

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

Prospektive multizentrische Evaluation eines Scoring Systems zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von schweren chirurgischen Komplikationen in der Pankreaschirurgie

Dissertation

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

Vorgelegt von:

Philipp Omar Hannah

aus Neuss

Hamburg 2018

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.06.2018**

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

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

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Heiko Becher

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung	2
2.1. Indikationen zur Pankreasresektion	2
2.1.1. Pankreaskarzinom	2
2.1.2. Chronische Pankreatitis	5
2.1.3. Akute Pankreatitis	7
2.1.4. Zystische Neoplasien des Pankreas	9
2.1.5. Neuroendokrine Pankreastumore	10
2.1.6. Karzinom der Papilla Vateri	10
2.2. Operationsverfahren in der Pankreaschirurgie	12
2.2.1. Operation nach Kausch-Whipple	12
2.2.2. Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR)	13
2.2.2.1. Technik nach Beger	13
2.2.2.2. Technik nach Frey	13
2.2.2.3. Berner Modifikation	13
2.2.2.4. Hamburg-Prozedur nach Izbicki	14
2.2.3. Pankreaslinksresektion	14
2.2.4. Totale Duodenopankreatektomie	15
2.3. Postoperative Komplikationen	16
2.3.1. Postoperative Pankreasfistel (POPF)	16
2.3.2. Verzögerte Magenentleerung (DGE)	17
2.3.3. Postoperative Blutung (POB)	18
2.3.4. Intraabdominelle Abszesse	19
2.3.5. Klassifikation von Komplikationen	20
2.4. Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) Score	22

3. Material und Methoden	25
3.1. Ethikvotum	25
3.2. Auswahl der Patienten und Beobachtungszeitraum	25
3.3. Dokumentation und Datenerhebung	25
3.4. Statistische Analyse	26
3.4.1. Allgemeines	26
3.4.2. Kennwerte für die Qualität von diagnostischen Tests	26
4. Ergebnisse	29
4.1. Demographische Charakteristika	29
4.2. Physiologische Charakteristika	29
4.3. Operationscharakteristika	31
4.4. Postoperatives Outcome	34
4.5. Auswertung des PREPARE Scores	36
5. Diskussion	41
6. Zusammenfassung	49
7. Summary	50
8. Abkürzungsverzeichnis	51
9. Literaturverzeichnis	53
10. Danksagung	64
11. Lebenslauf	65
12. Eidesstattliche Erklärung	66

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Operationen am Pankreas gehören zu den kompliziertesten und anspruchsvollsten Eingriffen in der Viszeralchirurgie. Dank spezieller Operationstechniken, verbessertem perioperativem Management und der Entstehung spezialisierter Zentren konnten die einst hohen Mortalitätsraten deutlich gesenkt werden. In den 60er Jahren betragen diese bis zu 25 %, während sie heutzutage bei unter 5 % liegen (Ho et al. 2005). Im Kontrast zu den niedrigen Mortalitätsraten bestehen aber weiter hohe Morbiditätsraten von 30 % bis zu 50 % (Bassi et al. 2005).

Zur Prädiktion des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos werden in unterschiedlichen Disziplinen verschiedene Scoring Systeme herangezogen, wie z.B. ASA (American Society of Anesthesiologists) und POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity). Mehrere Studien belegen, dass diese Vorhersagesysteme zur Erfassung des Risikos in der Pankreaschirurgie nicht geeignet sind (Tamijmarane et al. 2008, Brooks et al. 2005, Knight et al. 2010).

Darüber hinaus beruhen die genannten Klassifikationssysteme auf intraoperativen Charakteristika, was eine präoperative Evaluierung unmöglich macht (Braga et al. 2011). Genau dies ist aber von entscheidender Bedeutung für Risikoklassifikationssysteme. Sie sollten sich idealerweise auf Variablen beziehen, die eine Risikostratifizierung bereits präoperativ ermöglichen.

Ein speziell für die Pankreaschirurgie validiertes Risikoklassifikationssystem kann präoperative Interventionen ermöglichen und zur Senkung der hohen Morbiditätsraten beitragen.

Im Rahmen einer vorangegangenen Promotionsarbeit an der Universität Hamburg (Ruschke 2015) sowie einer Studie von Uzunoglu et al. konnte basierend auf einer retrospektiven Auswertung des Patientengutes an der viszeralchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ein präoperativer Risikoscore entwickelt werden, der mit hoher Sensitivität und Spezifität die Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Komplikation vorhersagen kann (Uzunoglu et al. 2014).

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, den retrospektiv erstellten Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) Risikoscore prospektiv in einem multizentrischen Rahmen zu validieren. An dieser prospektiven multizentrischen Untersuchung waren das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, das St. Josef-Hospital Bochum der Ruhr-Universität Bochum, das Universitätskrankenhaus von Mailand (Italien) und das Universitätskrankenhaus von Verona (Italien) beteiligt. Zur prospektiven Validierung wurden 429 Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen 2011 und 2013 in den genannten chirurgischen Kliniken eine Pankreasresektion erfolgte.

2. Einleitung

2.1. Indikationen zur Pankreasresektion

2.1.1. Pankreaskarzinom

Die häufigste Indikation zur Pankreasresektion stellt das Pankreaskarzinom dar. Nach Kolon- und Magenkarzinom ist das Pankreaskarzinom der dritthäufigste Tumor des Verdauungstraktes (Herold et al. 2010). Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts betrug die Inzidenz von Pankreaskarzinomen im Jahre 2010 in Deutschland über 16.000. Es macht bei Männern 3,2 % aller Krebsneuerkrankungen und bei Frauen 3,6 % aller Krebsneuerkrankungen aus. Somit liegt es bezüglich der Inzidenz bei Männern an zehnter und bei Frauen an sechster Stelle.

Es hat insgesamt eine schlechte Prognose und liegt bei der Mortalität für beide Geschlechter an jeweils vierter Stelle. Betroffen sind vor allem ältere Menschen, das mittlere Erkrankungsalter bei Männern liegt bei 71 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren (Robert-Koch-Institut 2013).

Der häufigste maligne Tumor des Pankreas ist das duktales Pankreaskarzinom, das von den Gängepithelien des exokrinen Pankreas ausgeht. Darüber hinaus existieren seltenere maligne Tumore wie Plattenepithelkarzinome, Azinuszellkarzinome, Zystadenokarzinome, Riesenzellkarzinome sowie Sarkomatöse Tumore und Metastasen anderer Malignome (Siewert et al. 2006).

Die Klassifikation erfolgt nach dem TNM-System. Das T-Stadium beschreibt hierbei die lokale Tumorgroße, das N-Stadium steht für die Infiltration lokaler Lymphknoten und das M-Stadium für mögliche Fernmetastasen.

Die von der Union internationale contre le cancer (UICC) verabschiedete TNM-Klassifikation erlaubt die Beschreibung der prätherapeutischen und postoperativen Tumorausbreitung nach histopathologischen Kriterien (Siewert et al. 2006). Eine Übersicht über die UICC Klassifikation des Pankreaskarzinoms folgt in Tabelle 1.

Tabelle 1: Klassifikation des Pankreaskarzinoms nach der UICC (2010)

UICC Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Alle N	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

T1: Tumor < 2 cm auf das Pankreas begrenzt; T2: Tumor > 2 cm auf das Pankreas begrenzt; T3: Infiltration jenseits des Pankreas; T4: Infiltration von großen Gefäßen (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior); N0: Keine Lymphknotenmetastasierung; N1: Metastasierung regionaler Lymphknoten; M0: Keine Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden.

Die genaue Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist unbekannt. Als Hauptrisikofaktor gilt das Rauchen. Weitere Risikofaktoren sind fetthaltige Ernährung, erhöhter Alkoholkonsum, chronische Pankreatitis und eine positive Familienanamnese (Silverman 2001, Silverman et al. 1999).

In etwa 65 % der Fälle liegt der Tumor im Pankreaskopf, in 30 % der Fälle im Pankreaskorpusbereich/ -schwanzbereich und in 5 % isoliert im Pankreasschwanz (Henne-Bruns et al. 2007).

Generell ist die Symptomatik des Pankreaskarzinoms uncharakteristisch und tritt häufig erst in fortgeschrittenen Stadien auf. In den meisten Fällen werden unspezifische Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit beschrieben. Pankreaskopf- und Ampullenkarzinome werden aufgrund der topographischen Nähe zu den Gallenwegen in der Regel früher symptomatisch als Pankreaskorpus- und Kaudakarzinome. Häufig besteht hierbei ein positives Courvoisier-Zeichen mit Verschlussikterus und prallelastischer tastbarer schmerzloser Gallenblase. Bei Tumoren im Korpus-/ Schwanzbereich werden nicht selten starke Rückenschmerzen in Verbindung mit Gewichtsverlust beschrieben.

Aufgrund der sehr spät auftretenden Symptomatik ist die Entdeckung eines Pankreaskarzinoms als Frühkarzinom (pT1 pN0 pM0) eher ein Zufallsbefund. Eine suffiziente Diagnostik ist entscheidend, um das weitere Therapieprocedere zu planen und um einzuschätzen, ob eine Resektabilität gegeben ist. Bei Verdacht auf einen Pankreastumor ist nach Anamnese und körperlicher Untersuchung zunächst die transabdominelle Sonographie das diagnostische Mittel der Wahl. Hierbei können ggf. andere Ikterusursachen wie Gallengangskonkremente, Leberzirrhose, Metastasenleber oder Gallenblasenraumforderungen ausgeschlossen werden. Die transabdominelle

Sonographie ist günstig und nicht invasiv, aber stark von der Erfahrung des Untersuchers und der Darstellungsmöglichkeit des Pankreas abhängig (Adipositas, Meteorismus).

Eine wenig invasive aber sehr sensitive Methode zur Erfassung umschriebener Pankreasprozesse und vergrößerter Lymphknoten ist die Endosonographie. Hierbei wird ein Schallkopf über ein Endoskop eingeführt und das Pankreasgewebe vom Lumen des Duodenums oder Magens aus beurteilt. Diese kann in bestimmten Fällen auch unterstützend zur Feinnadelpunktion genutzt werden.

Die leistungsfähigste bildgebende Untersuchung stellt die Computertomographie (CT) in Doppelstrahltechnik (arterielle und portalvenöse Kontrastmittelanflutung) dar. Sie ermöglicht eine gute Beurteilung des Pankreasgewebes sowie die Erkennung von organüberschreitendem Wachstum, Gefäßinfiltration und Lymphknotenvergrößerungen (Siewert et al. 2006, Henne-Bruns et al. 2007).

Die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) erlaubt neben einer genauen Diagnostik auch die Therapie des Gallengangsverschlusses (endoskopische Steinextraktion bei Gallengangskonkrementen, Gallengangsdrainage bei Gallengangsstenose). Bei Pankreaskopfkarzinomen kann sich hier durch die gleichzeitige Kompression des Gallen- und Pankreasganges das sogenannte „double-duct-sign“ zeigen.

Ein weiteres bildgebendes Verfahren ist die Magnetresonanztomographie (MRT), die über die Rekonstruktion der Blutgefäße (MR-Angiographie) zudem eine Aussage zur Gefäßbeteiligung und Resektabilität machen kann. Eine MRCP (MR-Cholangio-Pankreatikographie) erlaubt die Diagnostik von Gallenwegen und Pankreasgang.

Die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 ergänzt die bildgebende Diagnostik. CA 19-9 wird im Rahmen der Diagnostik von Pankreaskarzinomen eine Sensitivität von 79 % (70 - 90 %) und Spezifität von 82 % (68 - 91 %) zugeschrieben (Goonetilleke u. Siriwardena 2007).

Eine Kuration ist nur chirurgisch möglich. Hierbei muss beachtet werden, dass aufgrund der häufig späten Diagnose lediglich 10 - 20 % der Pankreaskarzinome kurativ resektabel sind (Beger et al. 2013, Henne-Bruns et al. 2007). Ein Pankreaskarzinom wird als nicht resektabel klassifiziert, wenn bereits Fernmetastasen vorliegen (Leber, Peritoneum, Lunge) oder ein lokal fortgeschrittenes Wachstum vorliegt (z.B. Infiltration in die arteriellen Gefäße Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior). Anhand der Lage und dem Tumorstadium wird das weitere operative Vorgehen determiniert.

Tumore im Pankreaskopfbereich werden in der Regel durch eine partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch und Whipple oder eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie behandelt. Bei Karzinomen im Pankreasschwanzbereich ist das übliche Verfahren die Pankreaslinksresektion in der Regel mit Splenektomie. Ein

Korpustumor wird überwiegend mittels subtotaler Pankreaslinksresektion oder totaler Duodenopankreatektomie operiert. Näheres hierzu siehe Abschnitt 2.2.

Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit resektablen Tumoren bei nur 15 – 20 %. Die mittlere Überlebensdauer liegt zwischen sechs und zehn Monaten. Für Patienten mit nicht resektablen Tumoren und Fernmetastasen geht die 5-Jahres-Überlebensrate gegen Null. Die mittlere Überlebensdauer bei Patienten mit Metastasen liegt hier zwischen drei und sechs Monaten (Poruk et al. 2013, Huggett u. Pereira 2011).

Das Pankreaskarzinom ist gekennzeichnet durch eine geringe Sensibilität auf Chemo- und Radiotherapie. Trotzdem zeigen Studien eine Verbesserung der Lebensqualität und Erhöhung der Überlebensdauer mit palliativer Chemotherapie (Huggett u. Pereira 2011). Auch kann eine adjuvante Chemotherapie nach radikaler Pankreasresektion die 5-Jahres-Überlebensrate erhöhen. Mittel der Wahl ist Gemcitabin (Oettle et al. 2007). Der Nutzen anderer Zytostatika wie Folinsäure, Fluoruracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) wurde in einer französischen Studie belegt mit einer Verlängerung der medianen Überlebensrate um 4,3 Monate im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin Therapie (Conroy et al. 2011). Allerdings ging dies einher mit einer deutlich erhöhten Rate an schweren Nebenwirkungen wie Neutropenie, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Alopezie und Neuropathien (Poruk et al. 2013, Huggett u. Pereira 2011).

Bei nicht resektablen Tumoren werden palliative Operationen und Interventionen durchgeführt. Hierbei wird die Sicherung des Galleabflusses und der enteralen Passage angestrebt. Der Galleabfluss ist bei bis zu 80 % der Patienten beeinträchtigt. Dieser kann mittels biliodigestiver Anastomose und endoskopischer oder perkutaner Stentimplantation wiederhergestellt werden. Die enterale Passage ist bei etwa einem Viertel der Patienten gestört und kann mittels offenen oder laparoskopischen Bypass-Operationen sowie endoskopisch selbstexpandierenden Stents wiederhergestellt werden. Hierbei zeigt die endoskopische Stenteinlage die besten Ergebnisse und niedrigste Komplikationsrate (Beger et al. 2013, Henne-Bruns et al. 2007). Palliative Maßnahmen beinhalten zudem eine suffiziente Schmerztherapie. Diese kann auch eine Truncus coeliacus-Blockade oder lokale Bestrahlungen beinhalten (Siewert et al. 2006).

2.1.2. Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist neben dem Pankreaskarzinom eine weitere häufige Indikation für Pankreasresektionen. Sie ist eine chronische Entzündung des Pankreasparenchyms, die zu einer Fibrosierung und Destruktion des Pankreasparenchyms führt. Hierdurch kommt es zunächst zu einer exokrinen Insuffizienz mit Malabsorption und Maldigestion. In späteren Krankheitsstadien kann eine endokrine Pankreasinsuffizienz mit pankreoprivem Diabetes mellitus auftreten (Henne-Bruns et al. 2007). Die chronische Pankreatitis kann schubweise oder kontinuierlich progredient

verlaufen und stellt einen Risikofaktor für Pankreaskarzinome dar (Lévy et al. 2014).

Als ätiologisch wichtigster Faktor gilt der chronische Alkoholabusus (ca. 80 %). In ca. 15 % der Fälle wird von einer idiopathischen Genese ausgegangen. Zu den selteneren Ursachen gehören Heredität und Autoimmunerkrankungen sowie metabolische Faktoren (Hyperparathyreoidismus, Proteinmangel, Medikamente wie Kortison, Thiazide) und mechanische Abflussstörungen von Pankreassekret. Charakteristisch für die chronische Pankreatitis sind rezidivierende heftige Schmerzattacken diffus im Oberbauch. Diese können abhängig von der Nahrungsaufnahme sein, was oft ein entsprechendes Vermeidungsverhalten nach sich zieht. Symptome einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sind Nahrungsintoleranz für Fette mit Steatorrhoe und dyspeptischen Beschwerden wie Meteorismus und Völlegefühl. In späteren Stadien kann es durch eine endokrine Insuffizienz zu einem latenten oder manifesten Diabetes mellitus kommen (Müller et al. 2008/09, Siewert et al. 2006).

