den letzten Jahren gesenkt werden. (Bassi et al. 2005, Büchler et al. 2000) Die führenden Komplikationen sind Pankreasfisteln, verzögerte Magenentleerung, Blutungen und intraabdominelle Abszesse. (Sülberg et al. 2010)

2.4.1 Pankreasfisteln

Die häufigste Komplikation mit einer Inzidenz von 5 bis 30 % stellt die Pankreasfistel dar. (Pratt et al. 2007) Sie geht laut verschiedener Studien mit einer Letalität von 8 bis 40 % einher. Hauptursache für die hohe Mortalität sind durch die Pankreasfisteln verursachte Arrosionsblutungen. (van Berge Henegouwen et al. 1997, Cullen et al. 1994) Allgemein beschreibt eine Pankreasfistel eine unnormale Verbindung des Pankreasgangepithels mit einer anderen epithelialen Oberfläche, durch welche Pankreasenzyme austreten können. Eine Pankreasfistel kann durch eine Stumpfsuffizienz oder durch eine Insuffizienz der pankreatiko-digestiven Anastomose zu Stande kommen. (Bassi et al. 2005)

2.4.2 Verzögerte Magenentleerung

Eine weitere häufige Komplikation nach Pankreasresektionen ist die verzögerte Magenentleerung, auch „Delayed Gastric Emptying“ (DGE) genannt. Sie wird beschrieben als die fehlende Rückkehr zu normaler Kost eine Woche nach der Operation und die verlängerte Ernährung über eine Magensonde. Nach der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) werden drei Schweregrade von A bis C unterschieden, siehe Tabelle 2. Die Gründe dafür sind noch nicht eindeutig geklärt. Vermutet werden unterschiedliche Einflussfaktoren wie erniedrigte Plasma Motilinkonzentration nach Duodenumresektion, fehlende Vagus und Sympathikus Innervation auf Grund von ausgedehnter Resektion oder nicht ausreichende Blutversorgung nach Unterbindungen der arteriellen Versorgung des Antrums oder Pylorus. (Wente et al. 2007a) Sie tritt meist nach Pankreaskopfresektionen auf, die Inzidenz liegt in spezialisierten Zentren bei unter 20 %. (Lytras et al. 2007)

Tabelle 2 Klassifikation von DGE nach Pankreasoperation (Definition nach ISGPS)

Grad	Magensonde	Keine Nahrung bis zum	Erbrechen/ Magendilatation	Prokinetika
A	4–7 Tage/ neu ab 3. Tag	7. Tag	ja/nein	ja/nein
B	8–14 Tage/ neu ab 7. Tag	14. Tag	ja	ja
C	>14 Tage/ neu ab 14.Tag	21. Tag	ja	ja

2.4.3 Blutungen

Mit einer Häufigkeit von ca. 6 bis 9 % sind Blutungen eine der selteneren postoperativen Komplikationen. Sie gehen allerdings mit der höchsten Mortalität von etwa 16 bis 47 % einher. (Yekebas et al. 2007, Koukoutsis et al. 2006) Damit sind sie Ursache für 11 bis 38 % der Sterbefälle nach Pankreasoperationen. (Wente et al. 2007b) Je nach Lokalisation, Beginn und Schweregrad werden die Blutungen unterschieden, siehe Tabelle 3. Die Gründe für den Beginn der Blutungen sind meist unterschiedlich, so sind frühe Blutungen überwiegend durch technische Mängel während der Operation zu erklären. Späte Blutungen hingegen entstehen oft in Folge von anderen Komplikationen wie Pankreasfisteln oder Anastomoseninsuffizienzen, die eine Ruptur von Pseudoaneurysmen verursachen. (Koukoutsis et al. 2006) Die Lokalisationen der Blutungen unterscheiden sich auf Grund der verschiedenen Resektionsarten wie Pankreaskopf- oder Pankreaslinksresektion. (Wente et al. 2007c)

Tabelle 3 Klassifikation von Blutungen nach Pankreasoperationen (Definition ISGPS)

Grad	Beginn der Blutung	Lokalisation	Schweregrad
A	früh (≤ 24 h nach Operationsende)	intraluminal/ extraluminal	leicht (Blutverlust aus Drainagen/Magensonde, in Sonografie, $< 3\text{g/dl}$ Hb-Abfall, leichte klinische Beeinträchtigung des Patienten, keine invasiven Maßnahmen nötig)
B	früh (≤ 24 h nach Operationsende)	intraluminal/ extraluminal	schwer (Blutverlust $\geq 3\text{g/dl}$ Hb-Abfall, signifikante klinische Beeinträchtigung des Patienten, invasive Maßnahmen nötig)
	spät (> 24 h nach Operationsende)	intraluminal/ extraluminal	leicht (Blutverlust aus Drainagen/Magensonde, in Sonografie, $< 3\text{g/dl}$ Hb-Abfall, leichte klinische Beeinträchtigung des Patienten, keine invasiven Maßnahmen nötig)
C	spät (> 24 h nach Operationsende)	intraluminal/ extraluminal	schwer (Blutverlust $\geq 3\text{g/dl}$ Hb-Abfall, signifikante klinische Beeinträchtigung des Patienten, invasive Maßnahmen nötig)

2.4.4 Intraabdominelle Abszesse

Abszesse kommen mit ca. 9 bis 10 % nach Pankreasresektionen vor. (Wente et al. 2007b) Als intraabdomineller Abszess wird eine Ansammlung von Eiter bei fiebernden Patienten beschrieben, die mit Hilfe von Ultraschall oder einem CT diagnostiziert wird. (Koukoutsis et al. 2006) Vorwiegend sind Pankreasfisteln oder Anastomoseninsuffizienzen der Grund für intraabdominelle Abszesse mit anschließender Superinfektion. (Sülberg et al. 2010)

2.5 Scoring Systeme

In der Medizin kommen zahlreiche Scores und Klassifikationen in verschiedenen Fachrichtungen zum Einsatz. Ihre Aufgabe ist es, systematisch Parameter, Merkmale oder Eigenschaften zu erfassen. Mit Hilfe dieser einheitlichen Einteilung können abstrakte Inhalte zusammengefasst und vergleichbar gemacht werden. In dieser Arbeit sollen Scores behandelt werden, welche zur Bestimmung des operativen Risikos herangezogen werden.

Ein ideales Risiko Scoring System sollte in der Lage sein sowohl die Mortalität als auch die Morbidität vorherzusagen. Es sollte schnell und einfach zu erheben sein und in allen chirurgischen Bereichen sowie in jedem Krankenhaus anwendbar sein. Zusätzlich sollte es ohne großen Aufwand in bereits bestehende Abläufe integrierbar sein. (Copeland et al. 1991)

Es existieren bereits Scoring Systeme, welche präoperativ zur Evaluierung des Operationsrisikos und anschließender postoperativer Komplikationen von Patienten eingesetzt werden. Durch die Erhebung entsprechender Scores sollen mögliche Risikopatienten präoperativ identifiziert werden. In der Anästhesie wird routinemäßig die American Society of Anesthesiologists Klassifikation (ASA-Klassifikation) erhoben. In der Leberchirurgie sind sowohl der Child-Pugh Score als auch der MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease Score) Standard. Die Allgemein- und Gefäßchirurgie verwendet zunehmend den Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM). Im Folgenden werden diese und der Glasgow Prognostic Score (GPS) ausführlicher besprochen. Für die risikoreiche Pankreaschirurgie besteht noch kein einheitliches Scoring System. In dieser Arbeit soll ermittelt werden, ob sich bereits etablierte Scoring Systeme für die Pankreaschirurgie eignen.

3. Material und Methoden

Im Folgenden sollen die verwendeten Untersuchungsmethoden, Datenmaterial und Programme vorgestellt werden.

3.1 Material

3.1.1 Ethikvotum und Patienteninformation

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, Deutschland bewilligt. Die Einverständniserklärung wurde von allen Patienten eingeholt, bevor sie in eine prospektive Datenbank eingeschlossen wurden.

3.1.2 Patientenkollektive und Datensammlung

Die in dieser Arbeit verwendeten klinischen sowie pathologischen Daten wurden aus einer prospektiv geführten Datenbank erhoben. Es wurden retrospektiv 488 Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2011 einer Pankreasresektion in der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unterzogen wurden, eingeschlossen.

Es wurden sowohl prä-, intra- als auch postoperative Patientendaten zur Erhebung des POSSUM-, MELD-, GP-, und CP-Scores sowie der ASA-Klassifikation erhoben.

Zu den präoperativ erhobenen Markern gehören Basis-, Operations- sowie Laborparameter. Die Basis-Parameter waren Alter, Geschlecht, respiratorische Vorgeschichte, kardiale Vorgeschichte, , systolischer Blutdruck, Puls, Glasgow Coma Scale, EKG (Elektrokardiogramm), hepatische Enzephalopathie und ebenso präoperativ nachweisbarer Aszites im Ultraschall. Zu den Operations-Parametern gehören Zeitpunkt des Eingriffs, operative Schwierigkeit, OP-Prozedur, peritoneale Beteiligung, Tumorstatus, Blutverlust, zusätzliche Splenektomie, zusätzliche Cholezystektomie, Lokalisation des Primarius sowie Anzahl der Operationen innerhalb von 30 Tagen. Als Laborparameter wurden die Werte von Hämoglobin, Leukozyten, Natrium, Kalium, Harnstoff, Kreatinin, INR (International Normalized Ratio), Bilirubin, Albumin und CRP (C-Reaktives Protein) erfasst.

Postoperativ wurden alle Komplikationen bis zur Entlassung der Patienten erhoben und entsprechend der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt. (Clavien et al. 2009)

Die Daten wurden mit Hilfe des elektronischen Patientenverwaltungssystems des Universitätsklinikums Eppendorf sowie der archivierten chirurgischen, radiologischen

sowie anästhesiologischen Patientenakten erhoben. Erfasst wurden diese Informationen in einer Microsoft Excel Datenbank.

3.2 Methoden

Im Folgenden sollen etablierte und hier verwendete Scores vorgestellt werden.

3.2.1 POSSUM und P-POSSUM

Der Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity, kurz POSSUM, ist eine mittlerweile akzeptierte Klassifikation in der Allgemein- und Gefäßchirurgie. Er wurde von Copeland et al. entwickelt und lässt eine prädiktive Einschätzung der postoperative Morbidität sowie Mortalität für chirurgische Eingriffe zu. (Copeland et al. 1991, Copeland et al. 1993) Der Score beinhaltet diverse Parameter, die sowohl prä- als auch intraoperativ erhoben werden. Sie werden in 12 physiologische und 6 operative Parameter unterteilt. Die physiologischen Kriterien beinhalten Alter, kardiale Symptome, respiratorische Symptome, Puls, Blutdruck, Glasgow Coma Scale, verschiedene Laborparameter wie Hämoglobin, Leukozyten, Harnstoff, Kalium und Natrium sowie ein EKG. Sie werden alle präoperativ erhoben. Die operativen Parameter setzen sich aus der operativen Schwierigkeit, der Anzahl von Operationen innerhalb der letzten 30 Tage vor der Operation, intraoperativem Blutverlust, Existenz eines malignen Tumors, peritonealer Beteiligung sowie dem Zeitpunkt der Operation zusammen. (Copeland 2002)

Alle Kriterien werden unterschiedlich gewichtet. Exponentiell aufsteigend (1, 2, 4 und 8) werden sie entsprechend dem Schweregrad in vier Gruppen unterteilt, siehe Tabelle 4 und 5. Schließlich werden jeweils die Werte der physiologischen und operativen Parameter summiert. Es ergeben sich für die physiologischen Parameter Werte zwischen 12 und 88, für die operativen Parameter liegen sie zwischen 6 und 48. (Pratt et al. 2008) Anschließend wird mit Hilfe der Formeln nach Copeland

$\ln[R1 / (1 - R1)] = -5,91 + (0,16 \times \text{Gesamtpunkte des physiologischen Scores}) + (0,19 \times \text{Gesamtpunkte des operativen Scores})$

das prädiktive Morbiditätsrisiko R1 errechnet. (**ln** = Logarithmus zur Basis e (Eulersche Zahl = 2,718281828), **/** = Dividieren, **+** = Addieren, **-** = Subtrahieren, **x** = Multiplizieren) Das Mortalitätsrisiko R2 ergibt sich aus der Formel

$\ln[R2 / (1 - R2)] = -7,04 + (0,13x \text{ Gesamtpunkte des physiologischen Scores}) + (0,16x \text{ Gesamtpunkte des operativen Scores})$. (Copeland et al. 1991)

Allerdings wird zur Berechnung der Mortalität immer häufiger die modifizierte Portsmouth Formel (P-POSSUM) eingesetzt. Diese prädiziert die Mortalität besonders für die niedrigen Risikogruppen exakter. Die Formel lautet

$\ln[R2 / (1 - R2)] = -9,065 + (0,1692x \text{ Gesamtpunkte des physiologischen Scores}) + (0,1550x \text{ Gesamtpunkte des operativen Scores})$. (Prytherch et al. 1998)

Beispielberechnung des Morbiditätsrisikos (R1) nach der POSSUM Formel:

Gesamtpunkte des physiologischen Scores = 24, Gesamtpunkte des operativen Scores = 10, ^ = Potenzieren

$$\ln[R1 / (1 - R1)] = -5,91 + (0,16x 24) + (0,19x 10)$$

$$\ln[R1 / (1 - R1)] = -0,17$$

| e^

$$R1 / (1 - R1) = e^{-0,17}$$

| x(1 - R1)

$$R1 = e^{-0,17} - (e^{-0,17})xR1$$

| + (e^{-0,17})xR1

$$R1(1 + e^{-0,17}) = e^{-0,17}$$

| / (1 + e^{-0,17})

$$R1 = e^{-0,17} / (1 + e^{-0,17})$$

| e = 2,718281828

$$R1 = 0,4576020592$$

Das Morbiditätsrisiko (R1) beträgt für dieses Beispiel ca. 45,76%.

Die meisten der Parameter können objektiv erhoben werden, einige unterliegen jedoch subjektiven Einschätzungen, was den Score schwerer zwischen verschiedenen Krankenhäusern vergleichbar macht. Ebenso wird kritisiert, dass er Faktoren wie die unterschiedliche Erfahrung von Chirurgen sowie Anästhesisten oder die Operationszeit nicht berücksichtigt und die Mortalität überschätzt. (Prytherch et al. 1998) Dennoch wurde der Score in mehreren Studien als guter Prädiktor für die postoperative Morbidität anerkannt. So weisen Patienten mit einem hohen POSSUM Wert sowohl eine erhöhte Morbidität als auch eine höhere Mortalität auf als Patienten mit einem niedrigen POSSUM. (Copeland et al 1993, Copeland et al. 1991) Im Folgenden sind in Tabelle 4 die physiologischen Parameter des POSSUM Scores zusammengefasst.

