

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz als Ko-Morbidität bei Operationen an der
Bauchspeicheldrüse: Bedeutung für den postoperativen Verlauf.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ivo Mai

aus

Rübehorst

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Matthias Glanemann
2. Priv.-Doz. Dr. H.-P. Lemmens
3. Prof. Dr. med. J. Langrehr

Datum der Promotion:

23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seiten</u>
1. Einleitung	
1.1. Chirurgie der Bauchspeicheldrüse (Pankreas)	5-11
1.2. Leberzirrhose	12-13
1.3. Niereninsuffizienz	14-15
1.4. Fragestellung	16
<u>2. Patienten und Methodik</u>	
2.1. Patienten	17
2.2. Datenerfassung	17
2.3. Pankreaseingriffe	18
2.4. Perioperatives Behandlungsschema	19-20
2.5. Statistische Verfahren	20-21
<u>3. Ergebnisse</u>	
3.1. Ko-Morbidität Leberzirrhose	
3.1.1. Patientenkollektiv	22-24
3.1.2. Fall-Kontroll-Studie	25-29
3.2. Ko-Morbidität Niereninsuffizienz	
3.2.1. Patientenkollektiv	30-33
3.2.2. Fall-Kontroll-Studie	34-42
<u>4. Diskussion</u>	
4.1. Allgemeines	43-44
4.2. Leberzirrhose	45-49
4.3. Niereninsuffizienz	49-52
4.4. Zusammenfassung	53-54
<u>5. Literaturverzeichnis</u>	55-70

<u>6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</u>	71-72
<u>7. Eidesstattliche Erklärung</u>	72
<u>8. Veröffentlichte Teilaspekte der Arbeit</u>	72-73
<u>9. Danksagung</u>	74
<u>10. Curriculum Vitae – Ivo Mai</u>	75

1. Einleitung

1.1. Chirurgie der Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

Historisches zur Pankreaschirurgie

Chirurgische Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse wurden erstmals am Ende des 19. Jh. beschrieben. Im Jahre 1881 erfolgte die Exstirpation einer Pankreaszyste durch den amerikanischen Gynäkologen Nathan Bozemann und 1898 dann die erste en-bloc Pancreaticoduodenektomie durch Codivilla in Imola/Italien [*de Aretxabala 1991, Codivilla 1988*]. Dabei wurde ein das Duodenum und das Pankreas infiltrierender Tumor mit Resektion von Duodenum, Pankreas und Pylorus entfernt. Diese Vorgehensweise kam der Technik der modernen Pancreaticoduodenektomie schon sehr nahe. 1899 berichtete Halsted über die erste erfolgreiche Entfernung eines Ampullären Tumors mittels lokaler Tumorsektion und konsekutivem Anschluss von Pankreas und Gallengang an das Duodenum [*Halsted 1899*].

Bahnbrechend war im Jahre 1909 die Vorstellung der zweizeitigen Pankreaskopfresektion durch Walther Kausch [*Kausch 1912*]. Hierbei wurde der Pankreaskopf, das Duodenum, der distale Gallengang sowie ein Drittel des Magens entfernt. 1935 erfolgte die Vorstellung von drei erfolgreich durchgeführten (zweizeitigen) Duodenopankreatektomien von Whipple und seinen Mitarbeitern. Dabei wurden in einem ersten Schritt eine Cholezystogastrostomie und Gastrojejunostomie angelegt und im zweiten Schritt erfolgten die Resektion von Pankreaskopf und Duodenum. Anschließend wurde der Pankreasgang sowie die Organkapsel über dem Absetzungsrand verschlossen. Die Ableitung des Pankreassekrets erfolgte über die Anlage einer retroperitonealen Drainage [*Whipple 1935*].

Einige Jahre später erfolgte dann die Beschreibung der einzeitigen Pankreatoduodenektomie mit kombinierter Resektion von Pankreaskopf und proximalem Duodenum einschließlich des Pylorus. Dabei wurde folgende Anastomosentechnik zur Rekonstruktion angewandt: Anlage einer End-zu-End Choledochojejunostomie, End-zu-Seit Pankreatikojejunostomie und End-zu-Seit Gastrojejunostomie an eine retrokolisch hochgezogene Jejunalschlinge.

Der englische Chirurg Watson berichtete 1942 über eine Duodenopankreatektomie bei Papillenkarzinom. Hierbei wurde der Magen, der Pylorus und etwa 2,5 cm des Duodenums nicht entfernt. Ziel war der Erhalt der physiologischen Magenentleerung, was besonders unterernährten Patienten zu einem besseren Ernährungsstatus verhelfen sollte [Watson 1944]. Die Idee der pyloruserhaltenden Duodenopankreatektomie war hiermit geboren, wurde jedoch erst 1978 durch Traverso und Longmire bei der Behandlung zweier Patienten mit chronischer Pankreatitis erneut eingeführt [Traverso 1978] und 1986 im Rahmen eines umfangreichen Literaturstudiums der Ergebnisse der pyloruserhaltenden Duodenopankreatektomie durch Itani und Mitarbeiter als Watson's Idee wiederentdeckt [Itani KM 1986].

Weitere Meilensteine der Entwicklung operativer Techniken stellten die subtotale Pankreatektomie durch Frey und Child 1964 [Frey 1988] und die erweiterte regionale Duodenopankreatektomie unter Mitentfernung von Gefäßen durch Fortner 1973 [Fortner 1973] dar. Zur Behandlung der chronischen Pankreatitis beschrieb Beger 1972 die Technik der duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion [Beger 1981, 1989], Modifikationen dieser Technik kamen von Frey und Smith 1985 [Beger 1989].