Als diagnostische Mittel kommen Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren zum Einsatz. So können bei einem Pankreatitis-Schub Serumlipase, -elastase und -amylase erhöht sein. Pathologische Glukosespiegel können auf einen Diabetes mellitus hinweisen. Papillennahe Pankreasgangstenosen können weiterhin eine Erhöhung der Cholestaseparameter hervorrufen (direktes Bilirubin, Alkalische Phosphatase (aP), Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT)) (Henne-Bruns et al. 2007, Müller et al. 2008/09).

Zu der einfachsten radiologischen Untersuchung gehört die Abdomenübersichtsaufnahme, bei der sich in bis zu 30 % fokale oder diffuse Verkalkungen im Pankreasbereich zeigen können. Auch in der transabdominellen Sonographie können Pathologien wie inhomogene, vergrößerte Echostruktur, Verkalkungen und evtl. Pankreaspseudozysten erkannt werden. Morphologische Pankreasveränderungen sind zudem in der CT, MRT und ERCP nachvollziehbar. Diese helfen auch beim Karzinomausschluss. Bei diagnostischer Unsicherheit können ergänzend direkte (Sekretin-Pankreozymin-Provokationstest) oder indirekte Pankreasfunktionstests (Pankreas-Elastase 1 im Stuhl) hilfreich sein (Herold et al. 2010).

Grundsätzlich sollte bei chronischer Pankreatitis eine strikte Alkohol- und Nikotinkarenz eingehalten werden. Wichtig ist zudem eine suffiziente analgetische Therapie. Des Weiteren konzentriert sich die konservative Therapie auf den Ausfall der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion. Die endokrine Pankreasinsuffizienz wird vergleichbar dem absoluten Insulinmangel bei Diabetes mellitus Typ I therapiert. Die exokrine Pankreasinsuffizienz kann durch orale Substitution von Pankreasenzymen wie Lipase, Amylase, Trypsin und Chymotrypsin behandelt werden. Die Präparate sollten magensaftresistent sein und die Dosis muss jeweils an die Mahlzeiten angepasst werden. Bei Mangel an fettlöslichen Vitaminen (Vitamine A, D, E und K) kann eine entsprechende Substitution notwendig sein (Beger et al. 2013, Herold et al. 2010).

In schweren Fällen bestehen weitere Therapieansätze aus interventionell-endoskopischen Verfahren mit Drainageeinlage und endoskopischer Stenttherapie. So

können beispielsweise Abflusshindernisse wie Stenosen und Steine im Pankreas- und Gallengang beseitigt oder Pankreaspseudozysten drainiert werden (Beger et al. 2013).

Chirurgische Verfahren werden in aller Regel erst bei schwer beherrschbaren Schmerzen oder Organkomplikationen angewandt. In Europa haben sich hierbei die Varianten der duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion durchgesetzt (OP nach Beger, Frey, Berner Modifikation, Hamburg-Prozedur). Eine Resektion des Duodenums ist bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nicht notwendig (Beger et al. 2013). In verschiedenen Studien konnte der Erfolg der chirurgischen Behandlung therapierefraktärer Schmerzen bei chronischer Pankreatitis bewiesen werden (Izbicki et al. 1995, Schäfer et al. 2002).

Entscheidend für die Prognose ist die frühzeitige Alkoholkarenz. Insgesamt beträgt die Letalität nach zehn Jahren ca. 30 %, nach 20 Jahren ca. 60 % (Müller et al. 2008/09).

2.1.3. Akute Pankreatitis

Eine weitere Indikation zur Pankreasresektion stellt die akute Pankreatitis dar. Sie wird zwar primär konservativ therapiert, jedoch können vor allem beim Auftreten von Komplikationen operative Interventionen notwendig werden. Die akute Pankreatitis ist definiert als eine akute, oft fulminant verlaufende Entzündung des Pankreasparenchyms mit Selbstandauung des Organs (Siewert et al. 2006). Als häufigste Ursache gelten Gallenwegserkrankungen wie Choledocholithiasis oder Stenosen der Papilla Vateri (ca. 55 %), die so eine akute biliäre Pankreatitis auslösen (Herold et al. 2010). In vielen Fällen ist auch ein Alkoholabusus ursächlich (ca. 35 %). Ebenso kann sie medikamentös bedingt sein oder idiopathisch auftreten (10 – 20 %). Seltener sind Heredität, Bauchtraumata, Virusinfektionen oder iatrogene Ursachen (postoperativ oder nach ERCP) (Müller et al. 2008/09).

Nach der von Banks et al. 2012 revidierten Atlanta-Klassifikation wird die akute Pankreatitis in drei Schweregrade eingeteilt: milde akute Pankreatitis, mittelschwere akute Pankreatitis und schwere akute Pankreatitis (Banks et al. 2013). Siehe hierzu Tabelle 2.

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der akuten Pankreatitis anhand der Atlanta-Klassifikation (2012)

Milde akute Pankreatitis	Kein Organversagen, keine lokalen oder systemischen Komplikationen
Mittelschwere akute Pankreatitis	Vorübergehendes Organversagen < 48 h und/oder lokale oder systemische Komplikationen ohne persistierendes Organversagen
Schwere akute Pankreatitis	Persistierendes Organversagen > 48 h als Ein- oder Mehrorganversagen

Klinisch präsentiert sich die akute Pankreatitis mit starken Oberbauchschmerzen, die plötzlich beginnen und häufig mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Die Schmerzen können in alle Richtungen ausstrahlen, teilweise ziehen sie gürtelförmig in die Flanken. Das Abdomen ist prall elastisch gespannt, was als Gummibauch bezeichnet wird. Es kann zu verminderten Darmgeräuschen und einem Subileus kommen sowie zu Aszites, Pleuraergüssen mit Dyspnoe bis hin zu Lungeninsuffizienz, Schock und Koma (Siewert et al. 2006, Müller et al. 2008/09). In manchen Fällen lassen sich zyanotische Verfärbungen der Flanken- (Grey-Turner-Zeichen) oder Nabelregion (Cullen-Zeichen) beobachten. Diese sind Resultate peripankreatischer Einblutungen und deren Diffusion in die Subkutis.

Essenziell für die Diagnostik ist die genaue Anamnese, z.B. ob eine Cholelithiasis in der Vorgeschichte bekannt ist oder regelmäßig Alkohol konsumiert wird. Neben der körperlichen Untersuchung kann auch die Labordiagnostik wegweisend sein. Durch Schädigung von Pankreasgewebe treten Lipase und Amylase ins Blut über, was im Serum und Urin nachweisbar sein kann. Die Höhe der Serumwerte muss hierbei aber nicht mit dem Ausmaß der Erkrankung korrelieren. Das CRP steigt mit dem Ausmaß der Nekrosen an. Eine sich entwickelnde Hypokalziämie gilt als prognostisch ungünstig, da es hinweisend auf eine nekrotisierende Verlaufsform ist.

Zu den bildgebenden Verfahren gehören Sonographie und Röntgen sowie CT mit Kontrastmittelbolus, die Pankreasnekrosen als minderperfundierte Areale zeigen kann. Bei einer biliären Pankreatitis mit Papillenstein und Cholestase wird eine ERCP zur Papillotomie und Steinextraktion therapeutisch eingesetzt. Bei anderen Formen der Pankreatitis ist sie umstritten, da sie eine iatrogene Pankreatitis induzieren kann.

Die akute Pankreatitis wird primär konservativ und symptomatisch therapiert. Wichtig ist eine intensivmedizinische Überwachung mit ggf. assistierter Beatmung, ausreichender Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sowie analgetischer Therapie und Antibiotikaphylaxe. Diskutiert wird auch der Nutzen einer oralen Nahrungskarenz zur Ausschaltung der Pankreasstimulation (Siewert et al. 2006, Müller et al. 2008/09).

Operative Therapiemaßnahmen sind erst dann indiziert, wenn es zu Komplikationen oder einer drastischen Verschlechterung der Klinik kommt, z.B. bei akuten Blutungen durch Gefäßarrosionen, protrahierter Sepsis und Multiorganversagen. Ziel ist eine Nekrosektomie und ausgiebige Lavage ggf. mit wiederholten Spülungen (Etappenlavage) zur Entfernung avitalen Gewebes und toxischer Flüssigkeit.

Die Gesamtlletalität akuter Pankreatitiden liegt bei ca. 10 - 15 %. Je nach Schwere der Erkrankung variiert diese und kann bei der hämorrhagisch-nekrotisierenden Form 25 - 50 % betragen (Henne-Bruns et al. 2007, Müller et al. 2008/09).

Wichtig sind weitere Nachsorgeuntersuchungen mit Kontrollen der endokrinen und exokrinen Organrestfunktion.

2.1.4. Zystische Neoplasien des Pankreas

Weitere Indikationen für Pankreasresektionen stellen zystische Neoplasien des Pankreas dar. Diese sind selten. Man nimmt an, dass ca. 1 % der Pankreasraumforderungen im klinischen Alltag zystische Neoplasien sind. Sie nehmen aber immer mehr an Bedeutung zu. Zum einen aufgrund verbesserter bildgebender Diagnostik und Operationsmethoden. Zum anderen aufgrund der Tatsache, dass zystische Neoplasien bei Diagnosestellung häufig noch resektabel sind (Volkan Adsay 2007).

Zu den wichtigsten Vertretern gehören intrapapillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), muzinös-zystische Neoplasien (MCN), serös-zystische Neoplasien (SCN) und solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN). Zusammen mit Pankreaspseudozysten, die meist auf dem Boden von Pankreatitiden entstehen, stellen die vier genannten Typen etwa 95 % der zystischen Pankreasraumforderungen dar (Esposito et al. 2011).

Diagnostisch wertvoll sind bildgebende Verfahren (CT, MRT und Endosonographie). Gleichwohl ist die genaue Differenzierung der einzelnen Typen sowie ein Malignitätsausschluss präoperativ häufig nicht sicher zu gewährleisten.

IPMN machen etwa 20 - 25 % der zystischen Pankreastumore aus. Sie sind muzinöse epitheliale Neoplasien und liegen in 80 % der Fälle im Pankreaskopf. Sie sind potentiell maligne und werden je nach Grad der Zellatypien unterteilt in Adenome, Borderline-Tumore, Carcinoma in situ und invasive Karzinome. Je nach Ausgangspunkt wird zusätzlich unterschieden in IPMN vom Hauptgang-Typ (vom Ductus pancreaticus ausgehend) und Seitengang-Typ (aus einem sekundären Gang entstehend). Daneben gibt es auch Mischformen (Esposito et al. 2011).

Die genannte Unterteilung ist wichtig, da IPMN vom Hauptgang-Typ ein höheres Malignitätspotential haben und eine schnellere Progression zeigen (Büchler 2008). Laut der Empfehlung einer internationalen Arbeitsgruppe sollten alle IPMN vom Hauptgang-Typ sowie Mischformen operativ reseziert werden. Dies erfolgt für gewöhnlich mittels Segmentresektion oder Enukleation. Bei invasivem Wachstum ist ein radikaleres Vorgehen ggf. mit Lymphadenektomie angezeigt.

Die Entscheidung zur Resektion von IPMN vom Seitenast-Typ sollte nach Maßgabe der Arbeitsgruppe individuell getroffen werden, abhängig von Tumorgröße (über 3 cm), Wachstumstendenz, Lymphknoteninfiltration sowie Alter und Komorbiditäten des Patienten (Tanaka et al. 2012, Büchler 2008).

Für die meist im Schwanzbereich liegenden MCN, die ebenfalls maligne entarten und invasiv wachsen können, wird ebenfalls die operative Resektion empfohlen. MCN machen etwa 10 % der zystischen Raumforderungen aus und betreffen häufig perimenopausale Frauen. Sie weisen charakteristischerweise ein „ovarian-like“ Stroma auf und haben im Gegensatz zu IPMN meist keine Beziehung zum Gangsystem (Tanaka et al. 2012, Esposito et al. 2011, Volkan Adsay 2007).

SCN (10 - 20 %) und SPN (unter 5 %) sind vorwiegend benigne. Nur in seltenen Einzelfällen können sie maligne entarten, weshalb hier primär konservative Maßnahmen und Verlaufskontrollen ausreichen (Esposito et al. 2011).

2.1.5. Neuroendokrine Pankreastumore (NET)

Neuroendokrine Pankreastumore (NET) sind seltene Pankreasraumforderungen. Ihre Inzidenz beträgt unter 1 / 100.000. Entsprechend der WHO-Klassifikation unterscheidet man drei Gruppen: Hochdifferenzierte neuroendokrine Tumore mit benignem Verhalten, hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome mit niedrig malignem Verhalten und niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome mit hoch malignem Verhalten (Halfdanarson et al. 2008).

Mit 40 % ist der häufigste dieser Art das Insulinom. Dieses geht von den β -Zellen der Langerhans-Inseln aus. Durch unkontrollierte Insulinproduktion verursacht es häufig schwere Hypoglykämien. Der mit 25 % zweithäufigste neuroendokrine Pankreastumor ist das Gastrinom, welches durch die übermäßige Produktion von Gastrin zu einer exzessiven Magensäureproduktion führt. Dies kann zu rezidivierenden Ulzerationen in Magen, Duodenum und Jejunom führen. Das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) bildende VIPom macht nur 2 % der NET aus. Dieses regt die intestinale Flüssigkeitssekretion an, was zu starken wässrigen Diarrhoen bis hin zu Exsikkose führen kann. Äußerst seltene NET sind das Glukagonom und Somatostatinom (je 1 %) (Siewert et al. 2006).

Eine Operationsindikation besteht bei Malignitätsverdacht ggf. mit Infiltration in benachbarte Organe oder Lymphknotenbefall sowie bei ausgeprägtem paraneoplastischem Syndrom.

2.1.6. Karzinom der Papilla Vateri (Papillenkarzinom)

Das Karzinom der Papilla Vateri (Papillenkarzinom) macht lediglich 0,5 % aller gastrointestinalen Malignome aus. Es ist mit der familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) assoziiert, bei der gehäuft Papillenadenome auftreten, die eine erhebliche Entartungstendenz aufweisen und in bis zu 12 % der Fälle zu Papillenkarzinomen entarten. Histologisch werden der intestinale und pankreatobiliäre Typ unterschieden (Beger et al. 2013).

Aufgrund seiner topographischen Lage wird es bereits früh symptomatisch durch die Verschluss symptomatik mit Ikterus und begleitendem Pruritus. Häufig ist das Courvoisier-Zeichen positiv.

Laborchemisch wegweisend sind hierbei Erhöhungen der Cholestaseparameter (direktes Bilirubin, aP, Gamma-GT). Zur weiteren Diagnostik gehört die Abdomensonographie, ERCP und Endosonographie. Zur Beurteilung von lokalem

Tumorwachstum, Leberfiliae und vergrößerten Lymphknoten eignet sich besonders die CT (Henne-Bruns et al. 2007).

Bei vorliegender Resektabilität gilt eine partielle Duodenopankreatektomie mit radikaler Lymphadenektomie als chirurgischer Standard. Diese ist häufig pyloruserhaltend möglich. Bei lokal fortgeschrittenem Wachstum wird die klassische Kausch-Whipple Operation mit distaler Magenresektion durchgeführt (Beger et al. 2013).

2.2. Operationsverfahren in der Pankreaschirurgie

2.2.1. Operation nach Kausch-Whipple

Die einzige kurative Therapiemöglichkeit bei Pankreaskarzinomen ist die operative Resektion. Die partielle Duodenopankreatektomie ist hierbei der Standardeingriff bei Tumoren des Pankreaskopfes.

1909 führte der deutsche Chirurg Walter Kausch diese Operation erstmals durch (Garcia Toneto u. Itaqi Lopes 2014). Zur damaligen Zeit wurde davon ausgegangen, dass das Duodenum überlebenswichtig und daher eine komplette Duodenektomie nicht durchführbar sei. Aus diesem Grund resezierte Kausch das Duodenum lediglich partiell und stellte die Kontinuität mittels Pankreatikoduodenostomie wieder her. Dieser Eingriff gilt als Meilenstein in der Pankreaschirurgie (Are et al. 2011).

Knapp ein viertel Jahrhundert später im Jahre 1935 gelangen Allen Oldfather Whipple und Kollegen die erste Pankreaskopfresektion mit totaler Duodenektomie im Rahmen einer zweizeitigen Operation (Whipple et al. 1935). Kurz darauf im Jahre 1940 führte er diese Operation erstmalig einzeitig durch bei einer 47-jährigen Patientin mit einem Inselzellkarzinom. Die Operation war erfolgreich und die Patientin lebte noch über neun Jahre (Whipple 1941, Garcia Toneto u. Itaqi Lopes 2014).