Tabelle 4 Physiologische Score Parameter (nach Copeland et al. 1991)

Punkte	1	2	4	8
Alter in Jahren	≤60	61-70	≥71	/
Kardiale Vorgeschichte	keine	Diuretika, Digoxin, Antihypertensiva, Antianginale Therapie	periphere Ödeme, Warfarin Therapie, Borderline Kardiomegalie	erhöhter Jugularvenendruck Kardiomegalie
Respiratorische Vorgeschichte	keine	Belastungs-dyspnoe, leichte COPD im Röntgen	einschränkende Dyspnoe, moderate COPD im Röntgen	Ruhedyspnoe, Fibrose im Röntgen
Systolischer Blutdruck in mmHg	110-130	100-109 oder 131-170	90-99 oder ≥171	≤89
Puls pro Minute	50-80	40-49 oder 81-100	101-120	≤39 oder ≥121
Glasgow Coma Scale	15	12-14	9-11	≤8
Hämoglobin in g/dl	13,0-16,0	11,5-12,9 oder 16,1-17,0	10,0-11,4 oder 17,1-18,0	≤9,9 oder ≥18,1
Leukozyten in 1000 pro mm³	4,0-10,0	3,1-3,9 oder 10,1-20,0	≤3,0 oder ≥20,1	/
Harnstoff in mg/l	≤22,5	22,6-30,0	30,1-45,0	≥45,1
Natrium in mEq/l	≥136	131-135	126-130	≤125
Kalium in mEq/l	3,5-5,0	3,2-3,4 oder 5,1-5,3	2,9-3,1 oder 5,4-5,9	≤2,8 oder ≥6,0
Elektrokardiogramm	normal	/	Vorhofflimmern	andere unnormale Rhythmen; ≥5 Ektopien pro Minute; Q-Wellen; ST/T-Wellenänderungen

In Tabelle 5 werden die operativen Parameter des POSSUM Scores vorgestellt.

Tabelle 5 Operative Score Parameter (nach Copeland et al. 1991)

Punkte	1	2	4	8
Operative Schwierigkeit	gering	moderat	groß	groß+
Operationen innerhalb der letzten 30 Tage vor Pankreaseingriff	1	/	2	>2
Intraoperativer Blutverlust (in ml)	≤100	100-500	501-999	≥1000
Peritoneale Beteiligung	keine	gering, seröse Flüssigkeit	lokaler Eiter	freier Darminhalt, Eiter oder Blut
Existenz eines malignen Tumors	keine	ausschließlich Primarius	Lymphknotenmetastasen	Fernmetastasen
Zeitpunkt des Eingriffes	elektiv	/	Operation < 24 Stunden nach Aufnahme	Notfalloperation (Operation innerhalb von 2 Stunden erforderlich)

3.2.2 ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation, nach der American Society of Anesthesiologists benannt, ist eine seit über 70 Jahren weiterentwickelte und angewandte Klassifikation zur Beurteilung des Narkoserisikos. Sie erfasst den körperlichen Zustand eines Patienten. (Saklad 1941) Die Einteilung erfolgt in nachstehende Gruppen von I bis V, siehe Tabelle 6. (Dripps et al. 1961)

Tabelle 6 ASA Risikogruppeneinteilung

ASA-Grad	körperlicher Status
I	Normaler, gesunder Patient.
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkungen
IV	Patient mit anhaltender, lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkungen
V	Moribunder Patient, mit voraussichtlichem Tod innerhalb von 24 Stunden mit oder ohne Operation

Der körperliche Status und die entsprechende ASA-Klassifikation gelten als entscheidende Einflussgrößen hinsichtlich der perioperativen Mortalität. Mit steigender ASA-Klassifikation erhöht sich ebenso die Mortalität. (Dripps et al. 1961)

So wiesen Patienten der Klasse I bzw. II eine postoperative Mortalität von 0,06-0,3 % und 0,47-0,9 % auf. Patienten der Gruppe III zeigten eine wesentlich höhere Mortalitätsrate von über 4,4-5,3 % und Patienten der Gruppen IV sogar eine 23,5-25,9 prozentige Mortalitätsrate. Bei den Patienten mit der ASA-Gruppe V verstarben über 50,8-57,8 % innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage. (Marx et al. 1973, Farrow et al. 1982) Für die postoperative Mortalität spielen jedoch weitere Faktoren wie die Erfahrung des Operateurs, die postoperative Versorgung und die Betreuung des Anästhesisten eine Rolle. (Saklad 1941) Zusätzlich muss bei der ASA-Klassifikation beachtet werden, dass die Einstufung immer im subjektiven Ermessen des Anästhesisten liegt. So kann ein Patient von zwei verschiedenen Anästhesisten in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt werden. (Owens et al. 1978)

3.2.3 Glasgow Prognostic Score

Der Glasgow Prognostic Score (GPS) ist eine etablierte Klassifikation zur Einschätzung des postoperativen Verlaufes sowie der Langzeitüberlebensrate bei Krebspatienten. (Vashist et al. 2011, Brown et al. 2007) Der Score setzt sich aus zwei Laborparametern zusammen, dem präoperativen Albuminwert sowie dem CRP-Wert. Daraus können sich verschiedene Konstellationen ergeben, die in drei Gruppen eingeteilt werden. Allen Patienten mit einem Albuminwert $>35\text{g/l}$ sowie einem CRP-Wert $<10\text{mg/l}$ wird der GPS0 zugeordnet. Ist nur einer der beiden Werte verändert, also ausschließlich ein erniedrigter Albuminwert $<35\text{g/l}$ oder erhöhter CRP-Wert von $>10\text{mg/l}$, entsprechen die Patienten einem GPS1. Ein GPS2 wird allen Patienten zugeteilt, die sowohl einen erniedrigten Albuminwert von $<35\text{g/l}$ als auch einen erhöhten CRP-Wert von $>10\text{mg/l}$ haben. (Ishizuka et al. 2007) Der Glasgow Prognostic Score wird vor allem bei Krebspatienten eingesetzt, weil diese oft krankheitsbedingt Entzündungsprozesse und damit einen erhöhten CRP-Spiegel sowie eine Hypoalbuminämie aufweisen. (Sgambato und Cittadini 2010) Die Höhe des GPS eines Patienten korreliert mit der Überlebensrate von Tumorpatienten. Je höher der GPS, desto kürzer die Überlebenszeit. (Vashist et al. 2011, Brown et al. 2007) Auch der GPS ist auf Grund der objektiven Einflussgrößen gut vergleichbar und einfach zu erheben.

3.2.4 Child-Pugh Score (CPS)

Die von Child und Turcotte in den Sechzigerjahren eingeführte Klassifikation dient der Einteilung verschiedener Stadien von chronischen Lebererkrankungen. Später wurde sie durch Pugh modifiziert. Die Einteilung in verschiedene Stadien lässt auch prognostische Aussagen über die Kurz- und Langzeitüberlebensrate verschiedener Lebererkrankungen zu. So zeigt das Stadium A die längste Überlebensrate, Stadium C die kürzeste. (Christensen et al. 1984, Dowling 1979, Shetty et al 1997) Daneben wird die Child-Pugh Klassifikation zur prädiktiven Beurteilung des postoperativen Überlebens nach Leberresektionen als auch in der Transplantationsmedizin eingesetzt. (Wayne et al. 2002, Wiesner et al. 2001) Die Stadien werden mit Hilfe von fünf Kriterien in drei Gruppen A, B und C eingeordnet, siehe Tabelle 7. Hierfür werden sowohl Laborparameter als auch klinische Befunde miteinbezogen. (Child und Turcotte 1964) Hier ist die modifizierte Einteilung nach Pugh aufgeführt. Die Parameter werden unterschiedlich gewichtet. Ihnen werden Werte zwischen eins und drei zugeordnet. Aus der Summe der fünf Parameter ergeben sich drei verschiedene Stadien, Stadium A (5-6 Punkte), Stadium B (7-9 Punkte) und Stadium C (10-15 Punkte).

Tabelle 7 Child-Pugh Klassifikation (nach Morisaki et al. 2010)

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (g/l)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin (mg/dl)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Aszites	nein	kontrolliert	refraktär
Enzephalopathie	nein	leicht (Grad 1-2)	schwer (Grad 3-4)
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Child-Pugh Stadium	A	B	C
Punkte	5-6	7-9	10-15

Patienten der Gruppe A haben noch eine ausreichend gute Leberfunktion. Sie weisen weder Ikterus, Aszites noch Ernährungsmangelerscheinungen auf. Im Gegensatz dazu zeigen Patienten der Gruppe C meist einen Ikterus, haben Aszites und sind mangelernährt. Patienten der Gruppe B liegen dazwischen und können nur einige dieser Symptome aufweisen. (Conn 1981) Heute wird die Child-Pugh Klassifikation häufig durch den neueren MELD-Score ersetzt.

3.2.5 Model for End-stage Liver Disease-Score (MELD)

Der MELD-Score wurde vor etwa 10 Jahren eingeführt. Er gibt ähnlich wie die Child-Pugh Klassifikation den Schweregrad einer Lebererkrankung an. Ursprünglich wurde er für die Kurzzeitüberlebensprognose bei Patienten mit Leberzirrhose, die sich einer TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) Operation unterzogen hatten, verwendet. (Malinchoc et al. 2000) Er lässt sich jedoch auf unterschiedliche Lebererkrankungen anwenden und wird heute vorwiegend in der Organtransplantation eingesetzt. Der Score hilft dabei, die Dringlichkeit, mit der einem Patienten ein Spenderorgan zukommt, einzuordnen. Hierfür wird die relative Schwere der Krankheit und die zu erwartete Überlebensdauer des Patienten ermittelt. Er setzt sich aus drei Laborparametern zusammen. Dem Serumbilirubin sowie -kreatinin und dem INR. Ursprünglich wurde noch die Art der Leberzirrhose, wie alkoholinduziert oder cholestatisch, mit einberechnet. Die Formel lautet:

$$\text{MELD Score} = 10 \times [0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643] \text{ (nach Wiesner et. al 2001)}$$

Beispielberechnung des MELD Scores:

Beispielwerte: Serumkreatinin = 1,1; Billirubin ges. = 2,4; INR = 1

$$\text{MELD Score} = 10 \times [0,957 \times \ln(1,1) + 0,378 \times \ln(2,4) + 1,12 \times \ln(1) + 0,643]$$

$$\text{MELD Score} = 10 \times (0,957 \times 0,0953101798 + 0,378 \times 0,8754687374 + 1,12 \times 0 + 0,643)$$

$$\text{MELD Score} = 10 \times (0,09121184207 + 0,3309271827 + 0,643)$$

$$\text{MELD Score} = 10 \times 1,065139025$$

$$\text{MELD Score} = 10,65139025$$

Der MELD Score beträgt für dieses Beispiel 11.

Der kleinste Wert für alle Variablen der Formel ist 1, der Serumkreatininwert darf bei maximal 4 mg/dl liegen. Die Werte reichen von 6 bis maximal 40. Je höher der erreichte Wert, desto größer ist bei einer Leberzirrhose die 3 Monatemortalitätsrate. (Wiesner et al. 2001) Der aktuelle Score besitzt keinerlei subjektive Parameter mehr und ist international gut vergleichbar. Er ersetzt in bestimmten Gebieten die ältere Child-Pugh Klassifikation. (Kamath et al. 2001, Salerno et al. 2002)

3.2.6 Clavien-Dindo Klassifikation

Um die Ergebnisse chirurgischer Eingriffe und anschließender Versorgung vergleichen und beurteilen zu können, ist es erforderlich, die postoperativen Komplikationen zu klassifizieren. Zu diesem Zweck wurde die Clavien-Dindo Klassifikation angewandt, die es ermöglicht, postoperative Komplikationen entsprechend ihrem Schweregrad einzustufen. Sie definiert jede Abweichung von einem normalen postoperativen Verlauf als Komplikation. (Clavien et al. 1992) Der Schweregrad der Komplikationen wird anhand der angewandten Therapie, die nötig ist, um die Komplikation zu behandeln, beschrieben. (Clavien et al. 2009) Die unten aufgeführte Tabelle 8 zeigt die 7 Grade der Komplikationen mit jeweils 2 Subgraden bei Grad 3 und Grad 4 Komplikationen.

Tabelle 8 Klassifikation der postoperativen Komplikationen (nach Clavien et al. 2004)

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom postoperativen Verlauf ohne Benötigung von pharmakologischer, chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention. Erlaubte Therapieformen sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Ebenso beinhaltet dieser Grad Wundinfektionen, die am Bett eröffnet werden.
Grad II	Erforderliche pharmakologische Behandlung mit anderen Medikamenten als bei Grad I Komplikationen erlaubt, Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung
Grad III	Erforderliche chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
Grad IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Intervention mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern (inklusive ZNS Komplikationen)
Grad IVa	Versagen eines Organs (inklusive Dialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

3.2.7 Statistische Analyse

Als primärer Endpunkt wurde eine Komplikation \geq Grad III nach Clavien-Dindo festgelegt. Kontinuierliche Variablen wurden kategorisiert, basierend auf etablierten cut-off Werten der jeweiligen Scoring-Systeme oder klinischer Relevanz. Die Analyse kategorialer Variablen erfolgte mit dem χ^2 -Test. Ein p-Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit SPSS 22.0 für MAC (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4.0 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In die Studie wurden die Daten von 488 Patienten, die sich zwischen 2003 und 2011 einer Pankreasresektion am Universitätsklinikum Eppendorf unterzogen, eingeschlossen. Patientendaten wie Basisdaten der Patienten, Labor-Parameter, ASA Grad, Child-Pugh Stadium, MELD Score, Glasgow Prognostic Score sowie die POSSUM Morbiditäts-Risikogruppen sind in den folgenden Tabellen 9-12 aufgeführt.