Epidemiologische Daten zum Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom ist derzeit die fünfthäufigste Todesursache bei Tumorerkrankungen in den USA mit 31.800 Todesfällen im Jahre 2005. [Jemal 2005]. In den industrialisierten Ländern betrug die Häufigkeit von Neuerkrankungen 11 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, was die zweite Stelle hinter dem kolorektalen Karzinom bei den gastrointestinalen Tumoren darstellt [Shaib 2006]. Mehr als 80% der Pankreaskarzinome werden bei Patienten älter als 60 Jahre diagnostiziert und ca. 50% haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen [Shaib 2006, Ghadirian 2003, Lowenfels 2006]. Das Pankreaskarzinom hat eine schlechte Prognose, allerdings konnte das 1 Jahres-Überleben von 15.6% (1977-1981) auf 21.6% (1997-2001) gesteigert werden [Shaib 2006, Ghadirian 2003, Lowenfels 2006]. Als Hauptursachen für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms galten neben einer genetischen Disposition das Rauchen, Alkoholkonsum und fettreiche Ernährung.

Indikationen zur Operation am Pankreas

Die Indikation für eine Operation an der Bauchspeicheldrüse besteht für maligne Erkrankungen sowie für akute und chronische Entzündungsprozesse. Der amerikanische Chirurg John L. Cameron führte im Zeitraum von 1969 bis 2003 insgesamt 1.000 Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse durch. Dabei bestand die Indikation zur Operation für folgende Erkrankungen: periampulläres Karzinom (65%), chronische Pankreatitis (9%), neuroendokriner Tumor (6%), intraductale papilläre muzinöse Neoplasie (5%), Zystadenom/Zystadenokarzinom (5%), periampulläres-duodenales Adenom (5%), Metastasen im Pankreas (1%) sowie gastrointestinaler Stromatumor (1%) [Cameron 2006]. Es können grundsätzlich, je nach Tumorlokalisation, eine Pankreaskopf- oder Pankreaslinksresektion sowie die totale Pankreatektomie erforderlich werden [Lillemoe 1999].

Bei der chronischen Pankreatitis gelten als OP-Indikation der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom sowie konservativ nicht beherrschbare Komplikationen wie therapieresistente Schmerzen, Verschlussikterus bei Gallengangsstenose bzw. Duodenalstenose oder Pankreaspseudozysten [Junginger 1999]. Eine umfangreiche Literaturschau über 4.626 operierte Patienten mit chronischer Pankreatitis ergab als häufigste Operationsindikation den konservativ nicht beherrschbaren Schmerz in insgesamt 84.8% der Fälle [Shah 2009].

Für die Indikationsstellung zur operativen Intervention bei akuter Pankreatitis wurden 2002 Richtlinien von der IAP entwickelt. Wichtigste Indikation zur chirurgischen Behandlung sind dabei die infizierten Pankreasnekrosen, in bestimmten Fällen auch sterile Nekrosen bei „fulminanter akuter Pankreatitis“ sowie persistierende schwere Pankreatitis (non-responder) [Uhl 2002].

Des Weiteren beschrieben Bahra *et al.* gute Langzeitergebnisse für die Metastasenresektion im Pankreas bei anderweitigen Primärtumoren wie Nierenzellkarzinom, Kolonkarzinom, Gallenblasenkarzinom, malignes Schwannom, Leiomyosarkom, Teratokarzinom, malignes Melanom, gastrointestinaler Stromatumor, Adenokarzinom des Ösophagus oder Spindelzelltumor [Bahra 2008].

Perioperative Mortalität

In den 1970er und 1980er Jahren betrug die Mortalität nach Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse ca. 20%, welche erfreulicherweise auf aktuell rund 3% gesunken ist [Bramhall 1995, van Heek 2005]. Eine große Anzahl von Untersuchungen konnte in der Vergangenheit zeigen, dass eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Mortalität und dem Operationsvolumen für den jeweiligen Eingriff besteht [Jemal 2005, Kotwall 2002, Finlayson 2003, Begg 1998, Birkmeyer 1999a, 1999b, 2002, Janes 1996].

Die umfangreiche Auswertung von McPhee *et al.* ergab eine Mortalität bei Pankreasresektionen von 5.9% im Zeitraum 1998 bis 2003, mit einer Abnahme von 7.8% auf 4.6% ermittelt durch eine Trendanalyse. Resektionen in kleineren (5 Operationen/Jahr) und mittleren Krankenhäusern (5 bis 18 Operationen/Jahr) hatten dabei eine höhere Mortalität im Vergleich zu sogenannten „high volume centers“ (18 Operationen/Jahr) [McPhee 2007].

Durch eine Analyse der Daten der Maryland Health Services Cost Review Commission konnten Gordon *et al.* 1995 nachweisen, dass die Mortalität in „low-volume centers“ nach einer Pankreatoduodenektomie sechsmal so hoch ausfiel wie in „high-volume centers“ ($p < 0.001$) [Gordon 1995]. Das Ergebnis der Untersuchung von Lieberman *et al.* zeigte, dass die Mortalitätsrate nach einer Pankreasresektion umgekehrt proportional zur Zahl der Eingriffe des jeweiligen Klinikums war ($p < 0.001$) [Lieberman 1995].

Komplikationen nach Operationen der Bauchspeicheldrüse

Zwecks Senkung der Komplikationsrate wurden einheitliche Standards für perioperative Maßnahmen wie Art der Darmvorbereitung, Schmerzmanagement, Einsatz von Antibiotika, operativer Zugang, Verwendung von Drainagen, Magensonden, Einsatz von Somatostatin, Mobilisation und Ernährungspläne vorgeschlagen [Bruns 2009].

Dennoch treten Komplikationen in nahezu der Hälfte der operierten Patienten auf. Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählen die verzögerte

Magenentleerung (18%), Anastomoseninsuffizienz (9%), Wundinfektion (8%), intraabdomineller Abszess (7%) sowie postoperative Blutung (1%) [Kang 2007, Cameron 2006, Yeo 1999].

Die verzögerte Magenentleerung erfordert oftmals eine Magensonde für 7 bis 10 Tage postoperativ und tritt bei 20 bis 60% der Fälle nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion auf [Cameron 1993, Hishinuma 1998, Miedema 1992, Patel 1995, Heise 1994, Talamini 1997]. Trotz des in der Regel selbstlimitierenden Charakters trägt dies zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt bei. Die genaue Pathogenese ist noch unbekannt, jedoch existierten einige Erklärungsversuche mit einer operativen Schädigung am enterischen Nervensystem bei nachfolgender Störung der Magenmotilität, möglicher ischämischer Schädigung am Antrum und Pylorus oder eine geringere Motilin Konzentration im Plasma [Braasch 1986, Liberski 1990]. Klinisch imponiert eine Dysfunktion des Magens mit radiologischen Zeichen einer Magendilatation bei begleitender Abnahme der Peristaltik mit ödematöser Mukosa, jedoch intakten Anastomosenverhältnissen [Bu 2006].