Die **partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple** beinhaltet die Resektion des Pankreaskopfes und Duodenums sowie des distalen Magendrittels (Billroth-II-Resektion), des proximalen Jejunums und der extrahepatischen Gallenwege inklusive Gallenblase. Die gastrointestinale Kontinuität wird hierbei mittels Gastrojejunostomie im Sinne einer Billroth-II-Situation wiederhergestellt. Zusätzlich erfolgt eine Seit-zu-Seit-Anastomose des Jejunums (Braunsche Fußpunktanastomose), um den Rückfluss der Verdauungsenzyme in den Magenstumpf zu vermeiden. Für die Pankreasanastomose wird eine Pankreatikojejunostomie oder Pankreatikogastrostomie verwendet. Die biliodigestive Anastomose erfolgt durch eine Choledochojejunostomie (Richter u. Uhlmann 2015, Whipple 1941).

Eine bewährte Variation der klassischen Operation nach Kausch-Whipple ist die **pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire** (pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD). Sie hat den Vorteil, dass durch die Schonung des Pylorus die physiologische Magenentleerung beibehalten wird. Dadurch besteht keine Gefahr eines Rückflusses von Verdauungsenzymen in den Magen, sodass eine Braunsche Fußpunktanastomose bei diesem Eingriff nicht erforderlich ist. Diese weniger invasive Operation zeigt hierbei ein vergleichbares onkologisches Outcome und hat sich entsprechend etabliert (Diener et al. 2011).

2.2.2. Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR)

Wie bereits oben beschrieben (vgl. dazu 2.1.2.) ist die primäre Therapie einer chronischen Pankreatitis konservativ und symptomatisch. Der Pankreaskopf gilt hierbei als Schrittmacher der Erkrankung. Bei therapierefraktären Schmerzen ist daher die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR) oft die einzige Möglichkeit zur Symptomlinderung der Patienten. Weitere Operationsindikationen sind das Auftreten mechanischer Komplikationen wie fibrotische Strikturen des Pankreasganges, intrapancreatische Gallengangsstenosen oder Stenosierungen der mesentericoportalen Achse aus Vena mesenterica superior, Vena portae und Vena lienalis (Beger et al. 2013).

Prinzipiell sollte per Schnellschnitt das Vorliegen eines okkulten Pankreaskarzinoms ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis kann in bis zu 88 % der Fälle Schmerzfreiheit erreicht werden. Der Vorteil der DEPKR liegt darin, dass durch Schonung des Pylorus die physiologische Magenentleerung beibehalten werden kann. Zudem bleibt dank des parenchymsparenden Vorgehens die endokrine und exokrine Pankreasfunktion relativ wenig beeinträchtigt (Izbicki et al. 1995, Beger et al. 2013, Böhler et al. 1997).

2.2.2.1. Technik nach Beger

1972 wurde die **DEPKR von Beger** entwickelt. Bei dieser Operation wird der Pankreaskopf auf Pfortaderebene durchtrennt und bis auf eine kleine Parenchymschicht am Duodenum komplett reseziert. Der Gallengang wird dadurch dekomprimiert. Darauf folgt eine pankreatikojejunale Anastomose des Resektionsrandes mit einer nach Y-Roux ausgeschalteten Jejunumschlinge (Beger et al. 2013, Böhler et al. 1997, Strobel et al. 2009).

2.2.2.2. Technik nach Frey

In den 80er Jahren wurde diese Operation durch Frey weiter modifiziert. Bei der **DEPKR nach Frey** wird der Pankreasgang zusätzlich longitudinal eröffnet und mit dem Jejunum Seit-zu-End anastomosiert. Im Gegensatz zur aufwendigen DEPKR nach Beger wird hierbei der Pankreaskopf nur limitiert reseziert. Auf eine komplette Durchtrennung des Pankreas im Bereich der Portalvene wird verzichtet (Beger et al. 2013, Frey u. Smith 1987).

2.2.2.3. Berner Modifikation

Die **Berner Modifikation der DEPKR** beinhaltet Aspekte der DEPKR sowohl nach Frey als auch nach Beger. Entsprechend der DEPKR nach Beger wird der Pankreaskopf subtotal reseziert und ausgeschält. Im Falle einer bestehenden Choledochusstenose

kann der Gallengang zur Dekompression eröffnet und anschließend anastomosiert werden wie bei dem Verfahren nach Beger. Ähnlich dem Verfahren nach Frey wird aber nicht auf Höhe der Portalvene reseziert. Auch erfolgt keine longitudinale Pankreatikojejunostomie (Strobel et al. 2009).

2.2.2.4. Hamburg-Prozedur nach Izbicki

Darüber hinaus etablierte sich die sog. **Hamburg-Prozedur nach Izbicki**. Sie hat sich insbesondere zur Behandlung der sog. „Small Duct Disease“ durchgesetzt, die etwa 5 % der chronischen Pankreatitiden ausmacht. Bei dieser Erkrankung ist das Gangsystem des Pankreas verschmälert. Ziel der Hamburg-Prozedur nach Izbicki ist eine adäquate Drainage des Pankreashauptganges und der Seitenäste 2. und 3. Ordnung. Über dem nicht gestauten Pankreasgang (unter 3 mm) erfolgt eine V-förmige Exzision von entzündlichem Pankreasparenchym mit Exzision des Hauptganges bis zum Pankreasschwanz. Durch subtotale Exzision des Pankreaskopfes wird eine sichere Dekompression vergleichbar zum Verfahren nach Beger erreicht ohne komplettes Durchtrennen des Pankreas. Die Hamburg-Prozedur nach Izbicki zeigt exzellente Ergebnisse bei der Verbesserung der Lebensqualität und führt bei 92 % der Patienten zur Schmerzfreiheit. Das Verfahren ist auch im Rahmen ausgedehnter Sklerosen oder Kalzifizierungen gut geeignet und beugt späteren Rezidiven vor (Izbicki et al. 1998, Beger et al. 2013).

2.2.3. Pankreaslinksresektion

Pankreaslinksresektionen sind indiziert bei Raumforderungen im Bereich des Pankreaskorpus und Pankreasschwanzes. Neben der klassischen Laparotomie wird die Pankreaslinksresektion zunehmend auch laparoskopisch durchgeführt, wobei hierbei keine eindeutige Überlegenheit bewiesen werden konnte (Postlewait u. Kooby 2015).

Die Resektionslinie bei der Pankreaslinksresektion ist abhängig von der Tumorlokalisation. Klassischerweise erfolgt die Resektion des Pankreasgewebes links der Vena portae (De Rooji et al. 2015). Prinzipiell ist immer eine Tumorfreiheit anzustreben, was mittels intraoperativer Schnellschnittdiagnostik überprüft werden kann. Im Falle eines tumorinfiltrierten Schnittrandes ist dementsprechend eine Resektion weiter rechts notwendig.

Bei Vorliegen von Malignität wird aufgrund des gemeinsamen Lymphabflusses zusätzlich eine Splenektomie durchgeführt. Bei benignen Prozessen hingegen sollte trotz der Gefahr einer Milzvenenthrombose aufgrund des Risikos einer bakteriellen Infektion bis hin zum OPSI-Syndrom (overwhelming postsplenectomy infection) eine Erhaltung der Milz angestrebt werden. Insgesamt ist eine Erhaltung der Milz auch verbunden mit einer geringeren Rate an schweren postoperativen Komplikationen und kürzeren Krankenhausverweildauern (Shoup et al. 2002).

2.2.4. Totale Duodenopankreatektomie

Die erste erfolgreiche totale Duodenopankreatektomie erfolgte im Jahre 1942 bei einer Patientin mit einem Inselzelladenom (Priestley et al. 1944). Sie gilt als Mittel der letzten Wahl bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen, multifokalen Karzinomen oder Rezidivtumoren. Sie ist auch ultima ratio im Rahmen von therapieresistenten Schmerzen bei chronischer Pankreatitis.

In vielen Fällen wird hierbei die Indikation zur totalen Pankreatektomie erst intraoperativ gestellt, so zum Beispiel bei tumorinfiltriertem Schnitttrand in der Schnellschnittdiagnostik oder zum Vorbeugen postoperativer Anastomoseninsuffizienzen bei extrem weichem Pankreasgewebe (Hartwig et al. 2015). Sie ist assoziiert mit schwerwiegenden Komplikationen und hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Gefürchtet sind insbesondere die Folgen der endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz (Johnston et al. 2016, Dresler et al. 1991).

Neuere Studien zeigen aufgrund besserer Operationsmethoden und besserem postoperativem Management in spezialisierten Zentren sinkende Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach totalen Duodenopankreatektomien. Trotzdem bedarf es einer engen Indikationsstellung (Hartwig et al. 2015, Kulu et al. 2009).

2.3. Postoperative Komplikationen

Wie bereits oben aufgeführt persistieren im Kontrast zu den mittlerweile niedrigen Mortalitätsraten relativ hohe Morbiditätsraten von 30 % bis zu 50 % (Bassi et al. 2005). Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen gehören hierbei Pankreasfisteln, verzögerte Magenentleerung, postoperative Blutungen und intraabdominelle Abszesse (Beger et al. 2013). Lange wurden hierbei viele verschiedene Definitionen und Klassifikationen verwendet, was eine Vergleichbarkeit deutlich erschwerte. Schließlich wurden im Rahmen von Konsenskonferenzen der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) und International Study Group on Pancreatic Fistula Definition (ISGPF) Definitionen der drei wichtigsten Komplikationen vorgelegt.

2.3.1. Postoperative Pankreasfistel (POPF)

Postoperative Pankreasfisteln (POPF) stellen eine häufige Komplikation in der Pankreaschirurgie dar. Die Inzidenz wird in manchen Studien mit über 20 % angegeben. Sie begünstigen das Auftreten weiterer schwerer Komplikationen wie Blutungen, intraabdominelle Abszesse, Wundinfektionen und Sepsis (Kleeff et al. 2007, Bassi et al. 2005).

Eine POPF beschreibt eine pathologische Verbindung zwischen dem Pankreasgangepithel und einer anderen Epitheloberfläche, durch die Pankreasenzyme austreten können. Die ISGPF definierte die postoperative Pankreasfistel 2005 als dreifach erhöhte Amylasekonzentration in der abdominalen Drainageflüssigkeit im Vergleich zu den Serumwerten ab dem dritten postoperativen Tag (Bassi et al. 2005). Anhand des klinischen Krankheitsbildes und des notwendigen Interventionsbedarfs unterscheidet man drei Schweregrade (Grad A-C).

Grad A POPF sind klinisch unauffällig. Sie bedürfen keiner Intervention und führen zu keiner Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Bei Grad B POPF hingegen werden die einliegenden Drainagen länger belassen oder bei Bedarf repositioniert. Die Therapie mit Antibiotika und Somatostatin-Analoga sowie eine orale Nahrungskarenz und parenterale Ernährung kann notwendig sein. Wenn es zu einer Aggravation des klinischen Zustandes kommt, ist meist eine intensivmedizinische Behandlung notwendig mit Antibiotikatherapie, interventioneller Drainageanlage bis hin zur Re-Laparotomie. In diesen Fällen liegt eine Grad C Fistel vor. Besonders gefürchtet sind hierdurch verursachte Arrosionsblutungen und Pseudoaneurysmen, da sie mit einer erhöhten Letalität assoziiert sind (Bassi et al. 2005, Ho et al. 2005).

Tabelle 3: Hauptparameter für die Klassifikation POPF nach Bassi et al. 2005

Grad der POPF	A	B	C
Klinischer Zustand	Gut	Häufig gut	Kritisch
Spezifische Behandlung	Nein	Ja/ Nein	Ja
Bildgebende Diagnostik	Negativ	Negativ/ Positiv	Positiv
Drainagen belassen (nach 3 Wochen)	Nein	Meistens ja	Ja
Revisionsoperation	Nein	Nein	Ja
Tod im Zusammenhang mit POPF	Nein	Nein	Möglicherweise ja
Zeichen für Infektionen	Nein	Ja	Ja
Sepsis	Nein	Nein	Ja
Wiederaufnahme	Nein	Ja/ Nein	Ja/ Nein

2.3.2. Verzögerte Magenentleerung (DGE)

Mit einer Inzidenz von 19 - 57 % gilt auch die verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying, DGE) als häufige Komplikation nach Pankreasresektionen. Es ist eine für den Patienten oft sehr belastende Komplikation, die zu einem prolongierten Krankenhausaufenthalt und steigenden Behandlungskosten führen kann. Meistens genügen konservative Therapiemaßnahmen, eine operative Revision ist selten notwendig (Wente et al. 2007a, Ho et al. 2005).

Die Ursachen sind multifaktoriell bedingt, wobei die genaue Pathogenese nicht endgültig geklärt ist. Vermutet wird u.a. ein erniedrigter Plasmamotilinspiegel nach Duodenumresektion. Auch operationsspezifische Faktoren wie die Denervation und Unterbindung der Blutversorgung des Pylorus sowie die Rekonstruktionsart der Magenpassage scheinen von Bedeutung zu sein (Tanaka et al. 2000, Wente et al. 2007a).

Auch für die DGE wurde von der ISGPS eine Definition vorgelegt, die sie in drei Schweregrade unterscheidet (Grad A-C). Grad A ist in aller Regel mit dem Einhalten diätischer Maßnahmen selbstlimitierend. Erbrechen ist bei Grad A eher selten und eine Nasensonde ist maximal bis zum siebten postoperativen Tag notwendig. Ist die Magensonde auch zwischen dem achten und 14. postoperativen Tag nötig, so liegt eine Grad B DGE vor. Hier ist eine orale Nahrungsaufnahme bis zum 14. postoperativen Tag unmöglich und prokinetische Medikamente werden notwendig (z.B. Erythromycin). Ab Grad B kommt es zu einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer. Bei Grad C

wird eine Magensonde noch über den 14. postoperativen Tag hinaus belassen bzw. muss neu angelegt werden. Nutritive Maßnahmen und der Einsatz von Prokinetika sind obligat. Grad C DGE ist assoziiert mit anderen postoperativen Komplikationen wie Pankreasfisteln und intraabdominellen Abszessen (Wente et al. 2007a). Zusätzlich sollten in diesen Fällen mechanische Ursachen der DGE mittels Ösophagogastrojejunoskopie und ggf. bildgebender Diagnostik ausgeschlossen werden (Beger et al. 2013).

Tabelle 4: ISGPS Definition von DGE nach Pankreasresektionen (Wente et al. 2007a)

DGE Grad	Magensonde notwendig	Orale Nahrungsaufnahme nicht möglich bis zum	Erbrechen/Magendilatation	Gabe von Prokinetika
A	4-7 Tage oder Neuanlage ab 4. Tag	7. Tag	Ja/ Nein	Ja/ Nein
B	8-14 Tage oder Neuanlage ab 8. Tag	14. Tag	Ja	Ja
C	>14 Tage oder Neuanlage ab 15. Tag	21. Tag	Ja	Ja

2.3.3. Postoperative Blutung (POB)

Mit einer Inzidenz von 1 - 8 % gehören postoperative Blutungen (POB) zu den selteneren Komplikationen. Sie können aber besonders schwerwiegend sein und verursachen 38 % der Todesfälle in der Pankreaschirurgie. Das Besondere der Blutungskomplikationen in der Pankreaschirurgie liegt im Gegensatz zu anderen chirurgischen Eingriffen in der Verschiedenheit bezüglich Zeitpunkt, Ursache, Lokalisation und Schwere der Blutungen (Wente et al. 2007b, Beger et al. 2013).

Die ISGPS teilte sie anhand von drei Kriterien ein: Blutungsbeginn, Lokalisation und Schweregrad. Seitens des Blutungsbeginns erfolgt die Unterscheidung von frühen (innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ) und späten Blutungen (über 24 Stunden postoperativ). Frühe postoperative Blutungen sind meist Folge operativer Mängel oder perioperativer Koagulopathie, während späte postoperative Blutungen oft infolge von anderen Komplikationen wie Pankreasfisteln oder Anastomoseninsuffizienzen entstehen (Wente et al. 2007b, Koukoutsis et al. 2006).

Seitens der Lokalisation unterscheidet man zwischen intraluminalen Blutungen (primär in das Darmlumen gerichtet), extraluminalen Blutungen (primär in die freie Bauchhöhle) und Kombinationen aus beiden. Eine weitere Unterscheidung erfolgt

anhand des Schweregrades in leichte und schwere Blutungen. Hierbei werden leichte Blutungen definiert als Hämoglobin (Hb)-Abfall unter 3 g/dl ohne wesentliche Beeinträchtigung der Klinik des Patienten. Die Behandlung erfolgt konservativ, ggf. ist die Transfusion von maximal drei Erythrozytenkonzentraten notwendig. Schwere Blutungen werden durch die ISGPS definiert als Hb-Abfall über 3 g/dl und klinisch starker Beeinträchtigung des Patienten (Tachykardie, Hypotonie, Oligurie, Schock).

Als Risikofaktoren für späte Blutungen gelten Pankreasfisteln, Galleleckagen, intraabdominelle Abszesse und Sepsis (Rajarathinam et al. 2008, Kleeff et al. 2007). Aufgrund der potentiellen Lebensgefahr sind oft invasive Maßnahmen angezeigt wie Re-Laparotomie, interventionelle Endoskopie oder Angiographie mit Coil-Embolisation oder Stentimplantation (Koukoutsis et al. 2006, Wente et al. 2007b).