Tabelle 9 Darstellung der Basis-Parameter der Patientencharakteristika

Basis-Parameter	Häufigkeit (n=488)	Prozent
Geschlecht		
männlich	292	59,8
weiblich	196	40,2
Alter in Jahren		
≤60	201	41,2
61-70	170	34,8
≥71	117	24
Kardiale Zeichen		
kardiale Zeichen	253	51,8
keine kardialen Zeichen	235	48,2
Respiratorische Zeichen		
keine	407	83,4
Belastungsdyspnoe / leichte COPD	65	13,3
einschränkende Dyspnoe / moderate COPD	12	2,5
Ruhedyspnoe / Fibrose	4	0,8
Glasgow Coma Scale		
15 Punkte	479	98,2
12-14 Punkte	9	1,8
EKG		
normal	407	83,4
Vorhofflimmern	22	4,5
andere Herzrhythmusstörungen	58	11,9
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
110-130	279	57,2
100-109 / 131-170	195	40
90-99 / >171	12	2,5
Puls (pro Minute)		
50-80	366	75
40-49 / 81-100	107	21,9
101-120	12	2,5
≤39 / ≥121	1	0,2

Basis-Parameter	Häufigkeit (n=488)	Prozent
Aszites im Ultraschall		
kein	454	93
leicht	15	3,1
Mittelgradig	19	3,9
Hepatische Enzephalopathie		
keine	487	99,8
Stadium III-IV	1	0,2

In Tabelle 10 sind die OP-Parameter dargestellt. Die OP-Indikationen lassen sich in zwei Gruppen zusammenfassen. Den einen Anteil bildeten mit 88,1% Karzinome oder benigne Prozesse, ausgehend vom Pankreas. Den anderen Anteil bildeten mit 11,9% Prozesse anderen Ursprungs, wie z.B. ein Magen-Ca. Insgesamt waren zu 63,7% maligne Tumore ursächlich für die operative Intervention.

Die Operationsprozeduren wurden in zwei Gruppen zusammengefasst. Pankreaslinksresektionen wurden in 39,1% durchgeführt. Operationen mit Pankreaskopfresektion wie die Kausch-Whipple Operation, die DEPKR (duodenumerhaltene Pankreaskopfresektion) sowie die PPW (pyloruserhaltene Whipple Operation) wurden zu 60,9% durchgeführt. Der größte Anteil der Patienten (93,6%) wurde elektiv operiert. Die operative Schwierigkeit wurde auf Grund der Komplexität von Pankreasoperationen für alle Patienten als groß+ bewertet.

Tabelle 10 Darstellung der Operations-Parameter der Patientencharakteristika

Operations-Parameter	Häufigkeit (n=488)	Prozent
Operative Schwierigkeit		
groß+	488	100
Operationen innerhalb der letzten 30 Tage vor Pankreaseingriff		
1	372	76,2
2	100	20,5
≥3	16	3,3
Blutverlust (ml)		
≤500	325	66,6
501-999	102	20,9
≥1000	61	12,5
Peritoneale Beteiligung		
keine	437	89,5
gering, seröse Flüssigkeit	24	4,9
lokaler Eiter	14	2,9
freier Darminhalt, Eiter oder Blut	13	2,7

Operations-Parameter	Häufigkeit (n=488)	Prozent
Malignität		
ja	311	63,7
nein	177	36,3
Tumordignität		
keine Malignität	177	36,3
ausschließlich Primarius	112	23
Lymphknotenmetastasen	131	26,8
Fernmetastasen	68	13,9
Zeitpunkt des Eingriffs		
elektiv	457	93,6
OP <24 h nach Aufnahme	22	4,5
Notfall, Operation innerhalb 2 Stunden	9	1,8
OP-Prozedur		
Pankreaslinksresektion	191	39,1
Whipple+DEPKR+PPW	297	60,9
Zusätzlich Splenektomie		
ja	186	38,1
nein	302	61,9
Zusätzlich Cholezystektomie		
ja	157	32,2
nein	331	67,8
Primarius Lokalisation		
Pankreas	430	88,1
andere Lokalisation	58	11,9

In Tabelle 11 ist die Verteilung der Laborparameter dargestellt.

Tabelle 11 Darstellung der Laborparameter der Patientencharakteristika

Labor-Parameter	Häufigkeit (n=488)	Prozent
Hämoglobin (g/dl)		
13-16	237	48,6
11,5-12,9 / 16,1-17	130	26,6
10-11,4 / 17,1-18	82	16,8
≤9,9 / ≥18,1	38	7,8
Leukozyten (1000 pro mm³)		
4,0-10,0	362	74,2
3,1-3,9 / 10,1-20,0	114	23,4
≤3,0 / ≥20,1	12	2,5
Harnstoff (mg/l)		
≤22,5	430	88,1
22,6-30,0	41	8,4
30,1-45,0	9	1,8
≥45,1	4	0,8
Natrium (mEq/l)		
≥136	446	91,4
131-135	33	6,8
126-130	9	1,8
Kalium (mEq/l)		
3,5-5,0	437	89,5
3,2-3,4 / 5,1-5,3	38	7,8
2,9-3,1 / 5,4-5,9	12	2,5
≤2,8 / ≥6,0	1	0,2
Bilirubin (mg/dl)		
<2,0	397	81,4
≥2,0	85	17,4
Albumin (g/dl)		
>3,5	220	45,1
2,8-3,5	186	38,1
<2,8	82	16,8
Kreatinin (mg/dl)		
≤2	319	65,5
>2	168	34,5
CRP (mg/l)		
<10	294	60,5
≥10	192	39,5
INR		
<1,7	485	99,4
1,7-2,3	2	0,4
>2,3	1	0,2

In Tabelle 12 sind die verschiedenen Scores dargestellt. Insgesamt wurden 40,1% der Patienten als ASA I oder II klassifiziert. 59,8% hatten eine ASA von III oder IV. Die anderen Zuordnungen sind in der Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12 Darstellung der Verteilung auf die verschiedenen Scores

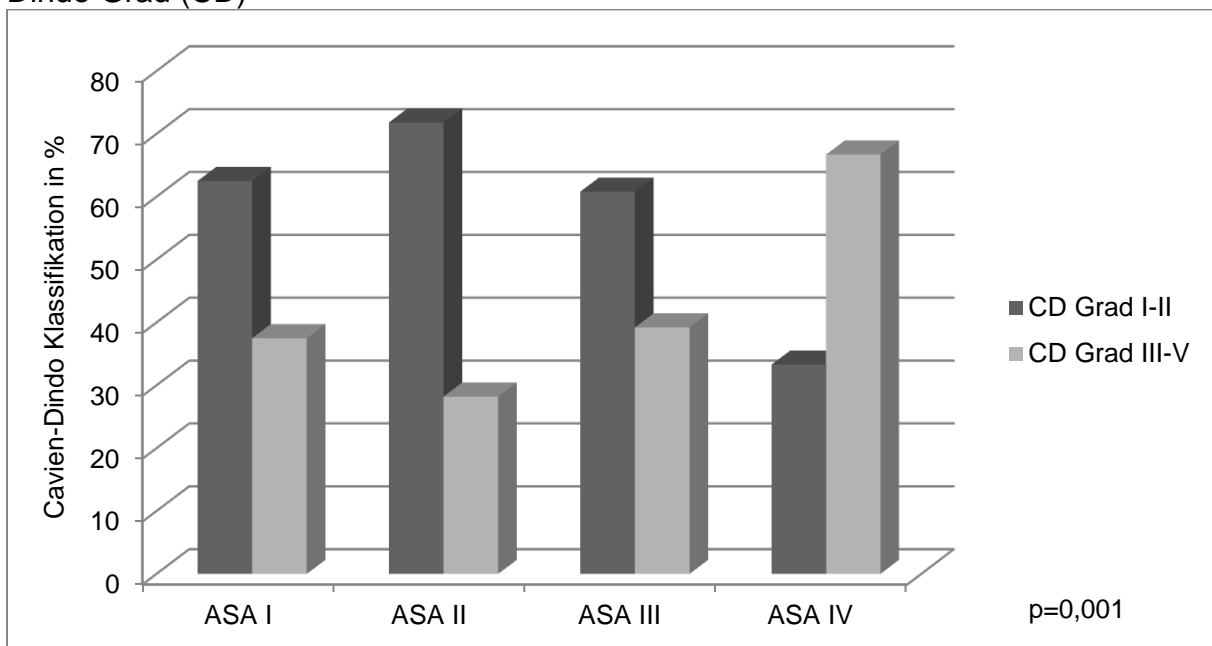
Score	Häufigkeit (n=488)	Prozent
ASA Klassifikation		
ASA I	8	1,6
ASA II	188	38,5
ASA III	265	54,3
ASA IV	27	5,5
Glasgow Prognostic Score		
GPS 0	148	30,5
GPS 1	218	44,9
GPS 2	120	24,7
Child-Pugh Score		
CPS A	162	33,6
CPS B	245	50,8
CPS C	75	15,6
MELD		
MELD 6-10	286	59,3
MELD 11-14	178	36,9
MELD >25	18	3,7
POSSUM Morbiditätsrisiko Gruppen		
20-40%	143	29,7
40-60%	133	27,7
60-80%	114	23,7
>80%	91	18,9
Postoperative Komplikationen		
Clavien-Dindo Grad I-II	310	63,5
Clavien-Dindo Grad III-V	178	36,5
Postoperative Mortalität	32	6,6

4.2.1 Korrelation zwischen der ASA Klassifikation und Clavien-Dindo Grad

Die unten stehende Abbildung 1 beschreibt die Korrelation zwischen der ASA Klassifikation und dem Clavien-Dindo Grad. Die Auswertung ergab, dass mit steigender ASA Klassifikation auch die Rate der postoperativen Komplikationen, beschrieben anhand der Clavien-Dindo Klassifikation, signifikant ($p=0,001$) zunimmt. Je höher die ASA-Klassifikation eines Patienten, desto häufiger treten schwere Komplikationen von Grad III bis V auf. So steigt der Anteil der schweren postoperativen Komplikationen von 28,2% bei Patienten mit ASA II auf 39,2% bei ASA III und auf 66,7% bei Patienten mit ASA IV.

Bei Patienten mit einem ASA Grad von I traten mit 37,5% häufiger schwere Komplikationen auf als bei Patienten mit ASA von II (28,2%). Die Genauigkeit lag bei 64,6% (ASA I vs. ASA IV).

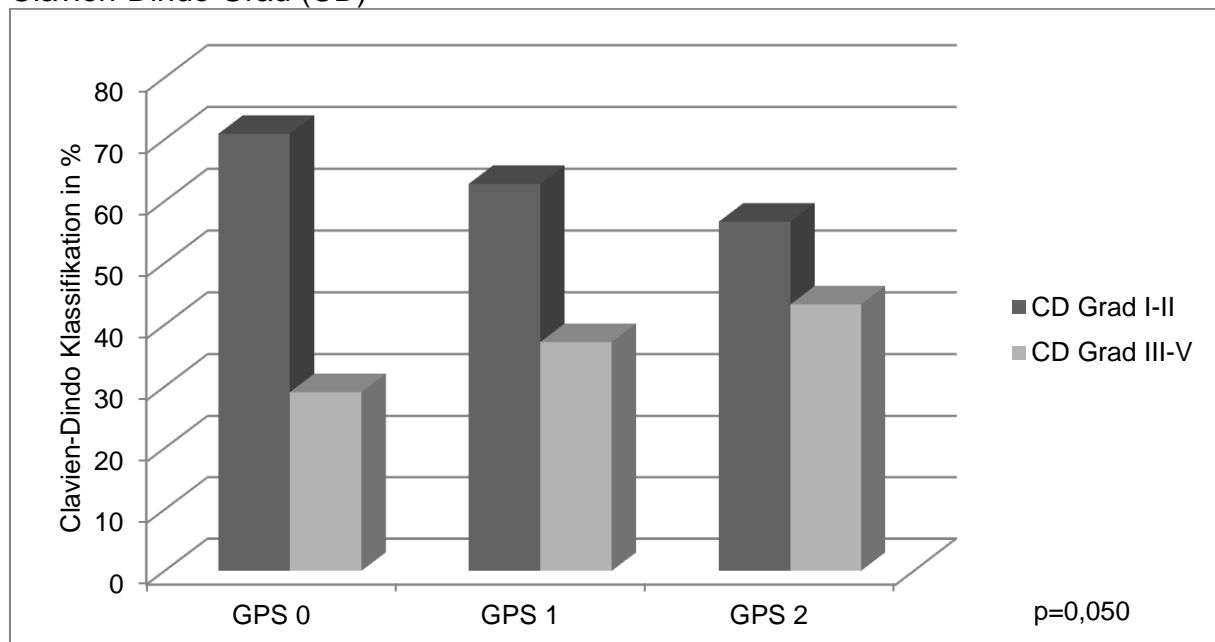
Abbildung 1 Darstellung der Korrelation zwischen ASA Klassifikation und Clavien-Dindo Grad (CD)



4.2.2 Zusammenhang zwischen Glasgow Prognostic Score und Clavien-Dindo Grad

Die Abbildung 2 zeigt den Zusammenhang zwischen Glasgow Prognostic Score sowie Clavien-Dindo Grad. Die Korrelation zwischen Höhe des GPS und postoperativen Komplikationen ist grenzwertig signifikant ($p=0,050$). Mit steigendem GPS nimmt die Rate der Komplikationen von Clavien-Dindo III bis V zu. So erhöhte sich die Anzahl der Grad III bis V Komplikationen von 29,1% bei Patienten mit einem GPS 0, über 37,2% für einen GPS 1, bis auf 43,3% bei Patienten mit einem GPS 2. Die Genauigkeit lag bei 57,1% (GPS 0 vs. GPS 2).