Die Anastomoseninsuffizienz mit folgender Ausbildung einer Pankreasfistel ist eine der gefährlichsten Komplikationen in der Pankreaschirurgie und ist definiert als „abnorme Kommunikation zwischen dem Pankreasgang und einer anderen epithelialen Oberfläche“. In der Meta-Analyse von Bartoli *et al.* (1991) wurden 2.684 Whipplesche Operationen ausgewertet. Für die verschiedenen zugrunde liegenden Erkrankungen, wie in Tabelle 1 aufgeführt, wurden erhebliche Unterschiede für das Auftreten einer postoperativen Pankreasfistel ermittelt. Diese Arbeit wies deutlich auf die Bedeutung der Gewebequalität des zu anastomosierenden Pankreas hin: das relativ feste Pankreasparenchym bei chronischer Pankreatitis stellt dabei ein besseres Nahtlager für die Anastomosennaht dar als das weiche Pankreasgewebe wie z.B. beim Gallengangskarzinom.

Tabelle 1: Häufigkeit von Fisteln und Mortalität nach Pankreaskopfresektion wegen unterschiedlicher Grunderkrankung [Bartoli 1991]

Grunderkrankung	Inzidenz der Pankreasfistel	Mortalität nach Pankreasfistel
Chronische Pankreatitis	5%	9%
Pankreaskarzinom	12%	31%
Periampulläres Karzinom	15%	27%
Gallengangskarzinom	33%	70%

Seit Jahrzehnten wird über die vermeintlich beste und sicherste Anastomosentechnik diskutiert, wobei 2 grundsätzliche Verfahren miteinander konkurrieren: Pankreatojejunostomie vs. Pankreatogastrostomie [Büchler 2000, Bassi 2005, Eckardt 2011]. Drei kontrollierte und randomisierte Studien zeigten jedoch, dass es keinen Unterschied macht, ob das Pankreas in den Magen oder in das Jejunum reinsertiert wurde [Bassi 2005, Yeo 1995, Duffas 2005]. Keinen Vorteil erbrachte ebenfalls der Einsatz von Fibrinkleber, um die chirurgische Nahtreihe besser abzudichten [Lillemoe 2004]. Bei Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (Inzidenz: 29/269 Patienten, 11%); Mortalität: 8/29 Patienten, 28%) verstarb jeder dritte Patient, entsprechend der Untersuchung von van Berge-Henegouwen *et al.* Ohne diese Komplikation betrug die Mortalität lediglich 0.8% [Bartoli 1991].

Der intraabdomineller Abszess ist oft die Folge einer bestehenden Pankreasfistel und/oder einer Leckage bei Anastomoseninsuffizienz. Diese abgekapselte intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung tritt meist in der früh-postoperativen Phase auf und zeigt sich mit Zeichen der Sepsis, Fieber, Schüttelfrost, reduziertem Allgemeinzustand, Bauchschmerz, Ileus und erhöhten Leukozyten. Die Therapie der Wahl besteht in der perkutanen Einbringung eines Saug-/Spülkatheters unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle sowie einer breiten antimikrobiellen Abdeckung.

Blutungen stellen ebenfalls eine dramatische Komplikation dar. Laut Sanjay *et al.* waren bis zu ein Viertel aller Todesfälle auf eine postoperative Blutungsepisode aus arrodieren Gefäßen zurückzuführen, wobei die am häufigsten betroffenen Gefäße die A. hepatica, A. mesenterica superior, A. jejunales und A. lienalis waren. Ursächlich für Blutungen waren meist Pankreasfisteln, Gallelecks, intraabdominelle Abszesse oder MRSA-Infektionen [Sanjay 2010].

1.2. Leberzirrhose

Bei einer Leberzirrhose wird die gesunde Leberstruktur nach und nach weitgehend durch knotiges Bindegewebe ersetzt. Klinisch imponiert die Entstehung von Aszites, die Ausbildung einer portalen Hypertension mit entsprechenden venösen Umgehungskreisläufen und eine hepatische Enzephalopathie.

Da die Leber eine zentrale Rolle in der menschlichen Hämostase einnimmt, werden bei der Leberzirrhose nahezu sämtliche Regulationssysteme beeinträchtigt. Es resultieren hämodynamische Veränderungen mit Zunahme der Herzarbeit, Abnahme des peripheren vaskulären Widerstands, Zunahme des Intravasalvolumens, verminderte Gewebepfusion bedingt durch arterio-venöse Shunts sowie geringerem kardiovaskulärem Ansprechen auf endo- und exogene Katecholamine [Kowalski 1953]. Aufgrund eines Perfusions-Ventilations-Missverhältnis in der Lungenstrombahn, zunehmender Hypoxämie und Hypoventilation durch intrapulmonale Shunts bzw. Zwerchfellhochstand bedingt durch Aszites, und eine Zunahme des extrazellulären Wassers ist die pulmonale Kapazität deutlich eingeschränkt [Rodriguez-Roisin 1987]. Ebenso führt eine Abnahme des renalen Blutfluss zusammen mit veränderten vasoregulatorischen Mechanismen und hepatischer Toxine zur Ausbildung eines hepato-renalen Syndroms mit hohen Letalitätsraten [Epstein 1993].

Hämatologische Veränderungen mit Anämie und Thrombozytopenie als Folge der Knochenmarkdepression, der Hämolyse und des Hypersplenismus resultieren oftmals in spontanen Blutungen. Metabolische und immunologische Veränderungen betreffen die verminderte Synthese von Albumin (Hypoalbuminämie) mit der Folge von Wundheilungsstörungen, die Entwicklung einer Glukoseintoleranz bei erhöhtem Plasmaspiegel von Wachstumshormon und Glukagon sowie einer reduzierten Globulin Produktion mit der Folge des erhöhten Risikos von Infektionen [Teloh 1978]. Die reduzierte Anzahl funktionsfähiger Hepatozyten bedingt weiterhin einen erheblichen Funktionsverlust beim Abbau von Medikamenten [Roberts 1979].