Tabelle 5: ISGPS Definition von POB nach Pankreasoperationen (Wente et al. 2007b)

Grad der POB	Blutungsbeginn	Lokalisation	Schweregrad, Blutverlust, Klinik	Therapeutische Konsequenz
A	Früh (\leq 24 h nach Operationsende)	Intra- oder extraluminal	Leicht, < 3 g/dl Hb-Abfall, kaum klinische Beeinträchtigung	Keine invasiven Maßnahmen nötig
B	Spät (> 24 h nach Operationsende)	Intra- oder extraluminal	Leicht, < 3 g/dl Hb-Abfall, leichte klinische Beeinträchtigung	Keine invasiven Maßnahmen nötig
	Früh (\leq 24 h nach Operationsende)	Intra- oder extraluminal	Intermediär, \geq 3 g/dl Hb-Abfall, klinische Beeinträchtigung, selten Lebensgefahr	Transfusion von Blutkonserven, Intensivstation selten Angiographie, Embolisation, Re-Laparotomie
C	Spät (> 24 h nach Operationsende)	Intra- oder extraluminal	Schwer, \geq 3 g/dl Hb-Abfall, signifikante klinische Beeinträchtigung, oft Lebensgefahr	Angiographie, Embolisation, Endoskopie oder Re-Laparotomie, Intensivstation

2.3.4. Intraabdominelle Abszesse

Die Inzidenz von intraabdominellen Abszessen in der Pankreaschirurgie beträgt zwischen 1 - 12 % (Ho et al. 2005). Sie entstehen meist infolge anderer

Komplikationen insbesondere durch Pankreasfisteln oder Anastomoseninsuffizienzen. Sie sind vor allem bei septischen Verläufen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Berberat et al. 1999). Bei Verdacht auf einen abdominalen Abszess sollte eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel erfolgen. Die häufigsten Lokalisationen sind subhepatisch oder links subdiaphragmal. Das therapeutische Mittel der Wahl ist eine Ultraschall- oder CT-gesteuerte perkutane Drainage in Kombination mit intravenöser Antibiotikatherapie. Wesentlich ist zudem die Therapie der zugrundeliegenden Ursache (Pankreasfistel, Anastomoseninsuffizienz). Bei ausbleibendem Therapieerfolg kann die Revisionsoperation mit intensiver Lavage und Drainageeinlage indiziert sein (Ho et al. 2005).

2.3.5. Klassifikation von Komplikationen

Clavien-Dindo Klassifikation

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen. Hierbei wurde sich auf die Clavien-Dindo Klassifikation bezogen, die für Pankreasresektionen validiert wurde (Casadei et al. 2011). Hiernach ist der Schweregrad einer postoperativen Komplikation zu definieren anhand der Art der notwendigen Therapie (DeOliveira et al. 2006, Dindo et al. 2004, Clavien et al. 2009).

Für die vorliegende Arbeit wurden die Clavien-Dindo Grade \geq III als schwere postoperative Komplikationen definiert. Clavien-Dindo Grade I und II wurden demnach nicht berücksichtigt. Grad I beinhaltet Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, die medikamentös mit Antiemetika, Analgetika oder Antipyretika (Grad I) behandelt werden können. Als Grad II sind darüber hinaus gehende medikamentöse Therapien definiert wie die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder parenterale Ernährung.

Grad III Komplikationen werden durch radiologische, endoskopische oder chirurgische Intervention behandelt ohne (Grad IIIa) oder mit Allgemeinanästhesie (Grad IIIb). Lebensbedrohliche Komplikationen, die einer Intensivstationbehandlung bedürfen, sind als Grad IV definiert, dazu gehört Organversagen inklusive Dialysepflicht (Grad IVa) und Multiorganversagen (Grad IVb). Der Tod eines Patienten entspricht Grad V.

Eine Übersicht über die Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo ist in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al. 2004)

Clavien-Dindo Grad	Definition
Grad I	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne pharmakologische, chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention; erlaubte Therapien sind: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie, Behandlung von Wundinfektionen am Patientenbett
Grad II	Pharmakologische Therapie mit anderen Medikamenten als in Grad I, Bluttransfusionen, totale parenterale Ernährung
Grad III	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
Grad IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Intervention in Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Therapie erfordern (inklusive neurologische Komplikationen)
Grad IVa	Organversagen (inklusive Dialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

Bezüglich der wichtigsten postoperativen Komplikationen (Pankreasfisteln, verzögerte Magenentleerung, postoperative Blutungen) wurden die Definitionen der ISGPS und ISGPF verwendet (s.o.). Alle infektiösen Komplikationen mit einem Clavien-Dindo Grad über II wurden durch mikrobiologische Diagnostik bestätigt. Mortalität wurde definiert als der Eintritt des Todes während des Krankenhausaufenthaltes.

2.4. Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) Score

Generell sollten Risikoklassifikationssysteme zur Vorhersage von Morbidität und Mortalität auf einfach zu erhebenden Variablen beruhen und in allen Patientenpopulationen und verschiedenen Ländern anwendbar sein. Sie sollten zudem schnell zu ermitteln und leicht in die klinischen Abläufe integrierbar sein. Darüber hinaus sollten sie es erlauben, das individuelle Outcome des Patienten zu verbessern, z.B. durch prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen.

Der PREPARE Score beruht auf einer retrospektiven Analyse von insgesamt 26 Parametern am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und berücksichtigte sowohl physiologische als auch operative Charakteristika. Jeder Parameter wurde mittels χ^2 -Test in Bezug auf schwere Komplikationen, definiert als Clavien-Dindo Komplikation \geq Grad III, analysiert. Basierend auf der multivariaten logistischen Regressionsanalyse gingen letztendlich acht Parameter, die in Abhängigkeit von Regressionskoeffizienten Risikopunkte zwischen null und fünf erhielten, in den Score ein (Ruschke 2015, Uzunoglu et al. 2014).

Die acht Score-Parameter lassen sich in fünf physiologische und drei chirurgische unterteilen. Die physiologischen Parameter werden nach Möglichkeit am letzten präoperativen Tag erhoben. Hierzu gehören Albumin-Wert (g/dl), Puls (Schläge/Minute), systolischer Blutdruck (mmHg), ASA-Wert und Hämoglobin-Wert (g/dl). Bei einer Hypalbuminämie mit einem Albumin-Wert unter 3,5 g/dl wird dem Patienten ein Risikowert von fünf zugeordnet. Damit kommt dem Albumin-Wert die größte Bedeutung aller Variablen zu. Bei Albumin-Werten von 3,5 g/dl oder höher erhält der Patient hingegen null Risikopunkte.

Wird ein Puls von über 80 Schlägen/Minute oder unter 50 Schlägen/Minute gemessen, so fallen zwei Risikopunkte an. Bei einem Puls von 50 bis 80 Schlägen/Minute werden keine Risikopunkte vergeben.

Besteht ein systolischer Blutdruck von unter 110 mmHg oder über 130 mmHg, so entfallen zwei Risikopunkte auf den Patienten, bei Werten zwischen 110 mmHg und 130 mmHg erhält er keine Risikopunkte.

Bei einem Hb-Wert zwischen 11,5 g/dl und 17 g/dl erhält der Patient keinen Risikopunkt, bei davon abweichenden Hb-Werten wird ein Risikopunkt vergeben.

Der letzte physiologische Parameter ist der ASA-Wert (American Society of Anesthesiologists), der zur präoperativen Beurteilung des Narkoserisikos dient und als wichtiges Klassifikationssystem zur Einschätzung der perioperativen Mortalität gilt (Saklad 1941). Ein Risikopunkt wird vergeben bei einem ASA-Wert von drei (Patient mit schwerer systemischer Erkrankung und funktioneller Einschränkung) oder vier (Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt). Für die ASA-Werte eins (gesunder Patient) und zwei (Patient mit leichter systemischer Erkrankung) werden keine Risikopunkte fällig.

Neben den genannten physiologischen Variablen beinhaltet der PREPARE Score drei operationsbezogene Parameter. Hervorzuheben ist, dass diese bereits präoperativ erhoben werden können, was eine präoperative Anwendbarkeit des Scores erlaubt.

Die wichtigste chirurgische Variable ist hierbei die Dringlichkeit der Operation. So werden bei Notoperationen vier Risikopunkte vergeben, während bei Elektiveingriffen keine Risikopunkte anfallen. Somit nimmt der Parameter Notoperation nach Hypalbuminämie den größten Stellenwert in dem Score ein.

Die zweite chirurgische Variable bezieht sich auf die Art der Pankreasresektion. Mit jeweils zwei Punkten werden Operationen nach Kausch-Whipple, PPPD und DEPKR bewertet. Alle übrigen Pankreaseingriffe wie Pankreaslinksresektionen oder totale Pankreatektomien erhalten keine Risikopunkte.

Die letzte chirurgische Variable des Scores bezieht sich auf den Ursprung der Erkrankung. Ist die Pankreasresektion aufgrund einer Pathologie außerhalb des Pankreas notwendig, so fallen zwei Risikopunkte an. Bei Pathologien im Pankreas selbst wird kein Risikopunkt zugerechnet (Uzunoglu et al. 2014).

Eine Übersicht über die Parameter des PREPARE Scores sowie den jeweiligen Risikowerten folgt in Tabelle 7.

Tabelle 7: Parameter des PREPARE Scores und dazugehörige Risikowerte (modifiziert aus Uzunoglu et al. 2014)

Parameter	Kategorie	Risikowert
Albumin-Wert (g/dl)	< 3,5	5
Elektive Operation	Nein	4
Art der Operation	Operation nach Kausch-Whipple, PPPD*, DEPKR*	2
Ursprung der Erkrankung im Pankreas	Nein	2
Puls (Schläge/Minute)	< 50 oder > 80	2
Systolischer Blutdruck (mmHg)	< 110 oder > 130	2
Hämoglobin-Wert (g/dl)	< 11,5 oder > 17	1
ASA-Wert	≥ III	1

*PPPD = Pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie, DEPKR = Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion

Entsprechend der erreichten Punktzahl erfolgt sodann eine Risikoklassifizierung für das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen in drei Gruppen um die Anwendbarkeit und Akzeptanz für den klinischen Alltag zu gewährleisten. Patienten mit Risikopunkten von zehn oder höher werden der Gruppe hohes Risiko für eine schwere postoperative Komplikation zugeteilt. Jene mit Risikopunkten von sechs bis neun werden der Gruppe mit mittlerem Risiko zugeordnet, während bei der Gruppe mit fünf oder weniger Punkten ein geringes Risiko für schwere postoperative Komplikationen besteht (Uzunoglu et al. 2014).

Eine Übersicht über die drei Risikogruppen ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Die drei Risikogruppen für das Auftreten einer schweren postoperativen Komplikation anhand des PREPARE Scores

Geringes Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
0 – 5 Punkte	6 – 9 Punkte	10 – 19 Punkte

Diese Arbeit hat das Ziel, den retrospektiv entwickelten Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) Score in einem prospektiven multizentrischen Setting zu validieren. Dies erfolgt unter der Teilnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, des St. Josef-Hospitals Bochum der Ruhr-Universität Bochum sowie der Universitätskrankenhäuser Mailand (Italien) und Verona (Italien).

3. Material und Methoden

3.1. Ethikvotum

Die jeweiligen Ethikkommissionen der entsprechenden Ärztekammern genehmigten die Studie. Jeder Patient willigte im Vorfeld schriftlich der Teilnahme an der Studie und Speicherung der anonymisierten Daten ein.

3.2. Auswahl der Patienten und Beobachtungszeitraum

In diese Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen 2011 und 2013 eine Pankreasresektion in einem der folgenden Krankenhäuser erfolgte: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, St. Josef-Hospital Bochum der Ruhr-Universität Bochum, Universitätskrankenhaus Mailand (Italien) und Universitätskrankenhaus Verona (Italien). Sämtliche Eingriffe wurden von erfahrenen Operateuren durchgeführt. Palliative Eingriffe (z.B. Anlage einer Gastroenterostomie oder biliodigestiven Anastomose) sowie Revisionsoperationen wurden nicht berücksichtigt.

Jedes teilnehmende Krankenhaus erhob die Patientendaten, speicherte diese in einer eigenen prospektiven Datenbank und übermittelte die anonymisierten Daten dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur statistischen Auswertung. Der Beobachtungszeitraum umfasste den gesamten stationären Aufenthalt bis zur Entlassung. Das untersuchte Kollektiv belief sich auf insgesamt 429 Patienten.

3.3. Dokumentation und Datenerhebung

Zur Dokumentation und späteren Auswertung wurde eine Excel©-Tabelle erstellt, in die sämtliche patientenbezogene Daten zusammengetragen wurde. Die physiologischen Parameter wurden jeweils präoperativ dokumentiert und in der Datenbank gespeichert. Hierzu gehörten Puls, systolischer Blutdruck, Hämoglobin-Wert und Albumin-Wert. Letztgenannte Parameter wurden entsprechend der Score Vorgaben kategorisiert. Die operationsspezifischen Parameter wurden präoperativ erfasst und entstammten den Operationsplänen und radiologischen Befunden. Diese waren Art der Pankreasresektion, ob der Eingriff elektiv oder notfällig durchgeführt wurde und ob der Ursprung der Erkrankung im Pankreas lag oder nicht. Die ASA-Werte wurden den Prämedikationsbögen der Anästhesiologie entnommen. Mit Hilfe dieser acht erhobenen Parameter wurde der PREPARE Score jedes Patienten präoperativ individuell berechnet und jeder Patient einem der drei Risikogruppen für schwere postoperative Komplikationen zugeteilt.

Sämtliche im weiteren stationären Verlauf bis zur Entlassung aufgetretenen

Komplikationen wurden schließlich festgehalten, prospektiv in die Datenbank aufgenommen und gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation in leichte und schwere Komplikationen (Clavien Dindo \geq III) gruppiert. Traten bei einem Patienten mehrere Komplikationen auf, so wurde lediglich die schwerste Komplikation berücksichtigt.

3.4. Statistische Analyse

3.4.1. Allgemeines

Jeder Score-Parameter wurde in Relation zum primären Endpunkt (schwere Komplikationen, Clavien Dindo \geq III) mittels χ^2 -Test analysiert. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Bewertung des Scores erfolgte unter Berücksichtigung der Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit im Vergleich zu der retrospektiven Studienkohorte. Zur statistischen Analyse wurde SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 22.0) für Macintosh genutzt (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

3.4.2. Kennwerte für die Qualität von diagnostischen Tests

Die Güte eines diagnostischen Tests wird durch die Sensitivität und die Spezifität evaluiert. Hierbei wird von zwei möglichen Zuständen (z.B. gesund vs. krank, keine schwere Komplikation vs. schwere Komplikation) sowie zwei möglichen Testergebnissen (wahr und falsch) ausgegangen (Weiß u. Rzany 2008).

Die Sensitivität eines diagnostischen Testverfahrens ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Test bei einer kranken Person positiv ausfällt, also der Anteil der richtig positiven Entscheidungen. Die Sensitivität erhält man, indem man die Zahl der Kranken mit positiven Testergebnissen durch die Anzahl aller tatsächlich erkrankten Personen dividiert:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP + FN} \cdot 100$$

Unter der Spezifität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass man bei einer gesunden Person ein negatives Testergebnis erhält. Anders ausgedrückt ist die Spezifität der Anteil der richtig negativen Entscheidungen. Sie wird berechnet durch Division der Anzahl an Gesunden mit negativem Testergebnis durch alle tatsächlich Gesunden:

$$\text{Spezifität} = \frac{RN}{RN + FP} \cdot 100$$

Als Genauigkeit wird die Fähigkeit eines Testverfahrens bezeichnet, erkrankte und gesunde Patienten richtig zu identifizieren. Die Genauigkeit errechnet sich, indem man die Summe aus richtig positiven und richtig negativen Ergebnissen durch die Anzahl aller Testergebnisse dividiert:

$$\text{Genauigkeit} = \frac{RP + RN}{RP + RN + FP + FN} \cdot 100$$

Weitere wichtige Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von medizinischen Testverfahren sind der Positive Prädiktive Wert (PPW) und der Negative Prädiktive Wert (NPW). Sie spielen insbesondere in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle. Hierbei sagt der PPW aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient mit einem positiven Testergebnis auch tatsächlich erkrankt ist. Er wird berechnet, indem man die Anzahl der Kranken mit positivem Test durch die Anzahl aller positiver Testergebnisse dividiert:

$$\text{PPW} = \frac{RP}{RP + FP} \cdot 100$$

Der NPW gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient mit einem negativen Testergebnis auch tatsächlich gesund ist. Der NPW wird berechnet durch Division der Anzahl an Gesunden mit negativem Testergebnis durch die Anzahl aller negativer Testergebnisse (Baratloo et al. 2015, Bortz et al. 2008):

$$\text{NPW} = \frac{RN}{RN + FN} \cdot 100$$

RP = richtig positiv; RN = richtig negativ

FP = falsch positiv; FN = falsch negativ

Zusammenfassend ergibt sich die in Tabelle 9 folgende Vierfeldertafel, anhand der die einzelnen Parameter berechnet werden.