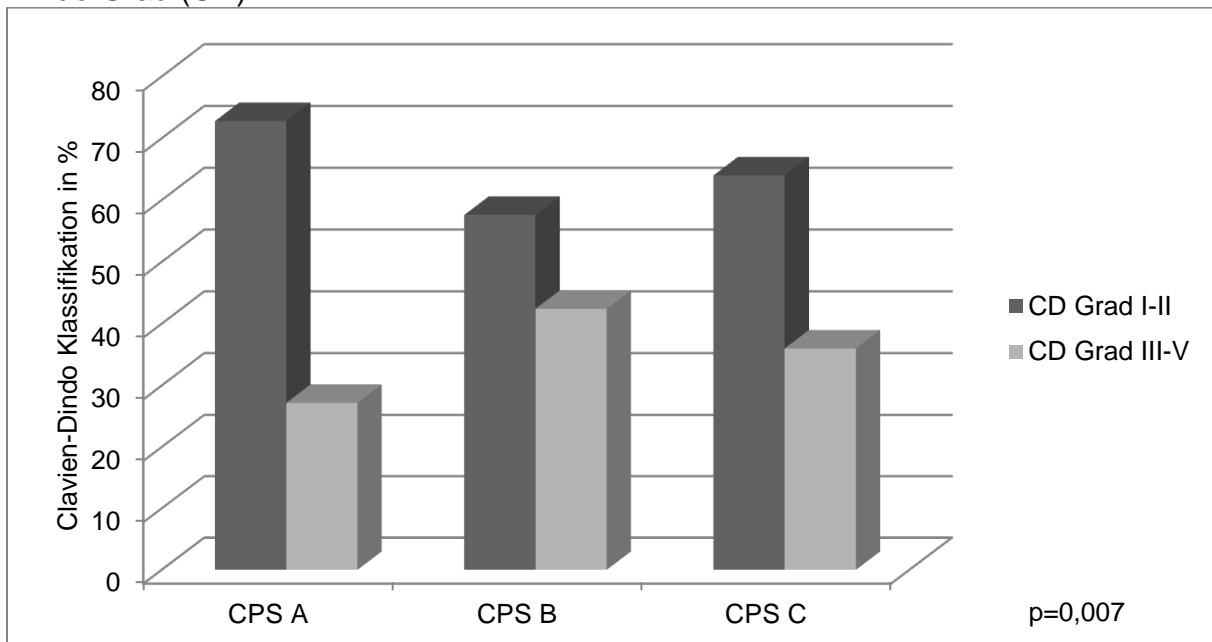
Abbildung 2 Darstellung der Korrelation zwischen Glasgow Prognostic Score und Clavien-Dindo Grad (CD)



4.2.3 Zusammenhang zwischen Child-Pugh Score und Clavien-Dindo Grad

In Abbildung 3 ist die Korrelation zwischen Child-Pugh Stadium und Clavien-Dindo Grad dargestellt. Auch die Auswertung des Child Pugh Scores ergab eine signifikante Korrelation ($p=0,007$) zwischen CPS Stadium und Clavien-Dindo Grad. So steigen die Komplikationsraten Grad III bis V bei Patienten mit CPS Stadium A nach Stadium B an, fallen allerdings für Patienten mit Stadium CPS C wieder leicht ab. Patienten mit einem CPS Stadium A zeigten mit 27,2% die geringste Anzahl von Grad III bis V Komplikationen. Der Anteil stieg für Patienten mit CPS B auf 42,4% und fiel auf 36,0% für Patienten mit einem CPS Stadium C. Die Genauigkeit lag bei 54,4% (CPS A vs. CPS C).

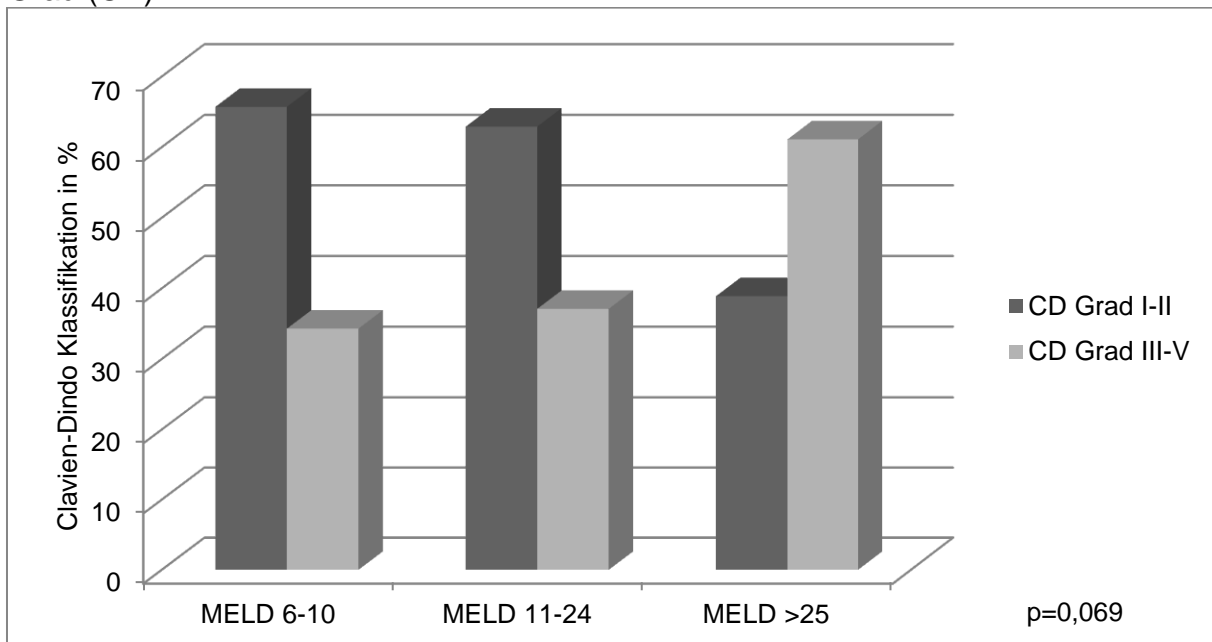
Abbildung 1 Darstellung der Korrelation zwischen Child-Pugh Score und Clavien-Dindo Grad (CD)



4.2.4 Zusammenhang zwischen MELD Score und Clavien-Dindo Grad

In Abbildung 4 ist die Korrelation zwischen Höhe des MELD Scores der Patienten sowie dem Clavien-Dindo Grad beschrieben. Hier ist keine signifikante Korrelation zwischen Höhe des MELD Score und postoperativen Komplikationen zu erkennen. Mit größer werdendem MELD Score nehmen die Raten von Clavien-Dindo Komplikationen >Grad III nicht signifikant ($p=0,069$) zu. Allerdings stiegen die >Grad III Komplikationen von 34,3% bei Patienten mit einem MELD Score von 6 bis 10 auf 37,1% bei einem MELD Score von 11 bis 24. Patienten mit einem MELD Score >25 zeigten mit 61,1% am häufigsten schwere Komplikationen. Die Genauigkeit lag bei 63,4% (MELD 6-10 vs. MELD >25).

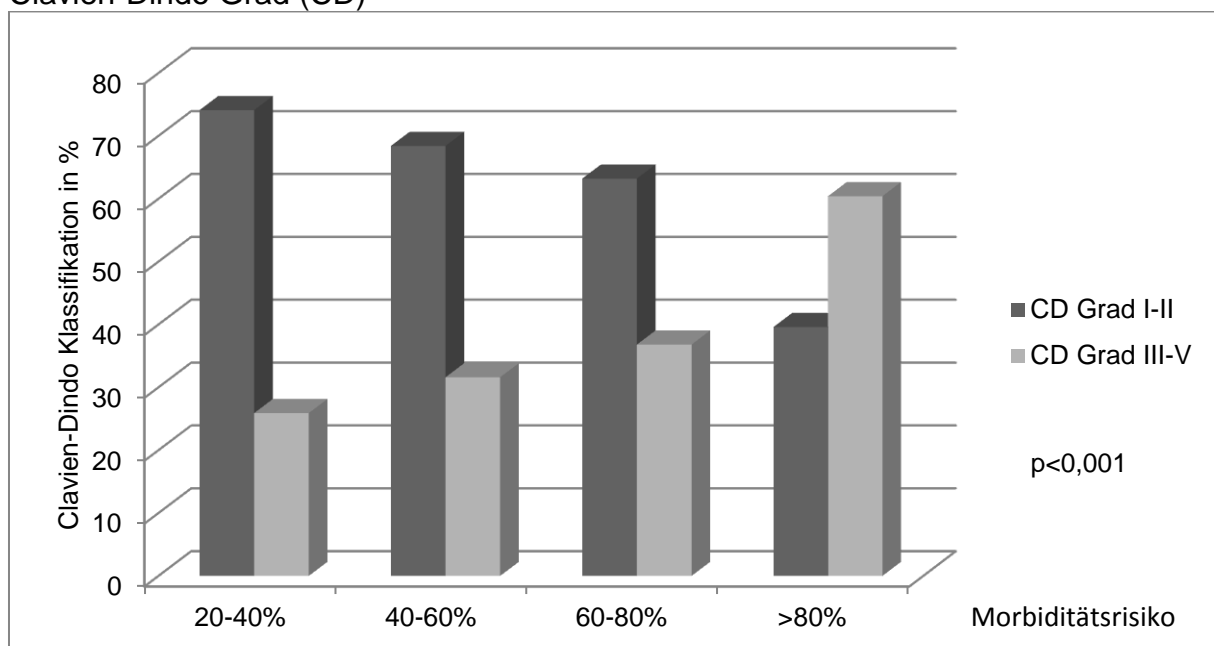
Abbildung 2 Darstellung der Korrelation zwischen MELD Score und Clavien-Dindo Grad (CD)



4.2.5 Zusammenhang zwischen POSSUM Morbiditätsrisikogruppen und Clavien-Dindo Grad

Die Auswertung der POSSUM Morbiditätsrisikogruppen, bezüglich der tatsächlichen postoperativen Komplikationsraten der Patienten, ergab einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$). Abbildung 5 zeigt den Zusammenhang zwischen POSSUM Risikogruppe sowie dem Clavien-Dindo Grad. Die schweren Komplikationen der Clavien-Dindo Grade III bis V stiegen von 25,9% in der untersten POSSUM Morbiditätsrisikogruppe (20-40%), auf 31,6% in der 40-60% Risikogruppe, bis auf 36,8% in der 60-80% Risikogruppe. In der Hochrisikogruppe mit $>80\%$ errechnetem Morbiditätsrisiko zeigten 60,4% der Patienten postoperative Komplikationen $>$ Grad III. Die Genauigkeit lag bei 67,3% (Morbiditätsrisiko 20-40% vs $>80\%$).

Abbildung 3 Darstellung der Korrelation zwischen POSSUM Morbiditätsrisiko und Clavien-Dindo Grad (CD)



4.3.1 Zusammenhang zwischen errechnetem POSSUM Mortalitätsrisiko und Mortalität

Die Auswertung des berechneten POSSUM Mortalitätsrisikos bezüglich der beobachteten Mortalität der Patienten ist in Tabelle 13 dargestellt. Sie zeigt einen signifikanten Anstieg der Mortalität ($p < 0,001$) mit zunehmendem errechneten Risiko. Allerdings überprognostiziert der POSSUM Score die Mortalität der Studienpatienten. Dies nimmt mit steigenden Mortalitätsrisikogruppen zu. In der Gruppe von 0 bis 4%

Mortalitätsrisiko lag die beobachtete Mortalität bei null, in der Gruppe von 5 bis 14% Risiko bei 1,6%. In der Risikogruppe von 15 bis 49% lag die tatsächliche Mortalität mit 11,3% ebenfalls unter der prognostizierten. Die größte Diskrepanz zeigte sich in der Hochrisikogruppe mit einer errechneten Mortalität von >50%. Hier lag die beobachtete Mortalität bei 26,5 %.

Tabelle 1 Darstellung der Korrelation zwischen POSSUM Mortalitätsrisiko und beobachteter Mortalität

POSSUM Mortalitätsrisiko (%)	Mortalität (%)	Gesamt	p-Wert
0-4	0 (0)	26	<0,001
5-14	4 (1,6)	253	
15-49	19 (11,3)	168	
>50	9 (26,5)	34	

4.3.2 Zusammenhang zwischen errechnetem P-POSSUM Mortalitätsrisiko und Mortalität

Die Ergebnisse für die modifizierte P-POSSUM Mortalitätsrisikoberechnung sind ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) und in Tabelle 14 abgebildet. So steigt auch hier mit zunehmendem errechnetem Mortalitätsrisiko die beobachtete Mortalität der Patienten. Allerdings prognostiziert auch der modifizierte P-POSSUM in der oberen Risikogruppe die Mortalität zu hoch. Für die Gruppe von 0 bis 4% prognostizierter Mortalität lag die beobachtete bei 1,3%. Diese stieg auf 11,7% für die Risikogruppe von 5 bis 14%. In der Gruppe mit einem errechnetem Mortalitätsrisiko von 15 bis 49% lag die beobachtete Mortalität bei 18,2%. In der Hochrisikogruppe von >50% lag die beobachtete Mortalität von 38,5% jedoch unter der berechneten.

Tabelle 2 Darstellung der Korrelation zwischen P-POSSUM Mortalität und beobachteter Mortalität

P-POSSUM Mortalitätsrisiko (%)	Mortalität (%)	Gesamt	p-Wert
0-4	4 (1,3)	302	<0,001
5-14	13 (11,7)	111	
15-49	10 (18,2)	55	
>50	5 (38,5)	13	

4.4 Korrelation der Patientencharakteristika mit dem Clavien-Dindo Score

Es wurden insgesamt 27 Patientencharakteristika erfasst, um die Korrelation mit dem Clavien-Dindo Score zu analysieren. Diese Charakteristika lassen sich in 9 Basis-Parameter, 9 OP-Parameter und 9 Labor-Parameter unterteilen (Tabellen 15-17). Insgesamt zeigten 15 Variablen signifikante Korrelationen in der univariaten Analyse. Hierzu gehörten folgende acht Basis-Parameter: Alter, kardiale Zeichen, respiratorische Zeichen, EKG, systolischer Blutdruck, Puls, Aszites im Ultraschall sowie der ASA Klassifikation.

Mit zunehmender Altersgruppe stiegen die postoperativen Komplikationen Clavien-Dindo Grad III-V signifikant ($p=0,006$) an. Bei vorliegenden respiratorischen ($p<0,001$) sowie kardialen ($p=0,008$) Zeichen zeigte sich ein signifikanter Anstieg schwerer postoperativer Komplikationen von Grad III-V Patienten mit einem systolischen Blutdruck von größer 130 bzw. kleiner 110 oder einem Puls von kleiner 50 bzw. größer 80 pro Minute zeigten einen signifikanten ($p<0,001$) Anstieg von Komplikationen Grad III-V nach Clavien-Dindo. Ebendalls signifikant stiegen die postoperativen Komplikationen Grad III-V bei Patientin mit pathologischem EKG ($p=0,001$) sowie Aszites im Ultraschall ($p=0,039$) an. Ein ASA von III-IV erhöhte ebenfalls signifikant das Risiko für Grad III-V Komplikationen ($p=0,003$). Bei einem Patientenkollektiv von >98 Prozent mit einem Glasgow Coma Scale ist dieser nicht in der folgenden Tabelle berücksichtigt.