Vor dem Hintergrund dieser Veränderungen ist es leicht nachvollziehbar, dass Operationen bei Patienten mit Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko darstellen. Für die Einschätzung des Mortalitätsrisikos bei Vorliegen einer Leberzirrhose stehen derzeit verschiedene Modelle zur Verfügung. Dabei erwies sich die MELD (model of end stage

liver disease) Einteilung der Child-Turcotte -Pugh- (CTP) Klassifikation als überlegen. Die CTP-Klassifikation wurde primär benutzt, um eine Stadieneinteilung des Schweregrads der Leberzirrhose vorzunehmen (Tabellen 2 + 3) und gibt letztlich Auskunft über das Ausmaß der klinischen Beeinträchtigung. Die MELD Einteilung hingegen wurde entwickelt, um die Kurzzeit-Prognose von Patienten mit Leberzirrhose zu ermitteln, welche einen TIPSS (transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt) erhalten sollten. Seit 2002 wird die MELD Einteilung mittlerweile auch für die Allokation von Organen in der Lebertransplantation genutzt. Das MELD Punktesystem berechnet sich aus den Komponenten INR, Bilirubin in mg/dl, Serum Kreatinin in mg/dl mit der Formel = $10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$.

Tabelle 2: CTP - Klassifikation

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Albumin in g/dl	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Bilirubin in mg/dl	<2	2-3	>3
Aszites	nicht vorhanden oder nur gering	mäßig, gut therapierbar	massiv, Therapierefraktär
Enzephalopathie-Grad	0	I-II	III-IV

Tabelle 3: Bewertung CTP - Klassifikation

Bewertung	Stadium
Bis 7 Punkte	Grad A, gute Leberfunktion
8-10 Punkte	Grad B, mäßige Leberfunktion
>11 Punkte	Grad C, geringe Leberfunktion

1.3.Niereninsuffizienz

Die chronische Nierenerkrankung wurde definiert als Schädigung der Niere oder als Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) seit 3 oder mehr Monaten. Diese kann diagnostiziert werden ohne Wissen um deren Ursache [Levey 2000.] Die GFR-Bestimmung ist die beste Messung der Gesamt-Nierenfunktion sowohl bei Gesunden und auch bei Kranken (Tabelle 4). Die glomeruläre Filtrationsrate wird mit folgender Formel berechnet: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) $GFR = 186.3 \times \text{Serum Kreatinin}^{-1.154} \times \text{Alter}^{-0.203} \times (0.742 \text{ wenn weiblich})$ [Smith 1951], wobei Alter, Geschlecht und Körpergröße den Wert beeinflussen. Junge Erwachsene sollten eine GFR von 120 bis 130 ml/min per 1,73m² haben, während mit zunehmendem Alter die GFR abnimmt [Smith 1951]. Bei einer GFR < 60 ml/min per 1,73m² ist bereits die Hälfte der Nierenfunktion eingebüßt [Smith 1951]. Bei älteren Patienten sollte die Medikamentendosis daher an die verminderte Ausscheidungsleistung angepasst werden [Friess 2003].

Tabelle 4: Stadien der Niereninsuffizienz

Stadium der Niereninsuffizienz	Beschreibung	GFR in ml/min/1.73m ²
1	Nierenerkrankung mit normaler Nierenfunktion	>89
2	Nierenerkrankung mit milder Nierenfunktionseinschränkung	60-89
3	Nierenerkrankung mit moderater Nierenfunktionseinschränkung	30-59
4	Nierenerkrankung mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung	15-29
5	Chronisches Nierenversagen	<15

Laut Siegenthaler stellt die Reaktion des Organismus auf den Verlust von Nierenfunktion ein systemisches Ereignis dar, welches viele Organe betrifft. Die Adaptationsmechanismen des Körpers auf die sich einstellende Niereninsuffizienz werden als Urämie bezeichnet und beginnen schon bei nur geringgradiger Abnahme der GFR (<60-80ml/min), die bei den meisten Patienten noch gar nicht zu einer messbaren Änderung des Serum-Kreatinin geführt hat [Siegenthaler 2000]. Im klinischen Alltag wird routinemäßig zur Überprüfung der Nierenfunktion der Kreatininwert im Serum bestimmt. Bei einem im Normbereich liegenden Wert um 1 mg/dl kann die Nierenfunktion jedoch bereits um ca. 50% abgenommen haben. Die Berechnung der GFR muss daher grundsätzlich zur Beurteilung der Nierenfunktion dazugehören.

Die Einschränkung der Filterfunktion der Niere führt zur Akkumulation sogenannter Urämietoxine [Glassock 2008]. Ein Funktionsverlust der Nieren zeigt sich mit hämatologischen, kardio-vaskulären, pulmonalen, gastrointestinalen, neurologischen, endokrinologischen, dermatologischen und ophthalmologischen Störungen. Hämatologisch-immunologische Störungen zeigen sich mit einer Anämie, einer gestörten T- und B-Lymphozyten-Funktion, einer verminderten Funktion der Granulozyten und Monozyten und einer Dysfunktion der Blutplättchen. Kardiovaskuläre Störungen äußern sich in einer beschleunigten Gefäßsklerose, mit arterieller Hypertonie, Ödemen, Kardiomyopathie und Perikarditis. Pulmonale Störungen betreffen das Entstehen von Lungenödem, Pleuritis und Lungenverkalkungen. Gastrointestinale Veränderungen zeigen sich mit Anorexie, Nausea, Gastritis, Ulzera, Pankreatitis und Aszites. Häufige neurologische Störungen sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Krämpfe, Polyneuropathie, Restless-leg-Syndrom und renale Osteopathie, während endokrinologische Veränderungen sich als Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Glukoseintoleranz manifestieren können. Hautveränderungen sind Juckreiz sowie eine verzögerte Wundheilung, am Auge kann es zu Blutungen und Kalzifikationen kommen [Siegenthaler 2000].