Tabelle 9: Vierfeldertafel als Grundlage zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW

	Krankheit vorhanden +	Krankheit nicht vorhanden -	
Positives Testergebnis +	Richtig positiv RP	Falsch positiv FP	PPW $= \frac{RP}{RP+FP} \cdot 100$
Negatives Testergebnis -	Falsch negativ FN	Richtig negativ RN	NPW $= \frac{RN}{RN+FN} \cdot 100$
	Sensitivität $= \frac{RP}{RP+FN} \cdot 100$	Spezifität $= \frac{RN}{RN+FP} \cdot 100$	

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Charakteristika

Der Großteil der Patienten wurde an den Universitätskliniken Hamburg-Eppendorf und Verona in die Studie eingeschlossen (n = 409, 95,4%), die restlichen 20 Patienten (4,6 %) entfielen auf das Universitätsklinikum Mailand und das St. Josef-Hospital Bochum.

Die Geschlechterverteilung war nahezu ausgeglichen. Insgesamt waren 210 der Patienten Frauen (49 %) und 219 waren Männer (51 %).

Von den 429 eingeschlossenen Patienten waren 173 (40,3 %) unter 61 Jahre alt. 129 (30,1 %) waren zwischen 61 und 70 Jahre alt und 127 (29,6 %) waren über 70 Jahre alt.

4.2. Physiologische Parameter

Bei 316 (73,7 %) der insgesamt 429 Patienten wurde ein normaler Puls von 50 – 80 Schlägen/Minute gemessen. 31,6 % (100 von 316) von ihnen entwickelten schwere postoperative Komplikationen. Abweichende Pulsfrequenzen von unter 50 oder über 80 Schlägen/Minute zeigten sich bei 113 (26,3 %) Patienten, bei 41,6 % (47 von 113) von ihnen traten schwere postoperative Komplikationen auf (p = 0,065).

324 (75,5 %) Patienten hatten einen Albumin-Wert von 3,5 g/dl oder höher, während bei 105 (24,5 %) eine Hypalbuminämie bestand. Mit 62,9 % (66 von 105) traten schwere Komplikationen bei Patienten mit einer Hypalbuminämie signifikant häufiger auf, während diese bei Patienten mit einem Albumin-Wert von 3,5 g/dl oder höher mit 25 % (81 von 324) deutlich seltener waren (p < 0,001).

Ein systolischer Blutdruck zwischen 110 und 130 mmHg lag bei 238 (55,5 %) Patienten vor. Ein hiervon abweichender Blutdruck wurde bei 191 der 429 (44,5 %) Patienten gemessen. Schwere postoperative Komplikationen traten bei 33,2 % (79 von 238) der Patienten mit einem systolischen Blutdruck zwischen 110 und 130 mmHg und bei 35,6 % (68 von 191) mit einem davon abweichenden systolischen Blutdruck auf (p = 0,61).

Bei 364 (84,8 %) der 429 eingeschlossenen Patienten wurde ein normaler Hb-Wert zwischen 11,5 g/dl und 17 g/dl gemessen. In dieser Gruppe kam es in 32,1 % (117 von 364) der Fälle zu schweren Komplikationen. Bei den insgesamt 65 (15,2 %) Patienten mit einem abweichenden Hb-Wert unter 11,5 g/dl oder über 17 g/dl ereigneten sich mit 46,2 % (30 von 65) signifikant häufiger schwere postoperative Komplikationen (p = 0,033).

252 (58,7 %) Patienten wurden als ASA I oder ASA II klassifiziert. Bei 27,4 % (69 von 252) von ihnen traten schwere postoperative Komplikationen auf. Als ASA III oder ASA IV wurden insgesamt 177 (41,3 %) Patienten klassifiziert. Der prozentuale Anteil an schweren postoperativen Komplikationen lag in dieser Gruppe mit 44,1 % (78 von 177) signifikant höher ($p < 0,001$).

Eine Übersicht über die physiologischen Parameter folgt in den Tabellen 10 - 14.

Tabelle 10: Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo je nach Puls (Schläge/Minute)

PREPARE Parameter	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
Puls Schläge/Minute				
50 - 80	316	216 (68,4 %)	100 (31,6 %)	
< 50 oder > 80	113	66 (58,4 %)	47 (41,6 %)	0,065

Tabelle 11: Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo je nach Albumin-Wert (g/dl)

PREPARE Parameter	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
Albumin-Wert (g/dl)				
≥ 3,5	324	243 (75 %)	81 (25 %)	
< 3,5	105	39 (37,1 %)	66 (62,9 %)	< 0,001

Tabelle 12: Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo je nach systolischem Blutdruck (mmHg)

PREPARE Parameter	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
Systolischer Blutdruck (mmHg)				
110 - 130	238	159 (66,8 %)	79 (33,2 %)	
< 110 oder > 130	191	123 (64,4 %)	68 (35,6 %)	0,61

Tabelle 13: Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo je nach Hb-Wert (g/dl)

PREPARE Parameter	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
Hb-Wert (g/dl)				
11,5 - 17	364	247 (67,9 %)	117 (32,1 %)	
< 11,5 oder > 17	65	35 (53,8 %)	30 (46,2 %)	0,033

Tabelle 14: Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo je nach ASA-Wert

PREPARE Parameter	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
ASA-Wert				
I - II	252	183 (72,6 %)	69 (27,4 %)	
≥ III	177	99 (55,9 %)	78 (44,1 %)	< 0,001

4.3. Operationscharakteristika

404 der insgesamt 429 Patienten (94,2 %) unterzogen sich Pankreasresektionen aufgrund benigner oder maligner Erkrankungen im Pankreas selbst, hierzu gehörten z.B. duktale Pankreasadenokarzinome (n = 262), Adenome (n = 50), Neuroendokrine Tumore (n = 17), chronische (n = 45) und nekrotisierende Pankreatitiden (n = 9). Bei 137 von ihnen wurden schwere postoperative Komplikationen mit einem Clavien-Dindo Grad \geq III beobachtet, was 33,9 % entspricht. Bei 25 Patienten (5,8 %) waren lokal fortgeschrittene Malignome anderer Organe die Indikation für die Pankreasresektion, z.B. cholangiozelluläre Karzinome (n = 15), Duodenalkarzinome (n = 2), Magenkarzinome (n = 1), kolorektale Karzinome (n = 1) und adrenokortikale Karzinome (n = 1). Bei 10 der 25 Patienten (40 %) aus dieser Gruppe traten schwere Komplikationen auf. Patienten, bei denen der Ursprung der Pathologie außerhalb des Pankreas lag, entwickelten häufiger schwere Komplikationen als jene, bei denen die Erkrankung im Pankreas selbst lag (40 % vs. 33,9 %) (p = 0,523).

Mit 419 (97,7 %) war die überwiegende Anzahl der Eingriffe elektiv, bei 10 Patienten (2,3 %) hingegen wurden notfällige Pankreasresektionen durchgeführt. Während bei allen Notoperationen schwere Komplikationen auftraten (10 von 10), waren es bei den Elektiveingriffen 32,7 % (137 von 419). Notfällige Pankreasresektionen waren

signifikant mit dem Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen assoziiert (100 % vs. 32,7 %, $p < 0,001$).

Eine Übersicht dieser operativen Charakteristika folgt in den Tabellen 15 und 16.

Tabelle 15: Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo je nach Ursprung der Pathologie

Operatives Charakteristikum	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
Ursprung der Pathologie im Pankreas				
Ja	404	267 (66,1 %)	137 (33,9 %)	
Nein	25	15 (60,0 %)	10 (40,0 %)	0,523

Tabelle 16: Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo bei elektiven und notfalligen Operationen

Operatives Charakteristikum	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
Elektiver Eingriff				
Ja	419	282 (67,3 %)	137 (32,7 %)	
Nein	10	0 (0,0 %)	10 (100,0 %)	< 0,001

Hinsichtlich der Art der Pankreasresektion war die klassische Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple mit 169 der 429 Operationen (39,4 %) der häufigste Eingriff, gefolgt von der PPPD (n = 122, 28,4 %) sowie der Pankreaslinksresektion an dritter Stelle (n = 67, 15,6 %). Seltener waren DEPKR (n = 50, 11,7 %) und totale Pankreatektomien (n = 16, 3,7 %).

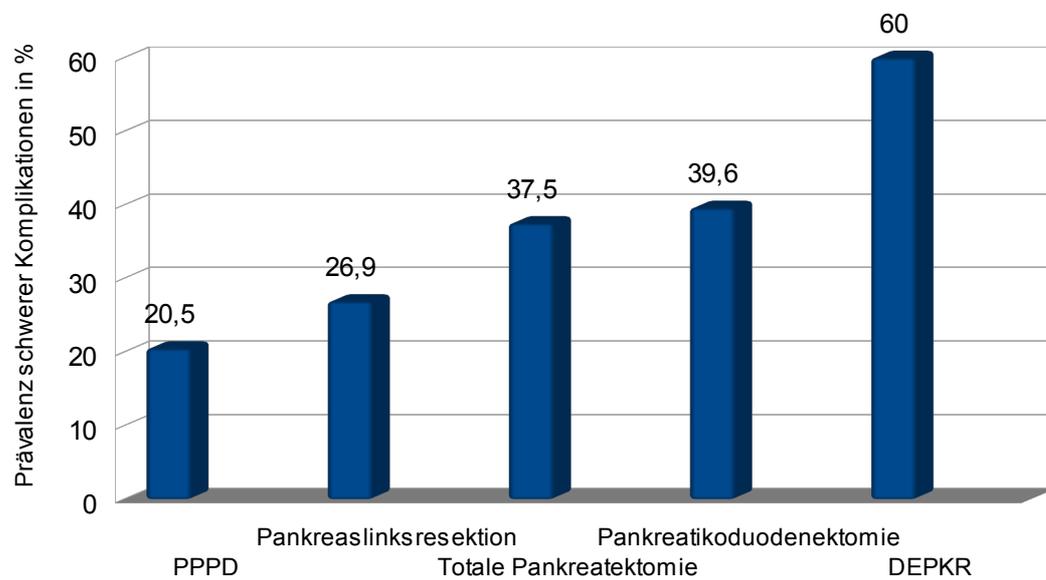
Zu schweren Komplikationen kam es prozentual am häufigsten bei der DEPKR. So traten bei 30 der 50 DEPKR schwere Komplikationen auf, was 60 % entspricht. Am zweithäufigsten zeigten sich schwere Komplikationen bei der Operation nach Kausch-Whipple. Sie wurden bei 67 von 169 dieser Eingriffe beobachtet (39,6 %). An dritter Stelle steht die totale Pankreatektomie mit 37,5 % an schweren Komplikationen (6 von 16), gefolgt von der Pankreaslinksresektion mit 26,9 % (18 von 67). Die prozentual geringste Rate an schweren Komplikationen zeigte sich bei der PPPD mit 20,5 % (25 von 122).

Siehe hierzu Tabelle 17 und Abbildung 1.

Tabelle 17: Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo je nach Art der Pankreasresektion

Operatives Charakteristikum	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
Art der Pankreasresektion				
Operation nach Kausch-Whipple	169	102 (60,4 %)	67 (39,6 %)	
PPPD	122	97 (79,5 %)	25 (20,5 %)	
Pankreaslinksresektion	67	49 (73,1 %)	18 (26,9 %)	
DEPKR	50	20 (40,0 %)	30 (60,0 %)	
Totale Pankreatektomie	16	10 (62,5 %)	6 (37,5 %)	
Sonstige Pankreasresektion	5	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	< 0,001

Abbildung 1: Prävalenz schwerer postoperativer Komplikationen in % je nach Art der Pankreasresektion



4.4. Postoperatives Outcome

Schwere postoperative Komplikationen mit einem Clavien-Dindo Grad \geq III traten bei 147 Patienten auf (34,3 %; $p = 0,300$). Die jeweils schwerste beobachtete Komplikation war bei 37 Patienten (8,6 %) eine Grad I Komplikation, bei 145 Patienten (33,8 %) war es Grad II, bei 55 Patienten (12,8 %) Grad IIIa, bei 33 Patienten (7,7 %) Grad IIIb, bei 28 Patienten (6,5 %) Grad IVa und bei 4 Patienten (0,9 %) Grad IVb. Die Mortalität (Grad V) lag bei 6,3 % ($n = 27$). In 23,3 % der Fälle ($n = 100$) sind überhaupt keine Komplikationen aufgetreten (siehe Tabelle 18).

Pankreasfisteln ereigneten sich in 22,4 % ($n = 96$) aller Fälle. Der prozentuale Anteil an schweren Komplikationen zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Grad der Pankreasfistel. Schwere Komplikationen traten auf bei 31,6 % (6 von 19) aller Patienten mit einer Grad A Fistel und 43,9 % (29 von 66) aller Patienten mit einer Grad B Fistel. Sämtliche (11 von 11) Patienten mit einer Grad C Fistel wiesen im Verlauf eine schwere Komplikation auf ($p < 0,001$).

Postoperative Blutungen zeigten sich bei insgesamt 48 aller Patienten (11,2 %). Der prozentuale Anteil schwerer Komplikationen korrelierte signifikant mit dem Grad der postoperativen Blutung. 25 % der Patienten mit Grad A Blutungen entwickelten schwere Komplikationen (1 von 4). Bei Patienten mit Grad B Blutungen waren es 89,5 % (17 von 19) und jenen mit Grad C Blutungen 96 % (24 von 25). Grad B und C Blutungen waren signifikant assoziiert mit dem Auftreten einer schweren chirurgischen Komplikation ($p < 0,001$).

Näheres zum postoperativen Outcome veranschaulichen Tabellen 18 bis 20.

Tabelle 18: Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo in absoluten Zahlen und in Prozent

Komplikation nach Clavien-Dindo	Absolute Häufigkeit	Prozent
Keine Komplikation	100	23,3 %
Grad I	37	8,6 %
Grad II	145	33,8 %
Grad IIIa	55	12,8 %
Grad IIIb	33	7,7 %
Grad IVa	28	6,5 %
Grad IVb	4	0,9 %
Grad V	27	6,3 %
Gesamt	429	100,0 %

Tabelle 19: Pankreasfisteln und Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo

Postoperatives Outcome	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
POPF				
Keine Pankreasfistel	333	232 (69,7 %)	101 (30,3 %)	
Grad A	19	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)	
Grad B	66	37 (56,1 %)	29 (43,9 %)	
Grad C	11	0 (0 %)	11 (100 %)	< 0,001

Tabelle 20: Postoperative Blutungen und Rate postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo

Postoperatives Outcome	Alle n = 429	Grade 0 – II n = 282 (65,7 %)	Grade III – V n = 147 (34,3 %)	p
POB				
Keine Blutung	381	276 (72,4 %)	105 (27,6 %)	
Grad A	4	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	
Grad B	19	2 (10,5 %)	17 (89,5 %)	< 0,001
Grad C	25	1 (4,0 %)	24 (96,0 %)	< 0,001

4.5. Auswertung des PREPARE Scores

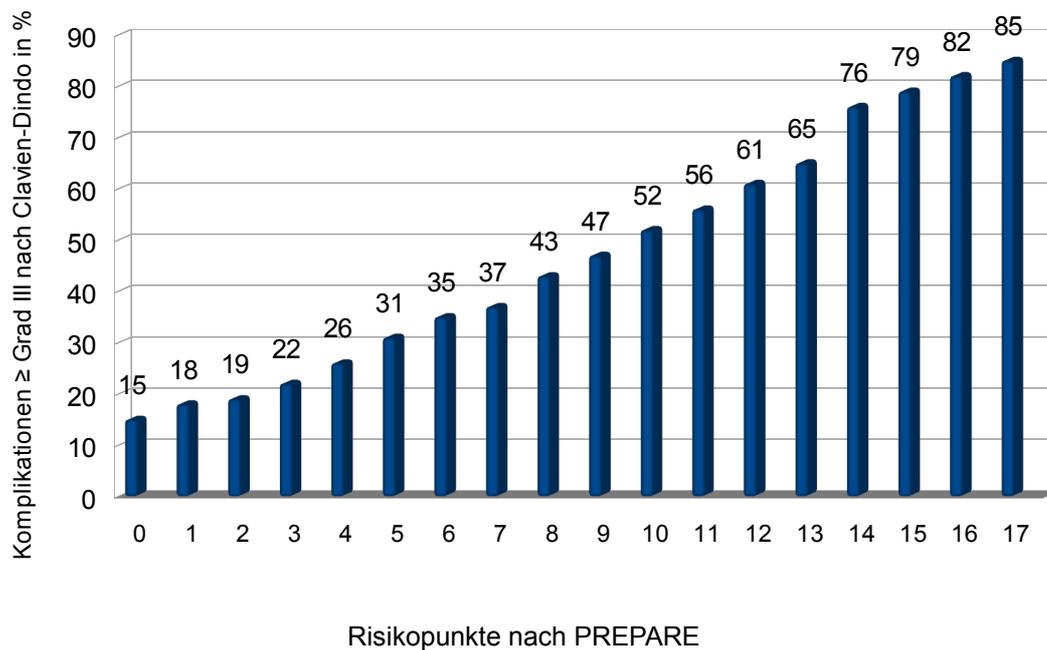
Tabelle 21 veranschaulicht wie die 429 Patienten präoperativ nach Risikopunkten eingeteilt wurden.