Tabelle 3 Darstellung der Korrelation zwischen Ausprägung der Basis-Parameter sowie Clavien-Dindo Grad

Basis-Parameter	Anzahl (%)	Clavien-Dindo Grad I+II (%)	Clavien-Dindo Grad III-V (%)	p-Wert
Geschlecht				
männlich	292 (59,8)	188 (64,4)	104 (35,6)	0,63
weiblich	196 (40,2)	122 (62,2)	74 (37,8)	
Alter in Jahren				
≤60	201 (41,2)	142 (70,6)	59 (29,4)	0,006
61-70	170 (34,8)	106 (62,4)	64 (37,6)	
≥71	117 (24,0)	62 (53,0)	55 (47,0)	
Kardiale Zeichen				
keine	235 (48,2)	169 (71,9)	66 (28,1)	<0,001
Pathologien	253 (51,8)	141 (55,7)	112 (44,3)	
Respiratorische Zeichen				
keine Dyspnoe	407 (83,4)	269 (66,1)	138 (33,9)	0,008
Dyspnoe	81 (16,6)	41 (50,6)	40 (49,4)	

Basis-Parameter	Anzahl (%)	Clavien-Dindo Grad I+II (%)	Clavien-Dindo Grad III-V (%)	p-Wert
EKG				
normal	407 (83,6)	271 (66,6)	136 (33,4)	0,001
pathologisch	80 (16,4)	38 (47,5)	42 (52,5)	
Systolischer Blutdruck (mmHg)				
110-130	279 (57,4)	198 (71,0)	81 (29)	<0,001
≤109 / ≥131	207 (42,6)	110 (53,1)	97 (46,9)	
Puls (pro Minute)				
50-80	366 (75,3)	254 (69,4)	112 (30,6)	<0,001
≤49 / ≥81	120 (24,7)	54 (45,0)	66 (55,0)	
Aszites im Ultraschall				
ja	34 (7,0)	16 (47,1)	18 (52,9)	0,039
nein	454 (93,0)	294 (64,8)	160 (35,2)	
ASA				
I+II	196 (40,2)	140 (71,4)	56 (28,6)	0,003
III+IV	292 (59,8)	170 (58,2)	122 (41,8)	

In Tabelle 16 sind die Korrelationen zwischen den Operations-Parametern und den postoperativen Komplikationen dargestellt. Hier waren folgende drei Parameter signifikant: Blutverlust, peritoneale Beteiligung sowie Zeitpunkt des Eingriffs. Mit steigendem Blutverlust erhöhte sich in den Gruppen ≤500ml über 501-999ml bis ≥1000ml die Anzahl der postoperativen Komplikationen von Grad III-V nach Clavien-Dindo signifikant ($p=0,001$). Mit zunehmender peritonealer Beteiligung zeigte sich ebenfalls ein signifikanter ($p=0,008$) Anstieg der schweren postoperativen Komplikationen Grad III-V. Der Zeitpunkt des Eingriffs, elektiv oder nicht elektiv ging mit einer signifikant ($p<0,001$) zunehmenden Anzahl von Grad III-V Komplikationen bei nicht elektiven Eingriffen einher.

Der schwere Grad der Operation ist auf Grund der Komplexität von Pankreasoperationen für die gesamte Studienpopulation mit groß+ festgelegt und wird in der folgenden Tabelle nicht berücksichtigt.

Tabelle 4 Darstellung der Korrelation zwischen Operations-Parametern sowie Clavien-Dindo Grad

Operations-Parameter	Anzahl (%)	Clavien-Dindo Grad I-II (%)	Clavien-Dindo Grad III-V (%)	p-Wert
Operationen innerhalb der letzten 30 Tage vor Pankreaseingriff				
1	372 (76,2)	235 (63,2)	137 (36,8)	0,722
≥2	116 (23,8)	75 (64,7)	41 (35,3)	
Blutverlust (ml)				
≤500	325 (66,6)	223 (68,6)	102 (31,4)	0,001
501-999	102 (20,9)	60 (58,8)	42 (41,2)	
≥1000	61 (12,5)	27 (44,3)	34 (55,7)	
Peritoneale Beteiligung				
keine	437 (89,5)	282 (64,5)	155 (35,5)	0,008
gering, seröse Flüssigkeit	24 (4,9)	18 (75)	6 (25)	
lokaler Eiter / freier Darminhalt, Eiter oder Blut	27 (5,5)	10 (37)	17 (63)	
Tumordignität				
keine Malignität	177 (36,3)	116 (65,5)	61 (34,5)	0,881
ausschließlich Primarius	112 (23,0)	71 (63,4)	41 (36,6)	
Lymphknotenmetastasen	131 (26,8)	82 (62,6)	49 (37,4)	
Fernmetastasen	68 (13,9)	41 (60,3)	27 (39,7)	
Malignität				
ja	311 (63,7)	194 (62,4)	117 (37,6)	
nein	177 (36,3)	116 (65,5)	61 (34,5)	0,486
Zeitpunkt des Eingriffs				
elektiv	457 (93,6)	300 (65,6)	157 (34,4)	<0,001
nicht elektiv	31 (6,4)	10 (32,3)	21 (67,7)	
OP-Prozedur				
Pankreaslinksresektion	191 (39,1)	130 (68,1)	61 (31,9)	0,095
Whipple/DEPKR/PPW	297 (60,9)	180 (60,6)	117 (39,4)	
zusätzliche Splenektomie				
ja	186 (38,1)	126 (67,7)	60 (32,3)	0,129
nein	302 (61,9)	184 (60,9)	118 (39,1)	
zusätzliche Cholezystektomie				
ja	157 (32,2)	103 (65,6)	54 (34,4)	0,511
nein	331 (67,8)	207 (62,5)	124 (37,5)	

In Tabelle 17 ist die Korrelation der Labor-Parameter mit den postoperativen Komplikationen dargestellt. Unter den Labor-Parametern korrelierten die vier Variablen Hämoglobin, Harnstoff, Kreatinin sowie Albumin mit steigender Ausprägung signifikant mit der Anzahl der schweren Komplikationen.

Patienten mit Hämoglobinwerten von 11,5 bis 12,9g/dl oder 16,1 bis 17g/dl bzw. $\leq 11,4$ g/dl oder $\geq 17,1$ g/dl zeigten einen signifikanten ($p=0,003$) Anstieg der Grad III-V Komplikationen nach Clavien-Dindo. Patienten mit erhöhten Werten für Harnstoff über 22,5mg/l zeigten ebenso einen signifikanten ($p=0,002$) Anstieg von Grad III-V Komplikationen. Kreatininwerte von über 2mg/dl erhöhten das Risiko für schwere postoperative Komplikationen signifikant ($p=0,018$). Mit erniedrigten Albuminwerten von 2,8 bis 3,5g/dl bzw. kleiner 2,8g/dl erhöhte sich ebenfalls die Rate an schweren Komplikationen signifikant ($p<0,001$).

Bei dominierend normwertigen INR in der untersuchten Studienpopulation ($>95\%$ INR $<1,7$) sind die Ergebnisse nicht aufgeführt.

Tabelle 5 Darstellung der Korrelation zwischen Labor-Parametern sowie Clavien-Dindo Grad

Labor-Parameter	Anzahl (%)	Clavien-Dindo Grad I-II (%)	Clavien-Dindo Grad III-V (%)	p-Wert
Hämoglobin (g/dl)				
13-16	237 (48,7)	166 (70)	71 (30)	0,003
11,5-12,9 / 16,1-17	130 (26,7)	83 (63,8)	47 (36,2)	
$\leq 11,4$ / $\geq 17,1$	120 (24,6)	61 (50,8)	59 (49,2)	
Leukozyten (1000 pro mm³)				
4,0-10,0	362 (74,2)	230 (63,5)	132 (36,5)	0,993
$\leq 3,9$ / $\geq 10,1$	126 (25,8)	80 (63,5)	46 (36,5)	
Harnstoff (mg/l)				
$\leq 22,5$	430 (88,8)	282 (65,6)	148 (34,4)	0,002
$>22,5$	54 (11,2)	24 (44,4)	30 (55,6)	
Natrium (mEq/l)				
≥ 136	446 (91,4)	286 (64,1)	160 (35,9)	0,369
<136	42 (8,6)	24 (57,1)	18 (42,9)	
Kalium (mEq/l)				
3,5-5,0	437 (89,5)	274 (62,7)	163 (37,3)	0,268
$\leq 3,4$ / $\geq 5,1$	51 (10,5)	36 (70,6)	15 (29,4)	
Bilirubin (mg/dl)				
$<2,0$	397 (82,4)	249 (62,7)	148 (37,3)	0,337
$\geq 2,0$	85 (17,6)	58 (68,2)	27 (31,8)	

Labor-Parameter	Anzahl (%)	Clavien-Dindo Grad I-II (%)	Clavien-Dindo Grad III-V (%)	p-Wert
Albumin (g/dl)				
>3,5	220 (45,1)	160 (72,7)	60 (27,3)	<0,001
2,8-3,5	186 (38,1)	127 (68,3)	59 (31,7)	
<2,8	82 (16,8)	23 (28,0)	59 (72,0)	
Kreatinin (mg/dl)				
≤2	319 (65,5)	215 (67,4)	104 (32,6)	0,018
>2	168 (34,5)	95 (56,5)	73 (43,5)	
CRP (mg/l)				
<10	294 (60,5)	187 (63,6)	107 (36,4)	0,918
≥10	192 (39,5)	123 (64,1)	69 (35,9)	

5. Diskussion

Die Pankreaschirurgie ist trotz verbesserter und standardisierter Operationstechniken auf Grund ihrer Komplexität weiterhin mit einer hohen Anzahl von Komplikationen verbunden. Die Rate der postoperativen Komplikationen liegt weiterhin zwischen 30 und 50%. (Bassi et al. 2005) Um die Inzidenz solcher Komplikationen präoperativ besser einschätzen zu können, wurden in dieser Studie etablierte Scoring-Systeme auf Ihre Übertragbarkeit auf die Pankreaschirurgie hin überprüft.

In dieser Arbeit wurde die Clavien-Dindo Klassifikation zur Beurteilung der postoperativen Komplikationen verwendet. Als Basis dieser Evaluation dienten, speziell für die Pankreaschirurgie, erst postoperative Komplikationen ab Grad III bis V nach Clavien-Dindo. Die Mortalität wurde hierbei nicht gesondert untersucht. Als Teil der Morbidität wurde sie jedoch als maximale postoperative Komplikation CD Grad V berücksichtigt. Lediglich für den POSSUM und P-POSSUM wurde die Sterberate gesondert berechnet, da diese Scores spezielle Formeln für die prädiktive Berechnung der Mortalität verwenden. Einige der unten erwähnten Studien haben andere Scores bzw. Definitionen für die postoperative Morbidität angewandt, was eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit erschwert. Daneben geben sie keinen Schweregrad der Morbidität, sondern lediglich eine Rate von Komplikationen an. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass der Erhebungszeitraum der postoperativen Komplikationen variiert. In der aktuellen Studie wurden die Komplikationen bis zur Entlassung der Patienten erhoben. Die meisten hier zitierten Studien beschreiben ausschließlich Komplikationen bis zu 30 Tage postoperativ.

Dennoch stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Studien bezüglich Komplikationsraten für die Pankreaschirurgie überein. So lagen sowohl die Morbidität mit 36,6% als auch die Mortalität mit 6,6% auf einem mit anderen Untersuchungen vergleichbaren Niveau.

Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die postoperativen Komplikationen nicht nur durch die Qualität der Operation bedingt sind, sondern auch durch die Betreuung der Anästhesie sowie der anschließenden stationären Überwachung beeinflusst werden.

5.1 POSSUM und P-POSSUM Score

Der POSSUM stellt einen etablierten Score, der in der Allgemein- und Gefäßchirurgie zum Einsatz kommt, dar. Verschiedene Studien bestätigen die prädiktive Aussagekraft des POSSUM für diese Fachdisziplinen und deren postoperative Komplikationen. (Copeland et al. 1991, Copeland et al. 1993, Prytherch et al. 1998, Midwinter et al. 1999)

Speziell auf die Pankreaschirurgie wurde der POSSUM bzw. der modifizierte P-POSSUM in verschiedenen Studien von Pratt et al. 2008, Kocher et al. 2005, Knight et al. 2010 sowie Tamijmarane et al. 2008 angewendet. Die Ergebnisse und Aussagen dieser Studien werden kontrovers diskutiert.

5.1.1 POSSUM und P-POSSUM Morbidität

Die postoperative Morbidität (von Patienten mit einem Clavien-Dindo Score von Grad III bis V) lag in dieser Arbeit bei 36,5%. Diese Werte korrelieren mit anderen vergleichbaren Studien. (Bassi et al. 2005, Kocher et al. 2005, Pratt et al. 2008, Dębińska et al. 2011)

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien bezüglich POSSUM und P-POSSUM sowie Morbidität bzw. Mortalität sind kontrovers. Die Vergleichbarkeit der Studien wird, hinsichtlich der Morbidität, durch die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationen zur Erhebung der postoperativen Komplikationen erschwert. Zwar sind die Morbiditätsraten dieser Arbeit mit denen der genannten Studien vergleichbar, dennoch wurden unterschiedliche Klassifikationen und Definitionen von Morbidität eingesetzt. So haben Pratt et al. die in dieser Arbeit verwendete Clavien-Dindo Klassifikation angewandt, den POSSUM jedoch nur hinsichtlich der Morbiditätsrate und nicht bezüglich der Komplikationsschwere untersucht. Knight et al. haben die von der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) entwickelte Einteilung der Komplikationen genutzt. In der Studie von Tamijmarane et al. werden die postoperativen Komplikationen ähnlich der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt. Leichte (verzögerte Entlassung), mittlere (nicht invasive Intervention wie Antibiotika, Antikoagulantien, etc. erforderlich) und schwere (lebensbedrohliche Komplikationen oder invasive wie endoskopisch, chirurgisch oder radiologische Intervention erforderlich) Komplikationen wurden unterschieden. Diese unterschiedlichen Einteilungen lassen keinen direkten Vergleich zwischen der Schwere der Komplikationen zwischen den einzelnen Studien zu.

In dieser Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der prädiktiv berechneten POSSUM Morbidität und der beobachteten Komplikationsrate (ab Grad III bis V) der Patienten festgestellt ($p < 0,001$). Es erhöhte sich mit steigendem Morbiditätsrisiko auch die beobachtete Morbidität. Allerdings korreliert dabei das berechnete Morbiditätsrisiko nicht mit der tatsächlich gemessenen Morbidität der Patienten. So konnte für die Risikogruppe von 20-40% eine übereinstimmende Morbidität von 25,9% beobachtet werden. Für die Risikogruppen von 40-60% sowie 60-80% lag die beobachtete Morbidität jedoch bei 31,6% bzw. 36,8%. Im Falle der höchsten Morbiditätsrisikogruppe von $>80\%$ lag die beobachtete Morbidität bei 60,4%. In die Risikogruppe von $<20\%$ entfiel keiner der Patienten.