Von Interesse sind Veränderungen des Immunsystems bei eingeschränkter Nierenfunktion insbesondere im Zusammenhang mit Operationen und der Gefahr des Auftretens von postoperativen Infektionen entsprechend der Klassifikation der amerikanischen National Kidney Foundation (NKF-KDOQI Guidelines).

1.4. Fragestellung

Der einzige kurative Ansatz zur Behandlung von malignen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse ist die operative Entfernung des Tumors. Insgesamt sind alle Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse, selbst bei gutartiger Grunderkrankung, als große und komplexe viszeralchirurgische Eingriffe zu bezeichnen, so dass mögliche Begleiterkrankungen selbstverständlich eine wichtige Rolle für den postoperativen Heilungsverlauf haben und diesen direkt oder indirekt (negativ) beeinflussen können. Eine sorgfältige und gewissenhafte Abwägung von Nutzen und perioperativem Risiko ist daher vor jedem Eingriff an der Bauchspeicheldrüse obligat.

Es existieren zahlreiche Untersuchungen über den Einfluss von Ko-Morbiditäten wie Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz auf das postoperative Ergebnis nach Eingriffen an thorakalen (Herz, Lunge) oder abdominalen (Kolon, Gallenblase) Organen, vergleichbares für Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse ist jedoch mit Ausnahme von Fallbeschreibungen nicht bekannt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die retrospektive Erhebung von Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach Pankreaseingriffen bei Patienten mit den Ko-Morbiditäten Leberzirrhose bzw. Niereninsuffizienz, um für die Chirurgie der Bauchspeicheldrüse die Bedeutung dieser Begleiterkrankungen für den postoperativen Verlauf genauestens zu evaluieren.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patienten

In der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum wurde zwischen 1998 und 2008 bei insgesamt 1.649 Patienten eine resezierende Operation an der Bauchspeicheldrüse durchgeführt. Von diesen hatten 32 Patienten zusätzlich zur Erkrankung der Bauchspeicheldrüse eine Leberzirrhose und 25 Patienten eine (bekannte) chronische Niereninsuffizienz (\geq Stadium III entsprechend der Klassifikation der amerikanischen National Kidney Foundation, NKF-KDOQI Guidelines). Kein operierter Patient hatte beide Ko-Morbiditäten.

Der Einfluss der Ko-Morbiditäten Leberzirrhose bzw. Niereninsuffizienz auf den postoperativen Verlauf wurde anhand einer Fall-Kontroll-Studie untersucht. Hierbei wurde allen 32 bzw. 25 operierten Patienten mit Leberzirrhose bzw. Niereninsuffizienz ein weiterer operierter Patient ohne die entsprechende Ko-Morbidität gegenübergestellt, so dass insgesamt 114 Patientenverläufe nach Bauchspeicheldrüsen-Operation ausgewertet wurden.

2.2. Datenerfassung

Als Hauptquelle der Datenerfassung dienten die Patientenakten des Zentralarchivs der Charité, Universitätsmedizin Berlin. Diese beinhalteten Anamnesebögen, stationäre Verlaufsbögen, Arztbriefe und radiologische Befunde. Weiterhin wurden Operationsberichte, Berichte der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Befunde des Pathologischen Institutes, sowie die präoperativen Laborwerte jedes Patienten verwendet. Fehlende oder unvollständige Informationen wurden, soweit möglich, mit der von der Chirurgischen Klinik etablierten Datenbank für Pankreaseingriffe abgeglichen bzw. ergänzt.

Für die jeweiligen Patienten wurden die erfassten Daten in Excel-Tabellen dokumentiert. Neben Daten über die Vorerkrankungen, die Operationsart, die Operationsdauer, den intraoperativen Blutverlust, Revisionen und die postoperative Liegezeit wurde besonderes Augenmerk auf den postoperativen Verlauf gelegt,

insbesondere auf die nach dem jeweiligen Eingriff aufgetretenen Komplikationen.

2.3. Pankreaseingriffe

Für die operative Therapie von Tumoren im Pankreaskopfbereich fand die partielle Pankreatoduodenektomie Anwendung. Diese wurde entweder klassisch als Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple oder pyloruserhaltend nach Traverso-Longmire durchgeführt [Glanemann 2008].

Die klassische Variante nach Kausch-Whipple umfasste die Resektion von Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase, Ductus choledochus, distales Magendrittel und erster Jejunalschlinge. Der wesentliche Unterschied der pyloruserhaltenden Technik im Vergleich zur Kausch-Whipple-Technik besteht im vollständigen Erhalt des Magens mitsamt seiner neurovaskulären Versorgung [Glanemann 2008]. Zur Wiederherstellung der gastrointestinalen Passage erfolgte die Anlage einer End-zu-Seit-Hepaticojejunostomie, einer End-zu-Seit-Pankreatojejunostomie bzw. Pankreato-Gastrostomie sowie einer End-zu-Seit-Duodenojejunostomie oder End-zu-Seit-Gastrojejunostomie. Bei der klassischen Kausch-Whipple Variante erfolgte zusätzlich eine End-zu-Seit Jejunojejunostomie [Glanemann 2008, Eckardt 2011].

Die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion wurde nur für die chirurgische Behandlung der chronischen Pankreatitis eingesetzt. Hierbei wurde erkranktes Gewebe aus dem Pankreaskopf herausgeschält und eine nach Roux-Y ausgeschaltete Dünndarmschlinge zur Deckung des Defekts eingenäht. Magen und Duodenum blieben komplett erhalten [McPhee 2007].

Die Pankreaslinksresektion erfolgte bei Tumoren oder Entzündungen im Pankreasschwanz oder Teilen des Pankreaskörpers. Bei dieser Operation wurde der Teil des Pankreas links der V. mesenterica superior bzw. V. portae entfernt und in der Regel der Pankreasgang an der Trennlinie verschlossen. Die Verschluss technik hatte dabei keinen Einfluss auf das Ergebnis [Diener 2011].

Die totale Pankreatektomie bedeutete die komplette Entfernung des Pankreas, der Milz, des Duodenums und des distalen Gallengangs. Sie wurde angewandt bei multilokulären oder sehr großen Tumoren.