Tabelle 21: Einteilung der 429 Patienten nach Anzahl an Risikopunkten des PREPARE Scores

Risikopunkte nach PREPARE	Häufigkeit absolut (n = 429)	Häufigkeit in Prozent	Kumulierte Prozente
0	18	4,2	4,2
1	14	3,3	7,5
2	54	12,6	20
3	64	14,9	35
4	59	13,8	48,7
5	57	13,3	62
6	39	9,1	71,1
7	15	3,5	74,6
8	27	6,3	80,9
9	24	5,6	86,5
10	19	4,4	90,9
11	16	3,7	94,6
12	10	2,3	97
13	7	1,6	98,6
14	1	0,2	98,8
15	1	0,2	99,1
16	3	0,7	99,8
17	1	0,2	100
18	0	0	100
19	0	0	100

Die Abbildung 2 zeigt nach Anwendung des PREPARE Scores einen linear prozentualen Anstieg der schweren Komplikationen mit zunehmender Risikopunktzahl.

Abbildung 2: Vorhersagekraft schwerer postoperativer Komplikationen durch Summation der inkrementellen Werte anhand PREPARE



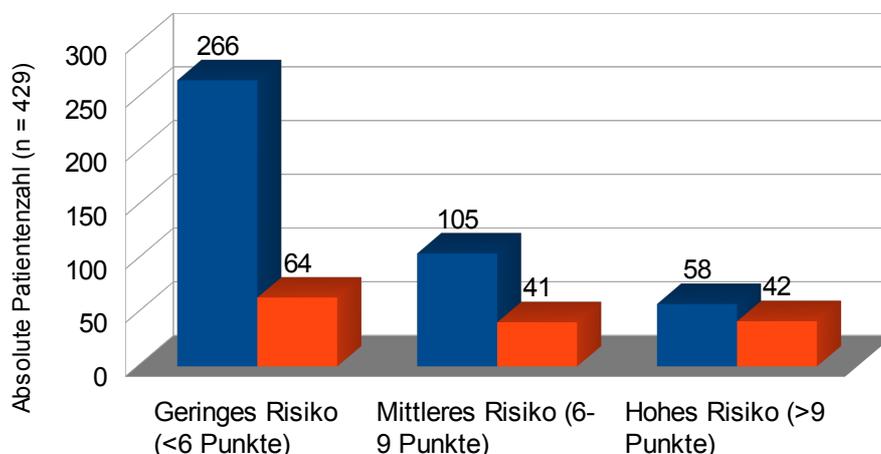
Präoperativ wurden 266 (62 %) Patienten der Gruppe low risk (< 6 Punkte), 105 (24,5 %) der Gruppe intermediate risk (6 - 9 Punkte) und 58 (13,5 %) der Gruppe high risk (> 9 Punkte) zugeordnet.

Von den 58 als high risk klassifizierten Patienten traten bei 42 schwere postoperative Komplikationen mit einem Clavien-Dindo Grad \geq III auf. Dies entspricht 72,4 %.

Von den 266 Patienten der low risk Gruppe waren es hingegen 64 (24,1 %). Folglich kam es bei 75,9 % (202 von 266) der als low risk klassifizierten Patienten zu keinen schweren Komplikationen.

In der Gruppe mit mittlerem Risiko kam es bei 41 von 105 Patienten zu schweren postoperativen Komplikationen, was 39 % entspricht. Siehe hierzu Abbildung 3.

Abbildung 3: Unterteilung der Patienten in drei Risikogruppen anhand des PREPARE Scores und beobachtete postoperative schwere Komplikationen



- Präoperative Unterteilung der Patienten in drei Risikogruppen anhand PREPARE
- Anzahl der Patienten mit schweren Komplikationen innerhalb der jeweiligen Risikogruppen

Anhand des PREPARE Scores konnten 75,5 % der Patienten mit einer prädiktiven Genauigkeit von 75 % als low risk oder high risk Patienten klassifiziert werden ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 22).

Die Tabellen 23 und 24 veranschaulichen anhand von Vierfeldertafeln die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW in der Validierungs- und Entwicklungsgruppe (geringes Risiko vs. hohes Risiko). Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 aufgelistet und werden einander gegenübergestellt. Es wird deutlich, dass die Sensitivität in der vorliegenden Arbeit mit 39 % höher war als in der retrospektiven Studienkohorte von Uzunoglu et al., die dort bei 31 % lag. Somit wurden schwere postoperative Komplikationen in der Validierungsgruppe um 8 % häufiger erkannt.

Der PREPARE Score wies in der Validierungsgruppe mit 92 % eine hohe Spezifität auf, die aber etwas geringer ausfiel als in der Entwicklungsgruppe (97 %). Daraus ergibt sich, dass das Ausbleiben schwerer Komplikationen in dieser Arbeit bei 5 % weniger Patienten richtig vorausgesagt wurde.

Die Genauigkeit war in der Validierungsgruppe mit 75 % um drei Prozent geringer als in der Entwicklungsgruppe (78 %). Folglich wurden dort insgesamt 3 % weniger erkrankte und gesunde Patienten richtig identifiziert.

Der PPW lag in der Validierungsgruppe bei 72 % im Vergleich zu 83 % in der Entwicklungsgruppe. Somit war der Anteil der korrekt vorausgesagten schweren Komplikationen an der Gesamtheit aller schweren Komplikationen in der Entwicklungsgruppe um 11 % höher.

Der NPW belief sich in der Validierungsgruppe auf 75 %. In der Entwicklungsgruppe lag dieser bei 77 %, sodass hier der korrekt prognostizierte Anteil an Patienten ohne schwere Komplikationen an der Gesamtheit der Patienten ohne schwere Komplikationen um 2 % höher war.

Tabelle 22: Häufigkeit postoperativer Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation bei 429 Patienten nach Pankreasresektionen und prädiktive Genauigkeit des PREPARE Scores

	Alle n = 429	Grad 0-II n = 282	Grad III-V n = 147	Genauigkeit*	p
Geringes Risiko	266 (62,0 %)	202 (75,9 %)	64 (24,1 %)	75 %	< 0,001
Mittleres Risiko	105 (24,5 %)	64 (61,0 %)	41 (39,0 %)		
Hohes Risiko	58 (13,5 %)	16 (27,6 %)	42 (72,4 %)		

*Geringes Risiko vs. hohes Risiko

Tabelle 23: Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW in der prospektiven Validierungsgruppe (geringes Risiko vs. hohes Risiko)

	Schwere Komplikation +	Keine schwere Komplikation -	
Hohes Risiko (n = 58) +	42	16	PPW $= \frac{42}{42+16} \cdot 100$ $= 72 \%$
Geringes Risiko (n = 266) -	64	202	NPW $= \frac{202}{202+64} \cdot 100$ $= 75 \%$
	Sensitivität $= \frac{42}{42+64} \cdot 100$ $= 39 \%$	Spezifität $= \frac{202}{202+16} \cdot 100$ $= 92 \%$	

Tabelle 24: Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW in der retrospektiven Entwicklungsgruppe (geringes Risiko vs. hohes Risiko)

	Schwere Komplikation +	Keine schwere Komplikation -	
Hohes Risiko (n = 66) +	55	11	PPW $= \frac{55}{55+11} \cdot 100$ $= 83 \%$
Geringses Risiko (n = 519) -	117	402	NPW $= \frac{402}{402+117} \cdot 100$ $= 77 \%$
	Sensitivität $= \frac{55}{55+117} \cdot 100$ $= 31 \%$	Spezifität $= \frac{402}{402+11} \cdot 100$ $= 97 \%$	

Tabelle 25: Vergleich von Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, PPW und NPW zwischen der prospektiven Validierungsgruppe (n = 429) und retrospektiven Entwicklungsgruppe (n = 703)

	Prospektive Validierungsgruppe (n = 429)	Retrospektive Entwicklungsgruppe (n = 703)¹
Sensitivität²	39 %	31 %
Spezifität²	92 %	97 %
Genauigkeit²	75 %	78 %
PPW²	72 %	83 %
NPW²	75 %	77 %

¹ Aus Uzunoglu et al. 2014

² Geringses Risiko vs. hohes Risiko

5. Diskussion

In dieser Untersuchung gelang es, den PREPARE Risikoscore in einem prospektiven multizentrischen Rahmen zu validieren. Er erlaubt die präoperative Identifizierung von Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko für eine schwere chirurgische Komplikation nach einer Pankreasresektion.

Der Score zeichnet sich durch gute Ergebnisse bezüglich der Unterteilung in die drei Risikogruppen und akkurate Risikovorhersagen mit hohem positivem (72 %) und negativem prädiktivem Wert (75 %) aus. 75,5 % der Patienten konnten mit einer Genauigkeit von 75 % als low risk oder high risk Patienten klassifiziert werden.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit der retrospektiven Entwicklungsgruppe fällt auf, dass der PREPARE Score in der Validierungskohorte mit 39 % eine um 8 % höhere Sensitivität aufwies (39 % vs. 31 %). Dies ging einher mit einer um 5 % geringeren Spezifität (92 %) im Vergleich zu der retrospektiven Entwicklungsgruppe (97 %). Dennoch war die Spezifität mit 92 % auch in der Validierungsgruppe im hohen Bereich. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass das Ausbleiben schwerer Komplikationen in der Validierungsgruppe bei 5 % weniger Patienten richtig vorausgesagt wurde, ihr Auftreten hingegen um 8 % häufiger richtig prognostiziert werden konnte. In Anbetracht der weitreichenden Konsequenzen schwerer postoperativer Komplikationen für die Patienten ist die Verbesserung der Sensitivität auf Kosten der Spezifität in diesem Rahmen durchaus annehmbar. Trotzdem ist die Sensitivität mit 39 % auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv als mäßig einzustufen, was vor allem der Rate an falsch negativen Ergebnissen verschuldet ist. So kam es bei 64 (24,1 %) der 266 Patienten aus der low risk Gruppe zu schweren Komplikationen.

Dennoch zeigte der PREPARE Score mit 75 % bzw. 72 % gute Ergebnisse für NPW und PPW. Aufgrund ihrer praktischen Relevanz sind diese Vorhersagewerte für die Anwendung im klinischen Alltag besser geeignet als Spezifität und Sensitivität. Beim Vorliegen eines positiven oder negativen Testergebnisses informieren sie darüber, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass das jeweilige Testergebnis korrekt ist. Genau diese Fragestellung ist in der Pankreaschirurgie von zentraler Bedeutung für die behandelnden Ärzte und die betroffenen Patienten. NPW und PPW veranschaulichen, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass nach Zuordnung zur high risk Gruppe eine schwere Komplikation auftritt bzw. nach Zurechnung zur low risk Gruppe eine schwere Komplikation ausbleibt. Mit 75 % und 72 % konnte der PREPARE Score gute Werte für NPW und PPW erzielen. Wie in 4.5. aufgeführt waren diese allerdings im Vergleich zu der retrospektiven Untersuchung um 2 % bzw. 11 % geringer. Die Wahrscheinlichkeit, eine schwere Komplikation zu erleiden, betrug nach Zuordnung zur high risk Gruppe in der Entwicklungspopulation 83 %. In der Validierungspopulation war die Wahrscheinlichkeit um 11 % geringer (PPW 83 % vs. 72 %).

Demgegenüber war nach Zuordnung zur low risk Gruppe, die Wahrscheinlichkeit keine schwere Komplikation zu erleiden, in der retrospektiven Entwicklungskohorte um 2 % größer (NPW 77 % vs. 75 %).

Die Genauigkeit lag in der Validierungsgruppe bei 75 %. Insgesamt wurden somit annähernd genau so viele erkrankte und gesunde Patienten richtig identifiziert wie in der Entwicklungsgruppe. Hier betrug die Genauigkeit 78 %.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der PREPARE Score in dem hier untersuchten prospektiven Patientenkollektiv bei der Sensitivität etwas überlegen war, bei Spezifität, Genauigkeit, PPW und NPW aber leicht unterlegen war. Trotzdem waren diese Parameter auch in der Validierungsgruppe überzeugend und konnten die Qualität der prognostischen Aussage des PREPARE Scores bestätigen.

Es sollte beachtet werden, dass die genannten Ergebnisse auf dem Vergleich zwischen der Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe beruhen. Die errechneten Kennwerte für die Qualität von diagnostischen Tests (Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, PPW und NPW) zeigten hier die erwähnten guten Ergebnisse. Anders war es beim Vergleich der mittleren Risikogruppe jeweils mit der Hochrisiko- und der Niedrigrisikogruppe.

Beim Vergleich zwischen der mittleren Risikogruppe und der Niedrigrisikogruppe ergab sich eine geringere Genauigkeit (65 %) und Spezifität (76 %) bei einer gleich großen Sensitivität (39 %). Mit einem PPW von 39 % und NPW von 76 % zeigte sich für den klinischen Gebrauch keine ausreichende Aussagekraft. Ähnlich verhielt es sich beim Vergleich zwischen der mittleren Risikogruppe und der Hochrisikogruppe. Genauigkeit (65 %) und Spezifität (80 %) waren hier ebenfalls deutlich geringer. Die Sensitivität lag mit 50 % etwas höher, aber hier zeigte der negative Vorhersagewert keine ausreichend überzeugende klinische Relevanz (NPW 60 %, PPW 72 %). Die Patienten in der Gruppe mit mittlerem Risiko konnten folglich mit dem PREPARE Score nicht adäquat erfasst werden. Die Patienten mit mittlerem Risiko machten in diesem Patientenkollektiv 24,5 % aller Patienten aus (105 von insgesamt 429).

In der vorliegenden Arbeit betrug die Morbiditätsrate mit einem Clavien-Dindo Grad \geq III 34,3 % ($p = 0,300$). Diese Zahl ist sowohl mit der Morbiditätsrate der Entwicklungskohorte (31,3 %) als auch mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar (Bassi et al. 2005, Tamijmarane et al. 2008, Greenblatt et al. 2011).

Besonders in der Pankreaschirurgie ist es von äußerster Wichtigkeit, Strategien zu entwickeln, die es durch präoperative Identifikation von Hochrisikopatienten erlauben, nicht nur die Mortalität, sondern vor allem auch die Morbidität zu senken. Die einst hohen Mortalitätsraten von bis zu 25 % konnten durch verbesserte diagnostische Mittel, neue Operationstechniken, multimodale Behandlungskonzepte sowie verbessertem perioperativem Management beachtlich reduziert werden.

Ein wichtiger Faktor war hierbei die Entstehung spezialisierter Zentren, in denen ein hohes Maß an chirurgischer Expertise und perfektionierter interdisziplinärer

Zusammenarbeit zu einer erheblichen Reduktion der postoperativen Mortalität geführt hat (Ho et al. 2005, Yoshioka et al. 2014). Während die postoperative Mortalität dadurch auf unter 5 % gesenkt werden konnte, persistieren dennoch hohe Morbiditätsraten von 30 % bis zu 50 % (Bassi et al. 2005).

Dies sollte insbesondere auch vor dem Hintergrund des demographischen Wandels mit einer steigenden Zahl älterer multimorbider Patienten betrachtet werden. So ist das Alter per se ein Risikofaktor für das Auftreten von Pankreaskarzinomen. Das mittlere Erkrankungsalter für ein Pankreaskarzinom liegt in Deutschland laut dem Robert-Koch-Institut bei 71 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen (Robert-Koch-Institut 2013).

Da die operative Resektion weiter die einzige kurative Therapieoption darstellt und durch verbesserte Diagnostik mehr Karzinome in einem resektablen Stadium diagnostiziert werden, hat eine adäquate Risikoabschätzung und Patientenstratifizierung einen immer größeren Stellenwert (De la Fuente et al. 2011, Belyaev et al. 2013).

Darüber hinaus hilft die präoperative Identifikation potentieller Hochrisikopatienten dem Operateur bei der Entscheidungsfindung und erlaubt es ihm, die Patienten über ihr individuelles Operationsrisiko aufzuklären und das weitere Therapiekonzept besser abzustimmen (Kleeff et al. 2007, Seiler et al. 2005, Balcom et al. 2001).

Auch ermöglicht der PREPARE Score, dass nicht spezialisierte Krankenhäuser potentielle Risikopatienten präoperativ identifizieren können und dann die Überweisung an Spezialzentren erwägen.