Diese Ergebnisse decken sich teilweise mit denen anderer Studien. Eine der ersten Studien, die den POSSUM bezüglich der hepato-pankreatiko-biliären Chirurgie untersucht hat, wurde von Kocher et al. durchgeführt. Die postoperative Morbidität wurde als minor (verzögerte Entlassung), intermediate (nicht-invasive Intervention nötig) und major (lebensbedrohlich oder invasive Intervention nötig) definiert. Sie lag in dieser Studie bei 45,2%. Die Autoren kommen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass der physiologische Teil des POSSUM signifikant ($p = 0,009$) die postoperative Morbidität prädiziert. Allerdings wurden in dieser Studie größtenteils hepatobiliäre Eingriffe durchgeführt und lediglich 26 von 177 Patienten einer Pankreasresektion unterzogen. Daneben wird keine Aussage über den gesamten POSSUM in Bezug auf die postoperative Morbidität getroffen. Die Autoren ordnen ferner Pankreasoperationen auf Grund des hohen Blutverlusts und schwerer Komplikationen eine Sonderrolle zu. (Kocher et al. 2005)

Die Studie von Pratt et al. bescheinigt dem POSSUM eine präzise prädiktive Aussage bezüglich des postoperativen Outcomes nach Pankreasoperationen. Sie zeigt, dass die mit Hilfe des POSSUM prädiktiv berechnete Morbidität (55,5%) gut mit der beobachteten Morbidität (53,1%) übereinstimmt. Ebenso stieg die beobachtete Anzahl der Komplikationen parallel zu den ansteigenden POSSUM Morbiditätsrisikogruppen. Allerdings zeigt die Arbeit von Pratt et al. ebenfalls, dass in der obersten Risikogruppe ($>80\%$) die Korrelation von prädiktiver und beobachteter Morbidität am niedrigsten ist. (Pratt et al. 2008)

Knight et al. kommen zu dem Ergebnis, dass der POSSUM eingeschränkt eine gute prädiktive Bestimmung der Morbidität zulässt. Zwar prädizierte der POSSUM mit 47,6% die beobachtete Morbidität von 55,5% gut, allerdings unterschätzte er in den

niedrigen und überschätzte in den hohen Risikogruppen die Morbidität. Lediglich im Bereich von 35-65% Morbiditätsrisiko korrelierte der POSSUM mit der beobachteten Morbidität. (Knight et al. 2010)

In der Studie von Tamijmarane et al. wird der P-POSSUM nur eingeschränkt für die Einschätzung der Morbidität validiert. Die beobachtete Gesamtmorbidität lag in dieser Studie bei 44,8%, die vorhergesagte lag für alle Risikogruppen signifikant ($p < 0,001$) darunter. Besonders in den niedrigen Risikogruppen beurteilen die Autoren die Unterprognostizierung der Morbidität durch den P-POSSUM als einschränkend für die Pankreaschirurgie. Allerdings waren die Ergebnisse des physiologischen Teils des POSSUM signifikant in der multifaktoriellen Analyse und zeigten eine Korrelation ($O/E = 1,1-1,2$) für Patienten mit einem Physiologischen POSSUM von > 18 . (Tamijmarane et al. 2008)

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob der POSSUM prädiktive Aussagen sowohl über die Rate als auch über die Schwere der postoperativen Komplikationen zulässt. Diese Studie zeigt eine signifikante prädiktive Aussagekraft des POSSUM bezüglich postoperativer Komplikationsraten. Allerdings eignet sich der POSSUM nicht zur Prädiktion des Schweregrades von Komplikationen. Daneben beinhalten POSSUM und P-POSSUM Parameter, die intraoperativ erhoben werden. Dementsprechend lassen sich diese Scores nicht präoperativ erheben, was ihren Einsatz zur OP-Planung und präoperativen Risikoeinschätzung von Patienten relativiert.

Für einen Score, der sich mit der Prädiktion der Morbidität befasst, ist eine ausreichende Genauigkeit nötig. In dieser Arbeit liegt die Genauigkeit bei 67,3%, was für eine Verwendung des POSSUM in der Pankreaschirurgie nicht befriedigend ist.

5.1.2 POSSUM und P-POSSUM Mortalität

Die Mortalität nach Pankreasoperationen liegt innerhalb der ersten 30 Tage post Op mittlerweile in spezialisierten Zentren zwischen 0 und 8 %. (Bassi et al. 2005, Pratt et al. 2008, Tamijmarane et al. 2008, Knight et al. 2010, Hartwig et al. 2011) In dieser Arbeit lag die postoperative Mortalität mit 32 Fällen vergleichbar bei 6,6%, wobei diese bis zur Entlassung der Patienten bestimmt wurde. Bis auf den POSSUM und P-POSSUM wurde in dieser Arbeit die Mortalität jedoch nicht gesondert betrachtet, sondern nur für diese beiden Scores auf Grund ihrer speziellen Formel zur Erhebung der Mortalität berechnet. Bei der prädiktiven Berechnung der Mortalität korrelierten sowohl der POSSUM als auch der P-POSSUM signifikant mit der beobachteten

Mortalität ($p < 0,001$). Allerdings überschätzten beide Berechnungen die Mortalität. Dies zeigt sich besonders in den Hochrisikogruppen von 15-49% und >50% Mortalitätsrisiko. In diesen Gruppen lag die tatsächlich beobachtete Mortalität deutlich geringer als die vorher berechnete. Hier prädizierte der P-POSSUM die Mortalität für die unterschiedlichen Risikogruppen genauer als der POSSUM. So lag die tatsächliche Mortalität innerhalb der Mortalitätsrisikogruppe von 15-49% beim POSSUM bei 11,3%. Für die Gruppe mit dem höchsten berechnetem Mortalitätsrisiko von >50% lag die beobachtete Mortalität beim P-POSSUM bei 38,5%, beim POSSUM bei 26,5%.

Diese Ergebnisse sind kontrovers im Vergleich mit anderen Studien. Pratt et al. kommen in ihrer Studie ebenfalls zu dem Schluss, dass der P-POSSUM präzisere Aussagen über die Mortalität zulässt als der POSSUM. Genauso überschätzen sowohl der POSSUM (16,3%) als auch der P-POSSUM (6,5%) die tatsächlich beobachtete Mortalität (1,2%). Insgesamt überschätze aber auch der P-POSSUM die Mortalität um den Faktor 5. Die Autoren kommen auf Grund der geringen Mortalität zu dem Ergebnis, dass sowohl der P-POSSUM als auch der POSSUM keine prädiktive Aussagekraft für die Mortalität, sondern nur für die Morbidität hat. (Pratt et al. 2008)

Kocher et al. beschreiben den P-POSSUM als guten prädiktiven Score für die postoperative Mortalität. Die Gesamtmortalität lag bei 3,95% und stimmte mit der durch den P-POSSUM prädizierten Wert von 4,31% gut überein. Allerdings lag die Mortalität nach Pankreasresektionen mit 11,5% deutlich höher und wurde nicht gesondert behandelt. (Kocher et al. 2005)

Die Autoren der Studie von Knight et al. bewerten sowohl den POSSUM als auch den P-POSSUM als nicht aussagekräftig zur Vorhersage der postoperativen Mortalität in der Pankreaschirurgie. Der P-POSSUM zeigte auch hier mit 3,75% eine bessere Übereinstimmung mit der beobachteten Mortalität von 3% als der POSSUM mit 12,5%. Mit dem Faktor 1,25 bzw. 4 überschätzen diese jedoch beide die Mortalität. (Knight et al. 2010)

Tamijmarane et al. zeigen in ihrer Arbeit, dass der P-POSSUM keine Relevanz für die Vorhersage der Mortalität in der Pankreaschirurgie besitzt. Die beobachtete Mortalität lag in dieser Studie bei 7,8% und wurde durch den P-POSSUM signifikant ($p < 0,001$) unterschätzt. (Tamijmarane et al. 2008)

Die Mortalität wurde in dieser Arbeit sowohl durch den POSSUM als auch durch den P-POSSUM signifikant prädiziert. Allerdings überprognostizierten beide die Mortalität. Dies zeigen und kritisieren einige weitere Studien. Besonders bei Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko von unter 10%, welche jedoch das Groß der allgemeinchirurgischen Patienten ausmachen, zeigt sich dies deutlich. (Prytherch et al. 1998, Law et al. 2006, Neary et al. 2003, Whiteley et al. 1996) Mittlerweile wird deshalb meist die modifizierte Form des POSSUM, der sogenannte Portsmouth POSSUM (P-POSSUM), zur Mortalitätsberechnung verwendet. Demnach liegt das minimale Mortalitätsrisiko bei minimal 0,2 Prozent. Weitere limitierende Faktoren des POSSUM sind subjektive Einflüsse, die das postoperative Outcome beeinflussen. So werden die Erfahrung von Chirurgen und Anästhesisten, Operationszeit sowie Diagnose nicht im POSSUM bzw. P-POSSUM erfasst. (Prytherch et al. 1998)

5.2 ASA Klassifikation

Die Aussagekraft der ASA Klassifikation bezüglich perioperativer Morbidität wurde bereits für verschiedene Fachrichtungen in Studien belegt. (Marx et al. 1973, Dripps et al. 1961, Breitenstein et al. 2010, Farrow et al. 1982, Belghiti et al. 2000)

Auch in dieser Arbeit zeigt die ASA Klassifikation eine signifikante Korrelation mit den postoperativen Komplikationen ($p=0,001$). Ab einem ASA Wert von II stiegen die schweren Komplikationen Clavien-Dindo Grad III bis V. Der Anteil der Grad III bis V Komplikationen steigt von 28,2% bei Patienten mit ASA II auf 39,2% bei ASA III bis auf 66,7% bei Patienten mit ASA IV. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien, wie von Kocher et al. Die Autoren kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass die Höhe der ASA-Klassifikation mit der postoperativen Morbidität korreliert. Allerdings mit der bereits beschriebenen Einschränkung, dass nur 26 Patienten mit Pankreatektomien in dem untersuchten Kollektiv enthalten waren. (Kocher et al. 2005) Auch Braga et al. sowie de la Fuente et al. kommen in ihren Studien zu dem Resultat, dass die ASA-Klassifikation signifikante Aussagen auf die postoperative Morbidität zulässt. Für die Studie von de la Fuente muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich um ein älteres Patientenkollektiv handelte. (Braga et al. 2011 und de la Fuente et al. 2011) Hartwig et al. bewerten die ASA-Klassifikation ebenfalls als signifikant, beziehen sich dabei jedoch ausschließlich auf die Mortalität. (Hartwig et al. 2011) Einige Autoren verweisen allerdings darauf, dass die ASA-Klassifikation ausschließlich den physiologischen Status des Patienten berücksichtigt. Faktoren wie

die Erfahrung des Operateurs, die postoperative Versorgung und die Betreuung des Anästhesisten wird nicht berücksichtigt. (Saklad 1941) Zusätzlich wird kritisiert, dass die ASA-Klassifikation im subjektiven Ermessensspielraum des Anästhesisten liegt. So wird die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Krankenhäusern erschwert. (Owens et al. 1978)

Die ASA ist präoperativ und einfach anwendbar und weist in dieser Arbeit eine Signifikanz zwischen ansteigender ASA-Klassifikation und postoperativer Morbidität auf.

Allerdings ist er als spezifische Klassifikation für die Pankreaschirurgie nicht geeignet, da die Genauigkeit mit 64,6% zu gering für eine sinnvolle Anwendung ist.

5.3 Glasgow Prognostic Score

Der Glasgow Prognostic Score (GPS) ist auf Grund der wenigen und objektiv zu erhebenden Laborparametern gut vergleich- und anwendbar. Er wurde als Klassifikation zur prädiktiven Einschätzung des postoperativen Outcomes in verschiedenen Studien untersucht. Diese zeigen für verschiedene chirurgische Fachbereiche einen Zusammenhang zwischen der Höhe des GPS und der postoperativen Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrate. (Vashist et al. 2011, Ishizuka et al. 2007, Fujiwara et al. 2010)

Auch diese Arbeit zeigt eine grenzwertig signifikante ($p=0,050$) Korrelation zwischen Höhe des GPS und postoperativen Komplikationen. Die Zahl der Grad III bis V Komplikationen stieg von 29,1% bei Patienten mit einem GPS 0 auf 37,2% bei Patienten mit einem GPS 1. Patienten mit einem GPS 2 zeigten mit 43,3% Grad III bis V Komplikationen die höchste Rate.

Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien der Pankreaschirurgie. Knight et al. kommen zu dem Ergebnis, dass der GPS ein unabhängiger Prädiktor für Raten der postoperativen Morbidität nach Pankreaseingriffen ist. Mit steigendem GPS erhöht sich ebenfalls die Anzahl der Komplikationen. (Knight et al. 2010) Eine weitere Studie, die dem GPS eine gute prädiktive Aussagekraft für das Langzeitüberleben von Patienten mit Pankreaskarzinom nach Pankreasresektionen bescheinigt, wurde von Jamieson et al. durchgeführt. (Jamieson et al. 2011)

Der GPS erfüllt durch die schnelle, objektive und präoperative Anwendbarkeit die nötigen Voraussetzungen eines guten Scoringssystems. Daneben zeigte er eine signifikante Korrelation mit den postoperativen Komplikationen. Dennoch ist der GPS

nicht als spezieller Score für die Pankreaschirurgie einsetzbar, da er in dieser Arbeit mit 57,1% keine ausreichende Genauigkeit erreicht.

5.4 Child-Pugh Score

Der Child-Pugh Score (CPS) wird vorwiegend als prognostischer Faktor für das Überleben von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und in der Transplantationsmedizin eingesetzt. (Wayne et al. 2002, Christensen et al. 1984, Shetty et al. 1997) Allerdings untersuchen auch einige Studien seine Aussagekraft auf die perioperative Mortalität für unterschiedliche chirurgische Fachbereiche.