2.4. Perioperatives Behandlungsschema

Zur Vorbereitung auf die Operation erfolgte in der Regel eine Darmspülung mit 2l Golitely® oder Prepacol®. Eine parenterale Ernährung sowie eine perioperative Antibiotikaphylaxe mit einem Cephalosporinderivat in Kombination mit Metronidazol wurde ebenfalls durchgeführt. Der postoperative Kostaufbau erfolgte individuell nach Rücksprache mit dem Operateur, begann in der Regel jedoch zunächst mit 3 Tassen Tee und Zwieback und wurde dann über breiige bzw. leichte Kost bis hin zur Vollkost gesteigert.

Die intraoperativ eingelegten Drainagen wurden bis zu einem ausreichenden oralen Kostaufbau belassen, da sich Fisteln oft erst zeigten, wenn die Bauchspeicheldrüse durch Nahrungsreize zur Produktion der Verdauungsenzyme angeregt wurde. Verwendung fanden Easy-Flow Drainagen als Zieldrainagen, die intraoperativ im Bereich der Anastomosen plaziert wurden. Zusätzlich wurde eine Pankreasgangdrainage eingelegt, welche zur Ableitung des aggressiven Pankreassekretes in den Pankreasgang benutzt wurde, um ein Einheilen der Pankreasanastomose zu erleichtern.

Die Mobilisierung erfolgte nach den Eingriffen rasch, in der Regel bereits am ersten postoperativen Tag auf der Intensivstation, jeweils mit Unterstützung der Krankengymnastik. Postoperativ erfolgten tägliche Laborkontrollen mit Bestimmung von Blutbild, klinischer Chemie und Gerinnungsparametern. Weiterhin erfolgte eine medikamentöse Pankreasblockade mit Octreotid® 3 x 0,1 ml s.c. für 3 – 5 Tage oder länger bei postoperativer Lipasämie. Die Resektate wurden zur histologischen Begutachtung an das Pathologische Institut der Charité versandt und dort entsprechend der TNM-Klassifikation analysiert. Die Einteilung von postoperativen Komplikationen erfolgte in Major- und Minor Kategorien.

Bei Auftreten von abdominellen Schmerzen zusammen mit Fieber oder erhöhten Entzündungswerten im Serum (Leukozyten, CRP) erfolgte die Durchführung eines Ultraschalls des Abdomen bzw. Computertomographie. Abnorme Flüssigkeitsverhalte wurden sonographisch oder CT-gesteuert punktiert und ggfs. mit Saug-/Spülkathetern drainiert. Das gewonnene Sekret wurde für mikrobiologische und laborchemische

(Amylase-, Lipasegehalt) Untersuchungen an das Mikrobiologische Institut bzw. das Institut für Labormedizin der Charité versandt. Eine Revisions-Laparotomie erfolgte im Fall von Hb-relevanten Blutungen oder schwerer Peritonitis.

Gemäß der International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) wurde eine Pankreasfistel diagnostiziert, wenn die Menge an Amylase in der Drainageflüssigkeit ab dem drittem postoperativem Tag oder später mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normalwertes für Amylase im Serum überstieg (>300 IU/L) [Bassi 2005]. Die Einteilung erfolgte wie in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Einteilung der Pankreasfisteln laut ISGPF

Grad A	Asymptomatisch mit Amylase Erhöhung, keine Flüssigkeitsretention
Grad B	Symptomatisch, häufig Flüssigkeitsretention, Drainage verbleibt länger
Grad C	Klinisch kritischer Patient mit radiologischer/operativer Intervention

2.5. Statistische Verfahren

Sämtliche Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS® für Windows XP (Version 13.0.1) der Firma SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA ausgeführt. Ein p-Wert von kleiner oder gleich 0,05 wurde dabei als statistisch signifikant angesehen. Zur Auswertung der Datensätze wurde aus allen Daten der Mittelwert berechnet.

Zwecks statistischer Auswertung wurden zunächst alle Daten mittels Kolgorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei nicht normalverteilten Daten kamen anschließend der Chi-Quadrat- bzw. Fishers-Exakt-Test oder der Mann-Whitney-Test zur Anwendung, bei normalverteilten Daten der Student's t-Test. Zusätzlich erfolgte eine ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristics) für die Bestimmung von Schwellenwerten (Grenzwerte), die sich durch höchste Sensitivität und höchste Spezifität für ein bestimmtes Ereignis auszeichnen. Die Beurteilung der Qualität der Aussage der ROC-Analyse erfolgte sodann über den Youden-Index.

Für eine Fall-Kontroll-Analyse wurden Patienten mit entsprechender Ko-

Morbidität (Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz) mit Patienten verglichen, die diese Ko-Morbidität zum Zeitpunkt der Operation nicht aufwiesen. Um eine Vergleichbarkeit der Patientenkollektive in beiden Gruppen zu gewährleisten, wurden Patienten als Vergleichspaar aus der bestehenden Pankreas-Datenbank der Klinik gewählt, die identisch in Bezug auf insgesamt vier Eigenschaften waren: Geschlecht, Alter (± 1 Jahr), zur Operation führende Indikation und Tumorstadium im Falle einer malignen Erkrankung (bei Leberzirrhose) bzw. Tumorlokalisierung (bei Niereninsuffizienz).

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Box-Plots, Balkendiagrammen und Liniendiagrammen. Box-Plots bieten den Vorteil, dass mehrere Informationen in einem Diagramm verarbeitet und somit die Streuung der Messwerte berücksichtigt werden kann. Der Median (50%-Wert) wird durch eine horizontale Schnittlinie innerhalb einer rechteckigen Box gekennzeichnet, während die obere und untere Begrenzung des Rechtecks den 75%- bzw. 25%-Wert anzeigen. Die senkrechten Striche ober- und unterhalb stellen den 95%-Bereich dar, außerhalb liegende Werte können als einzelne Punkte geplottet werden.