Durch prophylaktische Maßnahmen wie intensiveres postoperatives Überwachen und Monitoring kann das Outcome potentiell gefährdeter Patienten verbessert werden. Beim Auftreten klinischer oder laborchemischer Zeichen für postoperative Komplikationen können dann umso schneller weitergehende Diagnostik durchgeführt und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Dies ist insbesondere für Patienten mit „mittlerem Risiko“ wichtig, bei denen der intraoperative Verlauf von entscheidender Bedeutung ist.

Weiterhin sollte bedacht werden, dass hohe postoperative Morbiditätsraten zu längeren Krankenhausverweildauern und höheren Kosten führen (Breitenstein et al. 2010). Dies ist wichtig, da ökonomische Erwägungen einen immer größeren Stellenwert in der Medizin haben.

Mehrere in anderen Fachdisziplinen bereits etablierte Scoringsysteme zeigten sich für die Pankreaschirurgie ungeeignet (Wang et al. 2013). Der in der Allgemein- und Gefäßchirurgie verwendete POSSUM Score zeigte Knight et al. zufolge keine prädiktive Aussagekraft bei der Vorhersage von postoperativen Komplikationen in der Pankreaschirurgie. Sie wiesen nach, dass der POSSUM Score das Auftreten postoperativer Komplikationen in den Niedrigrisikogruppen unterschätzte und bei

Hochrisikopatienten überschätzte. Die Mortalität überschätzte der POSSUM Score in dieser Studie um den Faktor vier (Knight et al. 2010). Ähnliches gilt für den modifizierten Score P-POSSUM (Portsmouth modification), der in einer Untersuchung von Tamijmarane et al. die Morbiditätsraten nach Pankreaseingriffen in allen Risikogruppen systematisch unterschätzte. Dies war insbesondere in den niedrigeren Risikogruppen der Fall, wo deutlich mehr Komplikationen auftraten als mittels P-POSSUM prognostiziert (Tamijmarane et al. 2008).

Andere Risikoscores wurden häufig durch die zufällige Unterteilung in eine Entwicklungs- und Validierungsgruppe in der gleichen Patientenkohorte entwickelt und validiert (Braga et al. 2011, Breitenstein et al. 2010, Hill et al. 2010). Der PREPARE Score hingegen wurde zunächst retrospektiv entwickelt und anschließend in einem prospektiven multizentrischen Rahmen validiert. Hierbei konnte durch die Teilnahme von vier verschiedenen Pankreaszentren aus zwei Ländern (Deutschland und Italien) eine zusätzliche Repräsentativität erreicht werden.

Ein wesentlicher Vorteil des PREPARE Scores gegenüber anderen Prognosescores ist, dass er ausschließlich aus Parametern besteht, die präoperativ bestimmbar sind, was eine Risikoeinschätzung bereits präoperativ ermöglicht.

Im Gegensatz hierzu basiert ein im Jahre 2011 von Braga et al. veröffentlichter Risikoscore neben dem ASA Score auf drei erst intraoperativ erhebbaren Parametern (Braga et al. 2011):

- Intraoperativer Blutverlust über oder unter 700 ml,
- Pankreasgewebebeschaffenheit weich oder hart und
- Durchmesser des Ductus pancreaticus unter oder über 3 mm.

Auch wenn der Score von Braga et al. das Auftreten schwerer Komplikationen akkurat prognostizieren kann, so erlaubt er keine präoperative Risikoeinschätzung (Braga et al. 2011). Laut Aussage der Autoren kann der Score erst intraoperativ zum Zeitpunkt der Pankreasresektion erhoben werden. Eine präoperative Evaluierung ist aber von entscheidender Bedeutung für einen Risikoscore. Denn er sollte die Möglichkeit bieten, die präoperative Ausgangssituation von Hochrisikopatienten zu verbessern: beispielsweise mittels nutritiver Maßnahmen, Optimierung kardiovaskulärer Erkrankungen oder sogar präoperativen Bewegungsübungen.

So konnte der Nutzen solcher präoperativer multidisziplinärer Behandlungskonzepte von der MDACC Studiengruppe (University of Texas MD Anderson Cancer Center) gezeigt werden. Unmittelbar präoperativ identifizierten sie eine Untergruppe von Patienten mit „borderline“ resektablem Pankreaskarzinom und schweren

Komorbiditäten. Sie wiesen nach, dass dank multidisziplinären präoperativen Behandlungen inklusive internistischer Therapie, Physiotherapie und nutritiver Behandlung die Operabilität dieser Patienten verbessert werden konnte (Katz et al. 2008).

Ein besonderes Augenmerk sollte auf Unterernährung gerichtet werden. Seit Langem ist Unterernährung als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen bekannt und mit schlechtem Outcome, längeren Krankenhausverweildauern und höheren Kosten assoziiert (Schiesser et al. 2008, La Torre et al. 2013). Verschiedenen Studien zufolge liegt die Prävalenz von Unterernährung bei Karzinompatienten zwischen 15 % und 80 % (Von Haehling u. Anker 2010, Santarpia et al. 2011). Somit ist gerade in der Pankreaschirurgie mit einer hohen Rate an Karzinompatienten eine entsprechende präoperative Risikoabschätzung wichtig. Hervorzuheben ist hierbei, dass Unterernährung mittels adäquater nutritiver Therapie potentiell reversibel ist (Schiesser et al. 2008). Mehrere Studien haben nachgewiesen, dass die Rate an postoperativen Komplikationen bei unterernährten Patienten durch präoperative nutritive Therapie signifikant gesenkt werden konnte. In einer Studie von Bozzetti et al. konnte durch perioperative nutritive Therapie die Rate an postoperativen Komplikationen bei Patienten mit gastrointestinalen Malignomen um etwa ein Drittel gesenkt werden (Bozzetti et al. 2000). Andere Studien bestätigten den positiven Effekt nutritiver Therapie auf die Senkung der Rate an postoperativen Komplikationen (Braga et al. 2002, Braga et al. 1999, Klek et al. 2014).

Aus diesem Grund nimmt der Albumin-Wert einen wichtigen Stellenwert im PREPARE Score ein und macht alleine fünf der insgesamt 19 möglichen Risikopunkte des Scores aus. Zwar zeigt der Albumin-Wert den Ernährungszustand nicht so exakt an wie beispielsweise der Nutritional Risk Index, dennoch ist er mit dem Ernährungszustand des Patienten und dem postoperativem Outcome assoziiert. Daher ist Albumin ein häufig verwendeter, einfach zu bestimmender Surrogat-Parameter in zahlreichen Risikovorhersage-Scores (La Torre et al. 2013, Thieme et al. 2013). Die prognostische Relevanz des Albumin-Wertes wird auch in dieser Arbeit unterstrichen, in der schwere Komplikationen signifikant häufiger bei Patienten mit einer Hypalbuminämie auftraten als bei Patienten mit einem normalen Albumin-Wert $\geq 3,5$ g/dl ($p < 0,001$), vergleiche hierzu Abschnitt 4.2.

Neben dem Albumin-Wert beinhaltet der PREPARE Score vier weitere physiologische Parameter, die das patientenspezifische Nebenerkrankungsprofil widerspiegeln: Puls (Schläge/Minute), systolischer Blutdruck (mmHg), Hämoglobin-Wert (g/dl) und ASA-Wert. Neben dem Ernährungszustand repräsentiert der Score somit auch die kardiovaskuläre Funktion, die Blutversorgung sowie das generelle Nebenerkrankungsprofil. Bekanntermaßen sind kardiovaskuläre oder pulmonale Vorerkrankungen Faktoren, die die postoperativen Komplikationsraten erhöhen (DeOliveira et al. 2006).

Die drei übrigen Parameter des PREPARE Scores sind chirurgische Variablen, die weitere Informationen über die geplante Pankreasresektion beinhalten. Diese sind: Art

der Pankreasresektion, elektive oder notfällige Operation, Pankreas als Ursache der Erkrankung oder nicht. Diese operationsspezifischen Parameter sind im Gegensatz zu anderen Risikoscores bereits präoperativ bestimmbar.

Eine Ausnahme bildet hierbei ein durch Greenblatt et al. 2011 veröffentlichter Risikoscore, der ebenfalls ausschließlich präoperativ bestimmbare Parameter beinhaltet (Greenblatt et al. 2011). Sie untersuchten 4945 Patientendaten aus der Datenbank NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) und entwickelten einen aus 21 Variablen bestehenden Risikoscore. Hierzu gehören u.a. Alter, Body Mass Index (BMI), Vorliegen von Gewichtsverlust, Diabetes mellitus oder koronarer Herzkrankheit. Der Score wurde in einer Patientengruppe von 1254 Patienten validiert, wobei auch in dieser Studie eine zufällige Unterteilung in eine Entwicklungs- und Validierungsgruppe in der gleichen Patientenkohorte erfolgt ist. Der Beobachtungszeitraum ist im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit auf die ersten 30 postoperativen Tage beschränkt.

Der Vorteil der Studie von Greenblatt et al. liegt in der großen Studienkohorte mit Zahlen aus 237 verschiedenen US-Krankenhäusern. Allerdings muss bedacht werden, dass neben hochspezialisierten Fachzentren auch diverse kleinere Krankenhäuser berücksichtigt wurden. Diese haben erwiesenermaßen ein schlechteres postoperatives Outcome, was die Ergebnisse der Studie beeinflusst. Im Unterschied hierzu beinhaltet der PREPARE Score lediglich Daten aus großen Pankreaszentren.

Darüber hinaus wurden in der Studie von Greenblatt et al. viele Hochrisikopatienten ausgeschlossen, so z.B. Patienten, die notfällig operiert wurden oder ASA 5 Patienten. Hierbei muss beachtet werden, dass Patienten, die direkt an spezialisierte Zentren verwiesen werden, häufiger Notfalloperationen benötigen oder zahlreiche fortgeschrittene Nebenerkrankungen haben, was mit vermehrten Komplikationen assoziiert ist. Dies bestätigte sich auch in unserem Patientenkollektiv, wo bei sämtlichen der notfälligen Pankreasresektionen schwere Komplikationen auftraten (10 von 10). Folglich büßt der Score von Greenblatt et al. durch den Ausschluss notfällig operierter oder ASA 5 Patienten Exaktheit und Bedeutsamkeit ein.

Der Endpunkt der Greenblatt et al. Studie war das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen, die in die ACS NSQIP Datenbank eingetragen wurden, z.B. Sepsis, Infektionen, kardiale oder neurologische Komplikationen. Die Informationen der Datenbank erlauben keine Klassifizierung der postoperativen Komplikationen mit den bekannten Mortalitäts- und Morbiditäts-Scores, was eine zukünftige Standardisierung, Klassifizierung und Vergleichbarkeit erschwert.

Um aber genau diese Vergleichbarkeit und Standardisierung zu gewährleisten, wurde in der vorliegenden Arbeit der Clavien-Dindo Score zur Klassifizierung postoperativer Komplikationen verwendet. Es ist ein bewährtes, international anerkanntes Klassifikationssystem, dessen Anwendbarkeit und Nützlichkeit in verschiedenen Studien nachgewiesen wurde und welches für Pankreasresektionen validiert wurde (Casadei et al. 2011). Wie in 3.4.1. beschrieben, wird hierbei der Schweregrad einer

postoperativen Komplikation anhand der Art der notwendigen Therapie definiert (DeOliveira et al. 2006, Dindo et al. 2004, Clavien et al. 2009). Zum einen wird so der Patientenperspektive mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Zum anderen wird eine subjektive Interpretation von Komplikationen erschwert. Es kann argumentiert werden, dass die für die Pankreaschirurgie spezifischen Komplikationen wie z.B. Ausbildung von Pankreasfisteln oder DGE nicht gesondert berücksichtigt werden. So waren in dieser Arbeit Grad C Pankreasfisteln signifikant mit dem Auftreten schwerer Komplikationen assoziiert ($p < 0,001$). Dennoch können Pankreasfisteln und DGE häufig konservativ therapiert werden (Gebauer et al. 2012, Haddad et al. 2009, Munoz-Bongrand et al. 2004, Wente et al. 2007a). Sie sind zwar nicht als gesonderte Komplikation in dem Score vertreten, werden aber berücksichtigt, sobald sie klinisch relevant werden und einer Therapie bedürfen. Komplikationen, die einer chirurgischen Intervention (Grad III) oder einen Intensivstationaufenthalt aufgrund von Organversagen (Grad IV) erfordern, sind von großer Bedeutung. Diese Komplikationen beeinflussen das Outcome des Patienten deutlich und führen zu längeren Krankenhausverweildauern und hohen Kosten. Dies wird durch die Clavien-Dindo Klassifikation adäquat widerspiegelt.

Der Endpunkt dieser Arbeit war das Auftreten einer schweren Komplikation mit einem Clavien-Dindo Grad \geq III. Die Mortalität wird hierbei als Clavien-Dindo Grad V in dem Score berücksichtigt. Ein separates Vorhersagemodell für die Mortalität wurde nicht erstellt, da die Mortalitätsraten in der Pankreaschirurgie insbesondere in spezialisierten Zentren niedrig sind (Ho et al. 2005, Gudjonsson 2016, Cameron et al. 2006, Birkmeyer et al. 2002). Sie betrug auch in dieser Arbeit lediglich 6,3 % ($n = 27$). Die Morbidität ist daher zur Qualitätsbewertung in der Pankreaschirurgie besser geeignet als die Mortalität. Erwähnenswert ist diesbezüglich ein im Jahr 2010 von Hill et al. entwickelter präoperativer Risikoscore zur Vorhersage der postoperativen Mortalität in der Pankreaschirurgie. Diese Studie basierte auf der Untersuchung von 7143 Patientendaten aus der US-amerikanischen Datenbank NIS (Nationwide Inpatient Sample). Der vorgeschlagene Risikoscore besteht aus fünf Variablen (Alter, Geschlecht, Charlson Komorbiditäts-Index, Art der Pankreasresektion, Größe des Krankenhauses), anhand derer eine Zuordnung in eine von drei Risikogruppen erfolgt. Je nach Risikopunktzahl werden die Patienten der Risikogruppe mit niedriger (2 %), mittlerer (6,2 %) oder hoher durchschnittlicher postoperativer Mortalität (13,9 %) nach einer Pankreasresektion zugeordnet. Auch an dieser Studie nahmen außer großer Pankreaszentren zahlreiche weniger spezialisierte Krankenhäuser teil. Diese weisen bekanntlich höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten auf, was die relativ hohe Mortalitätsrate von bis zu 13,9 % in dieser Studie erklärt. Zudem erfolgte die Entwicklung und Validierung des Scores von Hill et al. durch zufällige Unterteilung in eine Entwicklungs- und eine Validierungsgruppe innerhalb der gleichen Patientenkohorte. Weiterhin beschränkten sich die Autoren auf Patienten, bei denen die Pankreasresektion aufgrund einer Pankreasneoplasie durchgeführt wurde. Beim PREPARE Score hingegen wurden sämtliche Pankreasresektionen unabhängig von der Indikation berücksichtigt, um dadurch eine Anwendbarkeit für die gesamte

Pankreaschirurgie zu gewährleisten.

Als Nachteil der vorliegenden Arbeit ist die limitierte statistische Reliabilität zu erwähnen. Diese bedarf einer zukünftigen Verifizierung und ggf. Modifizierung der Auswahl und Wichtung der eingeschlossenen Variablen.

Der PREPARE Score ist ein einfaches und akkurates Mittel zur präoperativen Risikoeinschätzung und Vorhersage schwerer Komplikationen und bietet so die Möglichkeit, die hohen Morbiditätsraten in der Pankreaschirurgie zu senken und die Operabilität zu verbessern. Das Aufzeigen der Vorteile der präoperativen Risikoevaluation anhand des PREPARE Scores kann dabei helfen, die Akzeptanz des Scores zu verbessern. So konnte der PREPARE Score in einer 2016 von Rodriguez Lopez et al. am Rio-Hortega Universitätskrankenhaus (Spanien) veröffentlichten Studie erfolgreich angewendet werden und war ein signifikanter Prädiktor für schwere postoperative Komplikationen (Rodriguez Lopez et al. 2016). Genau diese Akzeptanz ist die Basis zur Weiterentwicklung des vorgeschlagenen Scores. Eine weitere Teilnahme insbesondere großer Pankreaszentren erlaubt eine zusätzliche Validierung und kann dabei helfen, Faktoren zu identifizieren, die bisher noch nicht in der präoperativen Routine bewertet wurden.

6. Zusammenfassung

Pankreasresektionen gehören zu den kompliziertesten Operationen in der Viszeralchirurgie und sind noch immer mit hohen Morbiditätsraten assoziiert (Ho et al. 2005, Bassi et al. 2005). Die in anderen Fachdisziplinen bewährten Risikoscores, wie z.B. ASA, POSSUM oder P-POSSUM sind für die Pankreaschirurgie ungeeignet (Tamijmarane et al. 2008, Brooks et al. 2005, Knight et al. 2010). Aus diesem Grund wurde im Rahmen einer retrospektiven Dissertationsarbeit des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sowie einer Studie von Uzunoglu et al. der PREPARE Score zur Vorhersage schwerer Komplikationen entwickelt (Ruschke 2015, Uzunoglu et al. 2014). Dieser speziell für die Pankreaschirurgie erstellte Risikoscore konnte nun in dieser prospektiven Arbeit in einem multizentrischen Rahmen validiert werden.