Studien von Mansour et al., Garrison et al., Ziser et al., Franzetta et al., Suman et al. und Neeff et al. bestätigen die prädiktive Aussagekraft des CPS von postoperativen Komplikationen für verschiedene hepatische und extrahepatische Eingriffe bei Patienten mit Lebererkrankung. Die Studie von Neeff et al. zeigt eine erhöhte Mortalität mit steigendem CPS-Grad besonders deutlich bei Notfalloperationen. (Neeff et al. 2011, Mansour et al. 1997, Garrison et al. 1984, Ziser et al. 1999, Franzetta et al. 2003, Suman et al. 2004) Allerdings gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen CPS Grad und postoperativen Komplikationen nachweisen. (Rice et al. 1997)

Der Child-Pugh Score zeigte in dieser Arbeit einen signifikanten Zusammenhang mit der Höhe der postoperativen Komplikationen ($p=0,007$). Die Anzahl der Grad III bis V Komplikationen stieg von 27,2% bei Patienten mit einem CPS A auf 42,4% bei Patienten mit CPS B. Allerdings fielen diese bei Patienten mit CPS C wieder auf 36,0%.

Es gibt wenige vergleichbare Veröffentlichungen, in welchen der CPS speziell für die Pankreaschirurgie verwendet wurde. Ein möglicher Grund dafür könnte der häufige Ausschluss von Patienten mit Leberzirrhose von Pankreasresektionen sein. Fuks et al. zeigen in ihrer Arbeit jedoch, dass zumindest ein CPS Stadium A auf Grund der vertretbaren Rate von postoperativen Komplikationen keine Kontraindikation für eine Pankreatektomie darstellt. (Fuks et al. 2012) Die Autoren der Studie von Sethi et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine Erhebung des CPS auch für die Pankreaschirurgie nützlich zur prädiktiven Risikoeinschätzung von postoperativen Komplikationen sein kann. (Sethi et al. 2008)

Limitierende Faktoren des CPS liegen in einigen subjektiv erhobenen Score-Parametern. So sind sowohl der Enzephalopathie-Grad als auch die Darstellung von

Aszites im Ultraschall von der Erfahrung der untersuchenden Ärzte abhängig. Darüber hinaus werden alle Faktoren gleich gewertet und nach beliebigen Grenzwerten eingeteilt. So können in der CPS Gruppe C Patienten Serumbilirubinwerte von 3,5 mg/dL oder 35 mg/dL haben und bekommen das gleiche operative Risiko zugeordnet. (O`Leary et al. 2007)

Der CPS zeigte in dieser Arbeit einen signifikanten Zusammenhang zwischen den postoperativen CD Grad und CPS Stadium ($p=0,007$). Außerdem beinhaltet er lediglich präoperative Parameter. Allerdings werden diese in der Pankreaschirurgie nicht routinemäßig erhoben. Mit 54,4% zeigte der CPS darüber hinaus keine ausreichende Genauigkeit. Der CPS wird deshalb nicht als Scoringssystem für die Pankreaschirurgie empfohlen.

5.5 Model for End-stage Liver Disease-Score (MELD)

Der MELD Score wird in der Transplantationsmedizin zur Ermittlung der Dringlichkeit für Spenderorgane bei schweren Lebererkrankungen eingesetzt. Studien bestätigen den MELD Score als guten Prädiktor für das Kurzzeitüberleben von Patienten mit Lebererkrankungen. (Wiesner et al. 2001, Malinchoc et al. 2000, Kamath et al. 2001) Verschiedene Studien haben den MELD Score als Prädiktor von postoperativen Komplikationen und Mortalität für unterschiedliche chirurgische Disziplinen untersucht. Die Autoren der Studien von Farnsworth et al., Suman et al. Northup et al., Cucchetti et al. sowie Morisaki et al. kommen zu dem Ergebnis, dass der MELD Score für Patienten mit Leberzirrhose ein guter Prädiktor der postoperativen Morbidität sowie Mortalität nach allgemein- und herzchirurgischen Eingriffen ist. (Farnsworth et al. 2004, Suman et al. 2004, Northup et al. 2005, Cucchetti et al. 2006, Morisaki et al. 2010)

Diese Ergebnisse konnten in der aktuellen Studie nicht bestätigt werden. Hier stiegen zwar mit zunehmendem MELD Score die postoperativen Komplikationen der Patienten an, die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant ($p=0,069$). Patienten mit einem MELD von 6 bis 10 zeigten 34,3% Grad III bis V Komplikationen. Patienten mit einem MELD Score von 11 bis 24 wiesen 37,1% Grad III bis V Komplikationen auf, welche auf 61,1% bei Patienten mit einem MELD Score >25 stiegen.

Es existieren für den MELD Score kaum Studien, welche speziell auf die Pankreaschirurgie angewendet wurden. Lediglich die Studie von Sethi et al erhebt den MELD sowie den Child-Pugh Score für vier Patienten mit Leberzirrhose.

Allerdings ist diese auf Grund des kleinen Kollektivs, in dem ausschließlich ein CPS Grad A und MELD Werte unter Zehn vorkamen, wenig repräsentativ. (Sethi et al. 2008) Engin et al. bestätigen dem MELD Score eine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Langzeitüberlebens von Pankreaskarzinompatienten. Allerdings differenziert die Studie nicht, welche Therapieformen, operativ oder konservativ, angewendet wurden. (Engin et al. 2012)

Einige fachfremde Studien kommen jedoch zu ähnlichen Ergebnissen wie die aktuelle Untersuchung. Teh et al. kommen zu dem Schluss, dass der MELD Score für Patienten ohne Leberzirrhose kein Prädiktor für postoperative Komplikationen nach Leberresektion ist. (Teh et al. 2008) Sowohl Neeff et al. als auch Schroeder et al untersuchten die prädiktive Aussagekraft des MELD Score für Patienten mit Leberzirrhose nach hepatischen sowie extrahepatischen Eingriffen. Beide Studien kommen zu dem Resultat, dass der MELD Score keine gute prädiktive Aussage für das postoperative Outcome zulässt. Die Autoren empfehlen stattdessen den CP und ASA als bessere Prädiktoren für postoperative Komplikationen. (Neeff et al. 2011, Schroeder et al. 2006)

Bis auf die Studie von Teh et al. wurden alle Studien bezüglich MELD und Child Score speziell für Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt. Es gibt kaum Studien über die Anwendung der Scores für „Lebergesunde“.

Im Vergleich mit dem Child-Pugh Score sind alle Parameter des MELD Scores objektiv zu erhebende Laborparameter, weshalb er weniger fehleranfällig und einfacher zu vergleichen ist. Ebenso gibt es keine beliebigen Grenzwerte und jede Erhöhung des MELD Scores um einen Punkt geht mit einem erhöhten operativen Risiko einher. (O`Leary et al. 2007) Allerdings ist die Relevanz des MELD Score für die Pankreaschirurgie nach der aktuellen Untersuchung ohne Signifikanz nicht belegt ($p=0,069$). Darüber hinaus ist die Genauigkeit mit 63,4% in dieser Arbeit nicht ausreichend um den MELD als Scoringssystem zu empfehlen.

5.7 Neues Scoringsystem

In dieser Studie zeigen die ASA Klassifikation ($p=0,001$), der Glasgow-Prognostic Score ($p=0,050$), der Child-Pugh Score ($p=0,007$) sowie der POSSUM ($p<0,001$) bzw. P-POSSUM ($p<0,001$) eine signifikante prädiktive Aussagekraft für postoperative Morbidität bzw. Mortalität in der Pankreaschirurgie. Allerdings konnte keinem dieser etablierten Scores eine befriedigende Genauigkeit zur Prädiktion von postoperativen Komplikationen nach Pankreaseingriffen bestätigt werden.

Diese Scores wurden ursprünglich für andere Fachgebiete entwickelt und evaluiert. Dementsprechend enthalten sie Faktoren, die nicht spezifisch für Patienten der Pankreaschirurgie sind bzw. erhoben werden. Trotz der Signifikanz einiger etablierter Scoring-Systeme hinsichtlich der postoperativen Komplikationen ist es sinnvoll, einen speziell für die Pankreaschirurgie modifizierten Score zu entwickeln.

Von den in dieser Arbeit untersuchten Parametern wiesen in der univariaten Analyse insgesamt 15 Variablen eine signifikante Korrelationen auf. Acht Basis-Parameter, drei Operations-Parameter sowie vier Labor-Parameter.

Die Basis-Parameter waren Alter ($p=0,006$), kardiale Zeichen ($p<0,001$), respiratorische Zeichen ($p=0,008$), EKG ($p=0,001$), systolischer Blutdruck ($p<0,001$), Puls ($p<0,001$), Aszites im Ultraschall ($p=0,039$) sowie der ASA Klassifikation ($p=0,003$).

Bei den Operations-Parametern handelte es sich um Blutverlust ($p=0,001$), peritoneale Beteiligung ($p=0,008$) sowie Zeitpunkt des Eingriffs ($p<0,001$).

Die signifikanten Labor-Parameter stellten Hämoglobin ($p=0,003$), Harnstoff ($p=0,002$), Kreatinin ($p<0,001$) sowie Albumin ($p=0,018$) dar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten die Grundlage zur Entwicklung eines neuen Scoringsystems darstellen. Dieses könnte auf Basis der hier als signifikant identifizierten Parameter der Einzelfaktoranalyse entworfen werden. Es sollten ausschließlich objektive Parameter, die sich einfach und präoperativ erheben lassen, in einer weiteren Studie untersucht werden. Dies würde Vorteile durch eine einfache routinemäßige Erhebung, guter Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Kliniken sowie Unabhängigkeit von intraoperativen Angaben mit sich bringen. Ebenfalls sollte mit einem neuen Score eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität für die Prädiktion von postoperativen Komplikationen erreicht werden.

Eine mögliche Fehlerquelle, der hier als signifikant beschriebenen Einzelfaktoren, liegt jedoch in der retrospektiven Erhebung dieser Parameter. Um ihre Aussagekraft

speziell für die Pankreaschirurgie zu bestätigen, ist eine weitere Studie zur Entwicklung eines spezifischen Scoringsystems und eine prospektive Analyse dieses Scores notwendig.

6. Zusammenfassung

Operationen des Pankreas gehören zu den aufwendigsten und komplikationsreichsten Operationen in der Viszeralchirurgie. (Bauch et al. 2010) Um postoperative Komplikationen zu vermeiden, ist es notwendig, das Risiko für Patienten präoperativ besser einschätzen und beurteilen zu können. Damit in der Zukunft das individuelle Risiko der Patienten und anschließende Komplikationen besser ermessen werden kann, ist es sinnvoll, einen speziell für Pankreaseingriffe zugeschnittenen Risikoscore zu etablieren, wie sie bereits in anderen Fachbereichen zur Anwendung kommen. Bislang existiert kein Scoring-System, welches zur präoperativen Einschätzung der postoperativen Morbidität in der Pankreaschirurgie eingesetzt wird.

Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit verschiedene, in anderen Fachrichtungen bereits etablierte Scores bezüglich ihrer Relevanz für die Pankreaschirurgie überprüft. Dabei wurden retrospektiv die Daten von 488 Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2011 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf einem Pankreaseingriff unterzogen wurden, ausgewertet. Ziel war es, aus insgesamt 30 prä- und intraoperativ erhobenen Parametern sowie den daraus resultierenden Scores (POSSUM, P-POSSUM, CPS, MELD, ASA, GPS und CD) diejenigen Scores sowie Faktoren zu ermitteln, welche einen signifikanten Zusammenhang mit den postoperativen Komplikationen nach Pankreaseingriffen haben. Nach der Erhebung der Daten wurden die einzelnen Parameter sowie die sich daraus ergebenden Scores für jeden Patienten ausgewertet und auf eine Korrelation mit der postoperativen Morbidität hin überprüft. Von den untersuchten Scores zeigten der CPS ($p=0,007$), der ASA ($p=0,001$), der POSSUM ($p<0,001$) und der P-POSSUM ($p<0,001$) eine signifikante sowie der GPS ($p=0,050$) eine grenzwertig signifikante Korrelation mit der Höhe der postoperativen Morbidität. Der MELD Score wies dagegen keine signifikante Korrelation mit den postoperativen Komplikationen auf ($p=0,069$). Obwohl einige der genannten Scores eine Signifikanz bezüglich der postoperativen Morbidität aufwiesen, zeigte keiner der Scores eine befriedigende Genauigkeit in Bezug auf die Vorhersage von klinisch relevanten Komplikationen \geq Grad III nach Clavien-Dindo. Diese Arbeit kommt demnach zu dem Schluss, dass für keine der hier untersuchten Klassifikationen eine Relevanz für Pankreaschirurgie bestätigt werden kann.

Der limitierende Faktor in dieser Arbeit liegt in der retrospektiven Datenanalyse. Daneben ist die Datenlage insgesamt schwer vergleichbar, da unterschiedliche Klassifikationen und Zeitintervalle zur Erhebung der postoperativen Komplikationen in den verschiedenen Studien verwendet wurden. Ein in Zukunft zu entwickelndes Scoring System für die Pankreaschirurgie sollte deshalb sowohl auf einer retrospektiven Entwicklung als auch auf einer prospektiv durchgeführten Überprüfung basieren und auf seine Anwendbarkeit im Klinikalltag überprüft werden. Um eine umfangreiche Vergleichbarkeit eines Scores zu gewährleisten, sollte dessen Erhebung möglichst unkompliziert, ohne spezielle diagnostische Maßnahmen und präoperativ möglich sein. Dies könnte für die behandelnden Zentren eine sinnvolle Hilfe zur Identifikation von Hochrisikopatienten darstellen.

7. Literaturverzeichnis

Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I (2007) S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer". Z Gastroenterol. 2007 Jun;45(6):487-523.

Ammann RW (2006) Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. Swiss Med Wkly. 2006 Mar 18;136(11-12):166-74.

Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition (2005) Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery. 2005 Jul;138(1):8-13.

Bauch J; Bruch HP, Heberer J; Jähne J (2010) Behandlungsfehler und Haftpflicht in der Viszeralchirurgie. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. S. 189-200.

Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O (2000) Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000 Jul;191(1):38-46.

Berchtold R., Bruch HP; Keller R. (2008) Chirurgie, 6. aktualisierte Aufl., Elsevier, Urban & Fischer, München, S. 961 -962

Boyle P, Hsieh CC, Maisonneuve P, La Vecchia C, Macfarlane GJ, Walker AM, Trichopoulos D (1989) Epidemiology of pancreas cancer (1988). Int J Pancreatol. 1989 Dec;5(4):327-46.

Bradley EL 3rd (1993) A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg. 1993 May;128(5):586-90.

Braga M, Capretti G, Pecorelli N, Balzano G, Doglioni C, Ariotti R, Di Carlo V (2011) A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2011 Nov;254(5):702-7; discussion 707-8.

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ (2011) Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2011 Apr 2;377(9772):1184-97.