3. Ergebnisse

3.1 Ko-Morbidität Leberzirrhose

3.1.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 32 Patienten mit einer Leberzirrhose als Ko-Morbidität an der Bauchspeicheldrüse operiert. Davon hatten 30 Patienten eine Zirrhose im Stadium CTP-A und 2 Patienten im Stadium CTP-B. Der mittlere MELD Score dieser Patienten lag bei 11 ± 5 . Die Ursachen der Leberzirrhose waren chronischer Alkoholabusus (n=27), HCV-Infektion (n=3), primär sklerosierende Cholangitis, PSC, (n=1) und kryptogene Zirrhose (n=1). Das Serumbilirubin war mit $3,2 \pm 4,7$ mg/dl 3-fach gegenüber dem Normwert (< 1,1 mg/dl) erhöht, der INR-Wert mit $1,11 \pm 0,15$ erhöht (Normwert: 1,0). Es betraf insgesamt 25 Männer und 7 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von $56,5 \pm 12$ Jahren. Die Operationen an der Bauchspeicheldrüse erfolgten wegen einer Tumorerkrankung in 16 Fällen (duktales Pankreaskarzinom n=9, Papillenkarzinom n=5, distales Gallengangskarzinom n=2) sowie wegen chronischer Pankreatitis bei weiteren 16 Patienten. In 14 Fällen lag ein Tumor im Stadium T3 und in 2 Fällen im Stadium T4 vor. Die Tumorgöße betrug entsprechend der histologischen Aufarbeitung 33 ± 24 mm.

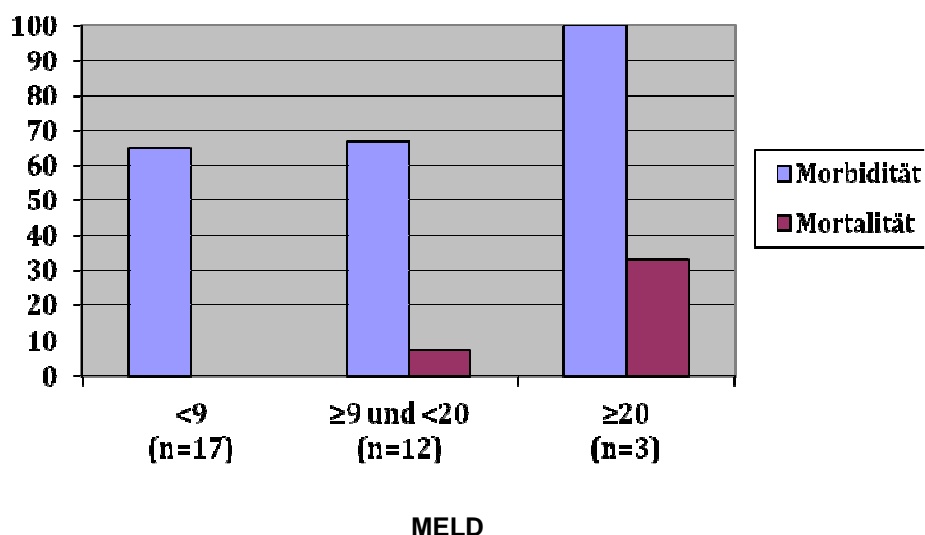
Die mittlere Operationsdauer betrug 333 ± 49 min. Es erfolgte eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion in 22 Fällen, eine duodenerhaltende Pankreaskopfresektion in 5, eine klassische Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple in 3 Fällen sowie einmal eine Pankreaslinksresektion. Komplikationen traten bei Patienten mit Ko-Morbidität Leberzirrhose in insgesamt 22 Fällen auf (69%). Dabei wurden bei 7 Patienten (22%) Komplikationen der Minor-Kategorie und bei 15 Patienten (47%) Komplikationen der Major-Kategorie beobachtet. Eine Re-Operation wegen postoperativer Nachblutung (n=5), Wunddehizens (n=3) und Anastomoseninsuffizienz (n=4) erfolgte bei insgesamt 11 Patienten (34%). Von den 30 Child-A Patienten hatten insgesamt 20 Patienten (67%) eine oder mehrere Komplikationen in postoperativen Verlauf, wohingegen dies bei beiden CTP-B Patienten (100%) gesehen wurde.

Der stationäre Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Mittel $8,6 \pm 11$ Tage, der gesamte Krankenhausaufenthalt $27,9 \pm 13,6$ Tage. Insgesamt verstarben drei Patienten im postoperativen Verlauf nach Bauchspeicheldrüsen-Operation, was einer

Gesamt-Mortalität von 9,37 % entspricht. Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit Child-A Zirrhose, MELD 20 (1/30, 3,3%) sowie um beide Patienten mit Child-B Zirrhose, MELD 6 + MELD 8 (2/2, 100%).

Bezogen auf den MELD ergaben sich in dem Patientenkollektiv folgende Zusammenhänge für Komplikationen und Mortalität. Die Inzidenz für Komplikationen bei Patienten mit MELD < 9 betrug 65%, 67% bei MELD 9-20 und 100% bei MELD \geq 20. Ein ähnlicher Zusammenhang bestand für die Mortalität: MELD < 9: 0%, MELD 9-20: 7%, MELD \geq 20: 33% (Abbildung 1).

Abbildung 1: Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse mit Ko-Morbidität Leberzirrhose in Abhängigkeit des MELD



Ein MELD von 20 als Mortalitäts-Grenzwert erwies sich in der ROC-Analyse als unzureichender prädiktiver Wert mit wohl hoher (96%) Spezifität jedoch nur geringer (33%) Sensitivität, (Fläche unter der ROC-Kurve = 0,511; Standard Fehler = 0,218; 95% Konfidenz Intervall = 0,084-0,939). Gleiches galt für die Analyse zum Auftreten postoperativen Komplikation: MELD-Grenzwert: 14, Spezifität: 90%, Sensitivität: 32%). Die Fläche unter der ROC-Kurve (Area under ROC curve) betrug in beiden Fällen jedoch lediglich ca. 0,5, so dass mit diesem Testverfahren keine statistisch verlässliche Auskunft möglich ist (Tabelle 6, Abbildung 2 + 3).