Der PREPARE Score erlaubt es, präoperativ 75,5 % der Patienten mit einer Genauigkeit von 75 % als low risk oder high risk Patienten zu klassifizieren und bietet so die Möglichkeit, die hohen Morbiditätsraten in der Pankreaschirurgie zu senken und die Operabilität zu verbessern.

Zur Klassifizierung postoperativer Komplikationen wurde der international anerkannte Clavien-Dindo Score verwendet, dessen Anwendbarkeit für die Pankreaschirurgie nachgewiesen wurde. Durch diese Klassifizierung wird eine Standardisierung und Vergleichbarkeit ermöglicht.

Der PREPARE Score ist einfach anzuwenden und leicht in den klinischen Alltag integrierbar. Alle Parameter des PREPARE Scores sind präoperativ bestimmbar und gehören zur Routinediagnostik vor entsprechenden Operationen. Er beinhaltet fünf physiologische Parameter (Albumin (g/dl), Puls (Schläge/Minute), systolischer Blutdruck (mmHg), Hämoglobin-Wert (g/dl) und ASA-Wert) und drei präoperativ determinierbare chirurgische Variablen (Art der Pankreasresektion, elektive oder notfällige Operation, Pankreas als Ursache der Erkrankung oder nicht).

Als Nachteil dieser Arbeit ist die limitierte statistische Reliabilität zu nennen, die einer zukünftigen Verifizierung bedarf.

Der PREPARE Score stellt ein einfaches und akkurates Mittel zur Vorhersage schwerer Komplikationen nach Pankreasresektionen dar. Er erlaubt es, potentielle Hochrisikopatienten zu identifizieren und kann so zur Senkung der hohen Morbiditätsraten in der Pankreaschirurgie beitragen. Er ermöglicht eine präoperative Verbesserung der Operabilität, z.B. mittels nutritiver Maßnahmen oder Optimierung kardiovaskulärer Erkrankungen. Darüber hinaus kann das Outcome potentiell gefährdeter Patienten durch prophylaktische Maßnahmen wie engmaschiges postoperatives Monitoring verbessert werden.

7. Summary

Pancreatic resections are among the most complicated operations in the field of abdominal surgery and are still associated with high postoperative morbidity rates (Ho et al. 2005, Bassi et al. 2005). Other risk prediction scores which are well-established in different medical fields are inaccurate for pancreatic resections (Tamijmarane et al. 2008, Brooks et al. 2005, Knight et al. 2010). That is why the PREPARE score for the prediction of major complications was developed at University Hospital Hamburg-Eppendorf in a retrospective analysis (Ruschke 2015, Uzunoglu et al. 2014). In this work it was possible to prospectively validate the retrospectively developed score for pancreatic resections in a multicenter setting.

The PREPARE score allows preoperative classification of 75,5 % of patients as either low-risk or high-risk patients with an accuracy of 75 % and allows reducing the high morbidity rates and improve operability.

Postoperative complications were classified according to the Clavien-Dindo classification, which had been validated for pancreatic resections. This classification enables standardization and comparability.

The PREPARE score is easy-to-use and can easily be integrated into everyday clinical practice. All variables of the PREPARE score are preoperatively assessable and part of routine diagnostics before such operations. It includes physiological variables (albumin (g/dl), systolic blood pressure (mmHg), hemoglobin (g/dl) and ASA score) as well as three surgical variables which can be assessed preoperatively (type of surgical procedure, elective surgery or not and disease of pancreatic origin or not).

A shortcoming of this study is the limited statistical reliability, which mandates further verification.

The PREPARE score is an easy and accurate tool to predict major complications after pancreatic resections. It allows preoperative identification of high-risk patients, which may help reducing the high morbidity rates after pancreatic resections. The score allows improvement of patient's operability for example by giving them nutritional support or optimizing treatment of cardiovascular disease. Furthermore outcome of patients at higher risk can be improved by prophylactic means such as more intensive monitoring.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CT	Computertomographie
DEPKR	Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion
DGE	Delayed Gastric Emptying Verzögerte Magenentleerung
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis coli
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
Hb	Hämoglobin
IPMN	Intrapapillär-muzinöse Neoplasie
ISGPF	International Study Group on Pancreatic Fistula Definition
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokrine Pankreastumore
NPW	Negativer Prädiktiver Wert
NIS	Nationwide Inpatient Sample
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
OPSI	Overwhelming postsplenectomy infection

POB	Postoperative Blutung
POPF	Postoperative Pankreasfistel
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity
PPPD	Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy Pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie
PPW	Positiver Prädiktiver Wert
PREPARE Score	Preoperative Pancreatic Resection Score
SCN	Serös-zystische Neoplasie
SPN	Solid-pseudopapilläre Neoplasie
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer
VIP	Vasoaktive intestinales Polypeptid
vs.	Versus
WHO	World Health Organization

9. Literaturverzeichnis

Are C, Dhir M, Ravipati L (2011) History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB (Oxford)*. 2011 Jun;13(6):377-84.

Balcom JH 4th, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C (2001) Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg*. 2001 Apr;136(4):391-8.

Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group (2013) Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11.

Baratloo A, Hosseini M, Negida A, El Ashal G (2015) Part 1: Simple Definition and Calculation of Accuracy, Sensitivity and Specificity. *Emerg (Tehran)*. 2015 Spring; 3(2): 48–49.

Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Büchler MW (2005) Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8-13.

Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF et al. (2013) *Erkrankungen des Pankreas*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 100-103, 108-113, 127-130, 368, 369, 372-374, 449, 450.

Belyaev O, Herzog T, Kaya G, Chromik AM, Meurer K, Uhl W, Müller CA (2013) Pancreatic surgery in the very old: face to face with a challenge of the near future. *World J Surg*. 2013 May;37(5):1013-20. doi: 10.1007/s00268-013-1944-6.

Berberat PO, Friess H, Kleeff J, Uhl W, Büchler MW (1999) Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery. *Dig Surg*. 1999;16(4):327-36.

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE (2002) Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11;346(15):1128-37.

Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R (2008) *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung.* 3. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 262-265.

Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, Bonfanti G, Piacenza S (2000) Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000 Jan-Feb;24(1):7-14.

Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V (1999) Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg.* 1999 Apr;134(4):428-33.

Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V (2002) Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg.* 2002 Feb;137(2):174-80.

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.

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.

Brooks MJ, Sutton R, Sarin S (2005) Comparison of Surgical Risk Score; POSSUM and p-POSSUM in higher-risk surgical patients. *BR J Surg.* 2005;92:1288-1292.

Büchler MW (2008) Diagnose und Management von zystischen Neoplasien des Pankreas. Heidelberg [Online im Internet] URL:

<http://www.gi-oncology.de/download/2008/Abstracts/3-02a%20Buechler.pdf>
[Stand: 22.05.2018, 21:05].

Büchler MW, Friess H, Bittner R, Roscher R, Krautzberger W, Müller MW, Malferteiner P, Beger HG (1997) Duodenum-preserving pancreatic head resection: Long-term results. *J Gastrointest Surg.* 1997 Jan-Feb;1(1):13-9.

Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA (2006) One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):10-5.

Casadei R, Ricci C, Pezilli R, Calculli L, D'Ambra M, Taffurelli G, Minni F (2011) Assessment of complications according to the Clavien-Dindo classification after distal pancreatectomy. *JOP.* 2011 Mar 9;12(2):126-30.

Christopher DC, Thompson JP (2008) Severity scoring systems in the critically ill. *BJA: CEACCP.* Volume 8, Issue 5:181-185.

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.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1817-25.

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):887–892.

DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA (2006) Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):931-9.

De Rooij T, Sitarz R, Busch OR, Besselink MG, Abu Hilal M (2015) Technical Aspects of Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Benign and Malignant Disease: Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:472906.

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.

Dresler CM, Fortner JG, McDermott K, Bajorunas DR (1991) Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy. *Ann Surg.* 1991 Aug;214(2):131-40.

Esposito I, Schlitter AM, Klöppel G (2011) Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2011;9(3),30-36.

Frey CF, Smith GJ (1987) Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1987;2(6):701-7.

Garcia Toneto M, Itaquí Lopes MH (2014) Historical evolution of the surgical treatment of pancreatic cancer. *Scientia Medica.* 2014;24(2):e1-e9.

Gebauer F, Kloth K, Tachezy M, Vashist YK, Cataldegirmen G, Izbicki JR, Bockhorn M (2012) Options and limitations in applying the fistula classification by the International Study Group for Pancreatic Fistula. *Ann Surg.* 2012 Jul;256(1):130-8.

Goonetilleke KS, Siriwardena AK (2007) Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Apr;33(3):266-70.

Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, Winslow ER, Cho CS, Weber SM (2011) Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2011 Aug;18(8):2126-35.

Gudjonsson B (2016) Pancreatic Cancer: 80 Years of Surgery-Percentage and Repetitions. *HPB Surg.* 2016;2016:6839687.

Haddad LB, Scatton O, Randone B, Andraus W, Massault PP, Dousset B, Soubrane O (2009) Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the conservative treatment of choice. *HPB (Oxford).* 2009 May;11(3):203-9.

Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM (2008) Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2008 Jun;15(2):409-27.

Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Bergmann F, Spronk PE, Hackert T, Werner J, Büchler MW (2015) Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann Surg.* 2015 Mar;261(3):537-46.

Henne-Bruns D, Kremer B, Dürig M et al. (2007) *Duale Reihe Chirurgie. 3. Auflage.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 486, 535, 536, 546, 547.

Herold G (2010) *Innere Medizin.* Herold Verlag, Köln, 480, 486, 487, 489.

Hill JS, Zhou Z, Simons JP, Ng SC, McDade TP, Whalen GF, Tseng JF (2010) A simple risk score to predict in-hospital mortality after pancreatic resection for cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jul;17(7):1802-7.

Ho C-K, Kleeff J, Friess H, Büchler MW (2005) Complications of pancreatic surgery. *HPB*;7:99-108.

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

Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE (1995) Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 1995 Apr;221(4):350-8.

Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Kuechler T, Broelsch CE (1998) Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg*. 1998 Feb; 227(2): 213–219.

Johnston WC, Hoen HM, Cassera MA, Newell PH, Hammill CW, Hansen PD, Wolf RF (2016) Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base. *HPB (Oxford)*. 2016 Jan;18(1):21–28.

Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, Vauthey JN, Abdalla EK, Crane CH, Wolff RA, Varadhachary GR, Hwang RF (2008) Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008 May;206(5):833-46.

Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, Zehetner J, Müller MW, Friess H, Büchler MW (2007) Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg*. 2007 Apr;245(4):573-82.

Klek S, Szybinski P, Szczepanek K (2014) Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research. *World J Surg*. 2014 Apr;38(4):803-12.

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.

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.

Kulu Y, Schmied BM, Werner J, Muselli P, Büchler MW, Schmidt J (2009) Total pancreatectomy for pancreatic cancer: indications and operative technique. *HPB (Oxford).* 2009 Sep;11(6):469–475.

La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G (2013) Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *J Surg Oncol.* 2013 Jun;107(7):702-8.

Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P (2014) Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014 Oct;2(5):345-54.

Müller M (2008/09) *Chirurgie für Studium und Praxis.* 9. Auflage. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 254-260.

Munoz-Bongrand N, Sauvanet A, Denys A, Sibert A, Vilgrain V, Belghiti J (2004) Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg.* 2004 Aug;199(2):198-203.

Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Jan 17;297(3):267-77.

Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ (2013) Screening for Pancreatic Cancer: Why, How, and Who?. *Ann Surg.* 2013 Jan;257(1):17-26.

Postlewait LM, Kooby DA (2015) Laparoscopic distal pancreatectomy for adenocarcinoma: safe and reasonable? *J Gastrointest Oncol.* 2015 Aug;6(4):406-17.

Priestley JT, Comfort MW, Radcliffe J Jr. (1944) Total Pancreatectomy for Hyperinsulinism Due to an Islet-Cell Adenoma Survival and Cure at Sixteen Months after Operation Presentation of Metabolic Studies. *Ann Surg.* 1944 Feb;119(2):211-221.

Rajarathinam G, Kannan DG, Vimalraj V, Amudhan A, Rajendran S, Jyotibas D, Balachandar TG, Jeswanth S, Ravichandran P, Surendran R (2008) Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. *HPB (Oxford).* 2008 Oct 1;10(5):363-370.

Richter O, Uhlmann D (2015) *Operationsberichte Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 130, 131.

Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2013), *Krebs in Deutschland 2009/2010*, 9. Ausgabe, Berlin, 16, 17, 48.

Rodriguez Lopez M, Bailon Cuadrado M, Pérez Saborido B, Velasco Lopez R, Mambrilla Herrero S, Plua Muñoz KT, Asensio Diaz E, Diez Gonzalez LM, Pacheco Sanchez D, Pinto Fuentes P, Barrera Rebollo A (2016) Hamburg's prepare score for pancreatic resections: preliminary results in a Spanish HPB surgery unit. *HPB.* 2016 April;18(1):419-420.

Ruschke T (2015) *Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft etablierter Scoringsysteme für das postoperative Outcome in der Pankreaschirurgie.* Medizinische Dissertation. Universität Hamburg.

Saklad M (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* May 1941 - Volume 2 - Issue 3:281-284.

Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F (2011) Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Mar;2(1):27–35.

Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien PA (2002) Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2002 Aug;236(2):137-48.

Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien PA (2008) Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr*. 2008 Aug;27(4):565-70.

Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Büchler MW (2005) Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg*. 2005 May;92(5):547-56.

Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC (2002) The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg*. 2002 Feb;137(2):164-8.

Siewert JR (2006) *Chirurgie*. 8. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 699-701, 704-707, 711.

Silverman DT (2001) Risk Factors for Pancreatic Cancer: A Case-Control Study Based on Direct Interviews. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 21:7-25.

Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, Schwartz AG, Brown LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Pottern LM, Hoover RN, Fraumeni JF Jr (1999) Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 1999;80(11),1830-1837.

Strobel O, Büchler MW, Werner J (2009) Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion Technik nach Beger, Technik nach Frey und Berner Modifikation. *Chirurg* 2009;80:22-27.

Tanaka A, Ueno T, Oka M, Suzuki T (2000) Effect of denervation of the pylorus and transection of the duodenum on acetaminophen absorption in rats; possible mechanism for early delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *Tohoku J Exp Med.* 2000 Dec;192(4):239-47.

Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K; International Association of Pancreatology (2012) International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology.* 2012 May-Jun;12(3):183-97.

Tamijmarane A, Bhati CS, Mirza DF, Bramhall SR, Mayer DA, Wigmore SJ, Buckels JAC (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.

Thieme RD, Cutchma G, Chieferdecker ME, Campos AC (2013) Nutritional risk index is predictor of postoperative complications in operations of digestive system or abdominal wall?. *Arq Bras Cir Dig.* 2013 Nov-Dec;26(4):286-92.

Uzunoglu FG, Reeh M, Vettorazzi E, Ruschke T, Hannah P, Nentwich MF, Vashist YK, Bogoevski D, König A, Janot M, Gavazzi F, Zerbi A, Todaro V, Malleo G, Uhl W, Montorsi M, Bassi C, Izbicki JR, Bockhorn M (2014) Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) score: a prospective multicenter-based morbidity risk score. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):857-63.

Volkan Adsay N (2007), Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol.* 2007 Feb;20 Suppl 1:71-93.

Von Haehling S, Anker SD (2010) Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010 Sep;1(1):1-5.

Wang H, Chen T, Wang H, Song Y, Li X, Wang J (2013) A systematic review of the Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity and its Portsmouth modification as predictors of post-operative morbidity and mortality in patients undergoing pancreatic surgery. *Am J Surg.* 2013 Apr;205(4):466-72.

Weiß C, Rzany B (2008) *Basiswissen Medizinische Statistik*. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 118.

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, 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, Parsons WB, Mullins CR (1935) Treatment of the Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935 Oct;102(4):763–779.

Whipple AO (1941) The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg.* 1941 Oct;114(4):612–615.

Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, Horiguchi H, Fushimi K, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kokudo N (2014) Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014 Apr;101(5):523-9.

10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Maximilian Bockhorn und Prof. Dr. Jakob R. Izbicki herzlich für ihre kompetente Betreuung und die Überlassung des interessanten Themas.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Faik Güntaş Uzunoğlu und PD Dr. Matthias Reeh bedanken für ihre fachliche und menschliche Unterstützung in allen Phasen der wissenschaftlichen Arbeit.

Zudem gilt mein besonderer Dank Herrn Dipl.-Math. oec. Eik Vettorazzi vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für seine wertvolle und kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Abschließend möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für ihren Rückhalt und Beistand in allen Lebenslagen bedanken.

11. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

12. 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Philipp Omar Hannah