Breitenstein S, DeOliveira ML, Raptis DA, Slankamenac K, Kambakamba P, Nerl J, Clavien PA (2010) Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Ann Surg.* 2010 Nov;252(5):726-34.

Brown DJ, Milroy R, Preston T, McMillan DC (2007) The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *J Clin Pathol.* 2007 Jun;60(6):705-8. Epub 2006 Apr 27.

Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K (2000) Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg.* 2000 Jul;87(7):883-9.

Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW Jr (1998) Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control.* 1998 Aug;9(4):403-10.

Child CG, Turcotte JG (1964) Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension.* Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64

Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N (1984) Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology.* 1984 May-Jun;4(3):430-5.

Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187-96.

Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM (1992) Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992 May;111(5):518-26.

Conn HO (1981) A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology*. 1981 Nov-Dec;1(6):673-6.

Copeland GP (2002) The POSSUM system of surgical audit. *Arch Surg*. 2002 Jan;137(1):15-9.

Copeland GP, Jones D, Walters M (1991) POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991 Mar;78(3):355-60.

Copeland GP, Jones D, Wilcox A, Harris PL (1993) Comparative vascular audit using the POSSUM scoring system. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993 May;75(3):175-7.

Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, Zanello M, Grazi GL, Pinna AD (2006) Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl*. 2006 Jun;12(6):966-71.

Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM (1994) Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. *Am J Surg*. 1994 Oct;168(4):295-8.

de la Fuente SG, Bennett KM, Pappas TN, Scarborough JE (2011) Pre- and intraoperative variables affecting early outcomes in elderly patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2011 Dec;13(12):887-92. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00390.x. Epub 2011 Oct 12.

Deans GT, Odling-Smee W, McKelvey ST, Parks GT, Roy DA (1987) Auditing perioperative mortality. *Ann R Coll Surg Engl*. 1987 Jul;69(4):185-7.

Dębińska I, Smolińska K, Osiniak J, Paluszkiewicz P (2011) The possum scoring system and complete blood count in the prediction of complications after pancreatoduodenal area resections. *Pol Przegl Chir.* 2011 Jan;83(1):10-8. doi: 10.2478/v10035-011-0002-z.

Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Knaebel HP, Büchler MW (2011) Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD006053.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13.

Dowling JB (1979) Ten years' experience with mesocaval grafts. *Surg Gynecol Obstet.* 1979 Oct;149(4):518-22.

Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE (1961) The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA.* 1961 Oct 21;178:261-6.

Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH (2000) Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol.* 2000 Oct;35(10):1110-6.

Engelken FJ, Bettschart V, Rahman MQ, Parks RW, Garden OJ (2003) Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003 May;29(4):368-73.

Engin H, Bilir C, Ustündağ Y (2012) MELD-sodium score and its prognostic value in malignancy-related ascites of pancreatic and gastric cancer. *Support Care Cancer.* 2012 Oct 27.

Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW (2008) Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1651-60. Epub 2008 Mar 20.

Etemad B, Whitcomb DC (2001) Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):682-707.

Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS (2004) Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg*. 2004 Nov;188(5):580-3.

Farrow SC, Fowkes FG, Lunn JN, Robertson IB, Samuel P (1982) Epidemiology in anaesthesia. II: Factors affecting mortality in hospital. *Br J Anaesth*. 1982 Aug;54(8):811-7.

Franzetta M, Raimondo D, Giammanco M, Di Trapani B, Passariello P, Sammartano A, Di Gesù G (2003) Prognostic factors of cirrhotic patients in extra-hepatic surgery. *Minerva Chir*. 2003 Aug;58(4):541-4.

Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH (2006) The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006 Nov;33(4):336-44.

Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Haruki K, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K (2010) Glasgow prognostic score is related to blood transfusion requirements and post-operative complications in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2010 Dec;30(12):5129-36.

Fuks D, Sabbagh C, Yzet T, Delcenserie R, Chatelain D, Regimbeau JM (2012) Cirrhosis should not be considered as an absolute contraindication for pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. 2012 May;59(115):881-3. doi: 10.5754/hge10509.

Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr (1984) Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg.* 1984 Jun;199(6):648-55.

Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, Chow PK, Soo KC, Wong WK, Ooi LL (2008) Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg.* 2008 Oct;143(10):956-65.

Hartman DJ, Krasinskas AM (2012) Assessing treatment effect in pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Jan;136(1):100-9.

Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, Büchler MW, Werner J (2011) Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg.* 2011 Aug;254(2):311-9.

Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK (2007) Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist.* 2007 Jan;12(1):20-37.

Huggett MT, Pereira SP (2011) Diagnosing and managing pancreatic cancer. *Practitioner.* 2011 Jul-Aug;255(1742):21-5, 2-3.

Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2008) Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Jul;393(4):535-45. Epub 2008 Jan 12.

Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K (2007) Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 2007 Dec;246(6):1047-51.

Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Rogiers X, Kuechler T (1999) Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *Surg Clin North Am.* 1999 Aug;79(4):913-44.

Jamieson NB, Denley SM, Logue J, MacKenzie DJ, Foulis AK, Dickson EJ, Imrie CW, Carter R, McKay CJ, McMillan DC (2011) A prospective comparison of the prognostic value of tumor- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011 Aug;18(8):2318-28. Epub 2011 Jan 26.

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E (2010) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct;60(5):277-300. Epub 2010 Jul 7.

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):464-70.

Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A (2011) Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2011 Feb;98(2):268-74. doi: 10.1002/bjs.7305.

Knight BC, Kausar A, Manu M, Ammori BA, Sherlock DJ, O'Reilly DA (2010) Evaluation of surgical outcome scores according to ISGPS definitions in patients undergoing pancreatic resection. *Dig Surg.* 2010;27(5):367-74. Epub 2010 Oct 13.

Kocher HM, Tekkis PP, Gopal P, Patel AG, Cottam S, Benjamin IS (2005) Risk-adjustment in hepatobiliary pancreatic surgery. *World J Gastroenterol.* 2005 Apr 28;11(16):2450-5.

Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, Wickremesekera S, Coldham C, Wigmore SJ, Mayer AD, Mirza DF, Buckels JA, Bramhall SR (2006) Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. *Dig Surg.* 2006;23(4):224-8. Epub 2006 Jul 26.

Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2002) Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology*. 2002;2(5):469-77.

Law WL, Lam CM, Lee YM (2006) Evaluation of outcome of laparoscopic colorectal resection with POSSUM, Portsmouth POSSUM and colorectal POSSUM. *Br J Surg*. 2006 Jan;93(1):94-9.

Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP.(1994) The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994 Nov;107(5):1481-7.

Lévy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F (2006) Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Jun-Jul;30(6-7):838-44.

Lytras D, Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Touloumis Z, Paraskeva KD, Dervenis C (2007) Therapeutic strategies for the management of delayed gastric emptying after pancreatic resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2007 Jan;392(1):1-12. Epub 2006 Oct 5.

Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC (2000) A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):864-71.

Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J (1997) Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery*. 1997 Oct;122(4):730-5; discussion 735-6.

Marx GF, Mateo CV, Orkin LR (1973) Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology*. 1973 Jul;39(1):54-8.

Midwinter MJ, Tytherleigh M, Ashley S (1999) Estimation of mortality and morbidity risk in vascular surgery using POSSUM and the Portsmouth predictor equation. *Br J Surg.* 1999 Apr;86(4):471-4.

Morisaki A, Hosono M, Sasaki Y, Kubo S, Hirai H, Suehiro S, Shibata T (2010) Risk factor analysis in patients with liver cirrhosis undergoing cardiovascular operations. *Ann Thorac Surg.* 2010 Mar;89(3):811-7.

Neary WD, Heather BP, Earnshaw JJ (2003) The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM). *Br J Surg.* 2003 Feb;90(2):157-65.

Neeff H, Mariaskin D, Spangenberg HC, Hopt UT, Makowiec F (2011) Perioperative mortality after non-hepatic general surgery in patients with liver cirrhosis: an analysis of 138 operations in the 2000s using Child and MELD scores. *J Gastrointest Surg.* 2011 Jan;15(1):1-11.

Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL (2005) Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2005 Aug;242(2):244-51.

Norton SA, Cheruvu CV, Collins J, Dix FP, Eyre-Brook IA (2001) An assessment of clinical guidelines for the management of acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001 Nov;83(6):399-405.

O'Connor OJ, McWilliams S, Maher MM (2011) Imaging of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Aug;197(2):W221-5.

O'Leary JG, Friedman LS (2007) Predicting surgical risk in patients with cirrhosis: from art to science. *Gastroenterology.* 2007 Apr;132(4):1609-11.

Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr (1978) ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology.* 1978 Oct;49(4):239-43.

Pierce RA, Spitler JA, Hawkins WG, Strasberg SM, Linehan DC, Halpin VJ, Eagon JC, Brunt LM, Frisella MM, Matthews BD (2007) Outcomes analysis of laparoscopic resection of pancreatic neoplasms. *Surg Endosc.* 2007 Apr;21(4):579-86. Epub 2006 Dec 16.

Pratt W, Joseph S, Callery MP, Vollmer CM Jr (2008) POSSUM accurately predicts morbidity for pancreatic resection. *Surgery.* 2008 Jan;143(1):8-19. Epub 2007 Nov 8.

Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr (2007) Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg.* 2007 Mar;245(3):443-51.

Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ (1998) POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg.* 1998 Sep;85(9):1217-20.

Rabien A, Sanchez-Ruderisch H, Schulz P, Otto N, Wimmel A, Wiedenmann B, Detjen KM (2011) Tumor suppressor p16(INK4a) controls oncogenic K-Ras function in human pancreatic cancer cells. *Cancer Sci.* 2011 Nov 2. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02140.x. [Epub ahead of print]

Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezilli R (2010) Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Jun;24(3):349-58.

Reeh M, Nentwich MF, Bogoevski D, Koenig AM, Gebauer F, Tachezy M, Izbicki JR, Bockhorn M (2011) High surgical morbidity following distal pancreatectomy: still an unsolved problem. *World J Surg.* 2011 May;35(5):1110-7.

Rice HE, O'Keefe GE, Helton WS, Johansen K (1997) Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery. *Arch Surg.* 1997 Aug;132(8):880-4; discussion 884-5.

Saif MW. (2011) Pancreatic neoplasm in 2011: an update. JOP. 2011 Jul 8;12(4):316-21.

Saklad M (1941) Grading of Patients for Surgical Procedures. Anesthesiology. May 1941 - Volume 2 - Issue 3 - ppg 281-284

Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, Meregaglia D, Nicolini A, Lubatti L, Riggio O (2002) MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J Hepatol. 2002 Apr;36(4):494-500.

Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC (2006) Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. Ann Surg. 2006 Mar;243(3):373-9.

Sethi H, Srinivasan P, Marangoni G, Prachalias A, Rela M, Heaton N (2008) Pancreaticoduodenectomy with radical lymphadenectomy is not contraindicated for patients with established chronic liver disease and portal hypertension. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008 Feb;7(1):82-5.

Sgambato A, Cittadini A (2010) Inflammation and cancer: a multifaceted link. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010 Apr;14(4):263-8.

Shetty K, Rybicki L, Carey WD (1997) The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 1997 May;25(5):1049-53.

Siewert JR, Rothmund M., Schumpelick V. (2010) Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie, 3. Auflage, Springer Berlin Heidelberg, S. 109, 564-584

Siewert RJ, Brauer RB (2010) Basiswissen Chirurgie. 2., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, S. 319-320

Strate T, Bachmann K, Busch P, Mann O, Schneider C, Bruhn JP, Yekebas E, Kuechler T, Bloechle C, Izbicki JR (2008) Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1406-11. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.056. Epub 2008 Mar 4.

Sülberg D, Chromik AM, Köster O, Uhl W (2010) [Prevention and management of postoperative complications in pancreatic surgery]. *Zentralbl Chir*. 2010 Apr;135(2):129-38. Epub 2010 Apr 8.

Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD (2004) Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Aug;2(8):719-23.

Tamijmarane A, Bhati CS, Mirza DF, Bramhall SR, Mayer DA, Wigmore SJ, Buckels JA (2008) Application of Portsmouth modification of physiological and operative severity scoring system for enumeration of morbidity and mortality (P-POSSUM) in pancreatic surgery. *World J Surg Oncol*. 2008 Apr 9;6:39.

Teh SH, Sheppard BC, Schwartz J, Orloff SL (2008) Model for End-stage Liver Disease score fails to predict perioperative outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Am J Surg*. 2008 May;195(5):697-701.

van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ (1997) Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg*. 1997 Jul;185(1):18-24.

Vashist YK, Loos J, Dedow J, Tachezy M, Uzunoglu G, Kutup A, Yekebas EF, Izbicki JR (2011) Glasgow Prognostic Score is a predictor of perioperative and long-term outcome in patients with only surgically treated esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):1130-8. Epub 2010 Oct 28.

Wayne JD, Lauwers GY, Ikai I, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka Y, Regimbeau JM, Nagorney DM, Do KA, Ellis LM, Curley SA, Pollock RE, Vauthey JN (2002) Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg.* 2002 May;235(5):722-30; discussion 730-1.

Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW (2007) Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007 Nov;142(5):761-8.

Wente MN, Shrikhande SV, Müller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, Büchler MW (2007) Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2007 Feb;193(2):171-83.

Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW (2007) Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007 Jul;142(1):20-5.

Whipple AO (1941) The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg.* 1941 Oct;114(4):612-5.

Whiteley MS, Prytherch DR, Higgins B, Weaver PC, Prout WG (1996) An evaluation of the POSSUM surgical scoring system. *Br J Surg.* 1996 Jun;83(6):812-5.

Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR (2001) MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001 Jul;7(7):567-80.

Wolfgang CL, Corl F, Johnson PT, Edil BH, Horton KM, Schulick RD, Fishman EK (2011) Pancreatic surgery for the radiologist, 2011: an illustrated review of classic and newer surgical techniques for pancreatic tumor resection. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Dec;197(6):1343-50.

Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, Kaifi J, Schurr PG, Bubenheim M, Nolte-Ernsting C, Adam G, Izbicki JR (2007) Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):269-80.

Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL (1999) Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 1999 Jan;90(1):42-53.

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Bockhorn, Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, für die Überlassung des interessanten Themas und der Patientendaten.

Daneben danke ich Herrn Dr. med. Faik Güntaş Uzunoğlu und Dr. med. Matthias Reeh aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf für ihre großartige Unterstützung dieser Arbeit.

Abschließend danke ich meiner Familie sowie meinen Freunden.

9. Eidesstattliche Erklärung

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.

Hamburg, im Februar 2015

Unterschrift:.....