Tabelle 6: ROC Analyse für MELD und postoperative Mortalität bzw. Komplikation

	Area under ROC curve (+ SD)	95% Konfidenz-Intervall	MELD	Sensitivität	Spezifität
Tod	0.511 +- 0.218	0.084 - 0.939	20	0.33	0.96
Komplikation	0.557 +- 0.106	0.348 - 0.765	14	0.32	0.90

Abbildung 2: ROC Analyse MELD und Mortalität

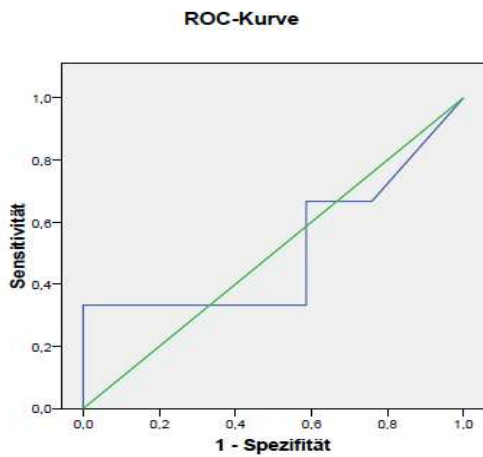
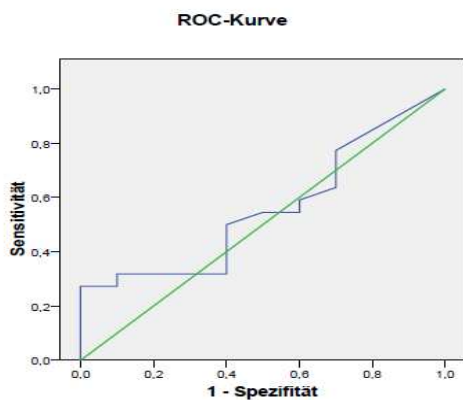


Abbildung 3: ROC-Analyse MELD und Komplikationen



3.1.2. Fall-Kontroll-Studie

Zur Analyse von postoperativer Morbidität und Mortalität wurden allen 32 operierten Patienten mit Leberzirrhose genau 32 an der Bauchspeicheldrüse operierten Patienten ohne Leberzirrhose gegenübergestellt, wobei zwecks Vergleichbarkeit beider Gruppen die Patientenkollektive identisch bezüglich Alter, Geschlecht, Diagnose und T-Stadium (im Falle eines Tumors) sein sollten. Dies gelang für die Altersverteilung ($p=0,957$), die Geschlechtsverteilung ($p=1,0$), die zur Operation führende Erkrankung ($p=1,0$) und das Tumor-Stadium im Falle einer malignen Grunderkrankung ($p=1,0$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Demographische Daten zur Fall-Kontroll-Studie Leberzirrhose

Parameter	Zirrhose-Gruppe (n=32)	Kontroll-Gruppe (n=32)	p-Wert
Geschlecht, n (%) Männer / Frauen	25 (78)/ 7 (22)	25 (78) / 7 (22)	1.0
Alter, Jahre	56.5 ± 12.2	56.6 ± 12.0	0.957
Diagnosen, n (%)			
Chronische Pankreatitis	16 (50)	16 (50)	1.0
Duktales Pankreaskarzinom	9 (28)	9 (28)	1.0
Papillenkarzinom	5 (16)	5 (16)	1.0
Distales Gallengangkarzinom	2 (6)	2 (6)	1.0
T - Stadium, n (%) **			
T3	14 (87)	14 (87)	1.0
T4	2 (13)	2 (13)	1.0
Tumor Größe **, mm	33 ± 24	33 ± 16	0.661
Präoperative Serum Werte			
INR	1.11 ± 0.15	1.04 ± 0.15	0.017*
Bilirubin, mg/dl	3.2 ± 4.7	2.8 ± 4.3	0.894

** gilt für Patienten mit maligner Erkrankung, * statistisch signifikant

Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich zwischen beiden Gruppen für die durchschnittliche Tumorgröße (jeweils 33 mm, $p=0,66$). Gleiches gilt für das Serum-Bilirubin präoperativ (3.2 ± 4.7 mg/dl in der Zirrhose-Gruppe versus 2.8 ± 4.3 mg/dl in der Kontrollgruppe, $p=0,894$). Lediglich der präoperative INR war in der Gruppe mit Leberzirrhose statistisch signifikant höher (1.11 ± 0.15 versus 1.04 ± 0.15 , $p = 0,017$) (Tabelle 7).

Das durchgeführte Operationsverfahren zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,246$). Demnach erfolgte eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion in der Zirrhose-Gruppe bei 22 und in der Kontroll-Gruppe bei 26 Patienten, eine klassische Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple viermal in der Zirrhose- und zweimal in der Kontroll-Gruppe, eine Pankreaslinksresektion ein- bzw. zweimal. Eine totale Pankreatektomie wurde einmal in der Kontroll-Gruppe durchgeführt, während fünf Patienten der Zirrhose-Gruppe eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion erhalten hatten. Die Operationsdauer war in beiden Gruppen mit 333 ± 49 vs. 342 ± 73 min ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,239$) (Tabelle 8).

Patienten mit Leberzirrhose benötigten mit $5,9 \pm 12$ Einheiten nahezu doppelt so viele Erythrozytenkonzentrate verglichen mit Patienten der Kontrollgruppe (3 ± 3 Einheiten, $p=0,794$). Gleiches entsprach dem Verbrauch von FFP (fresh frozen plasma) mit $12,4 \pm 23,1$ vs. $6,8 \pm 9$ Einheiten ($p=0,699$). Der höhere perioperative Blutbedarf zeigte in der statistischen Analyse jedoch jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 8).

Der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation war in der Zirrhose-Gruppe mit $8,6 \pm 11$ gegenüber $3,7 \pm 5,6$ Tagen in der Kontroll-Gruppe jedoch statistisch signifikant länger ($p=0,032$). Gleiches betraf den gesamten stationären Krankenhausaufenthalt ($27,9 \pm 13,6$ versus $24,3 \pm 13,4$ Tage), letzterer jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,291$) (Abbildung 4, Tabelle 8).

Die Häufigkeit einer Re-Laparotomie nach vorherigem Eingriff an der Bauchspeicheldrüse war ebenfalls statistisch signifikant höher bei Patienten mit Leberzirrhose (34,3%) verglichen mit Patienten ohne Zirrhose (12,5%, $p=0,039$). Es

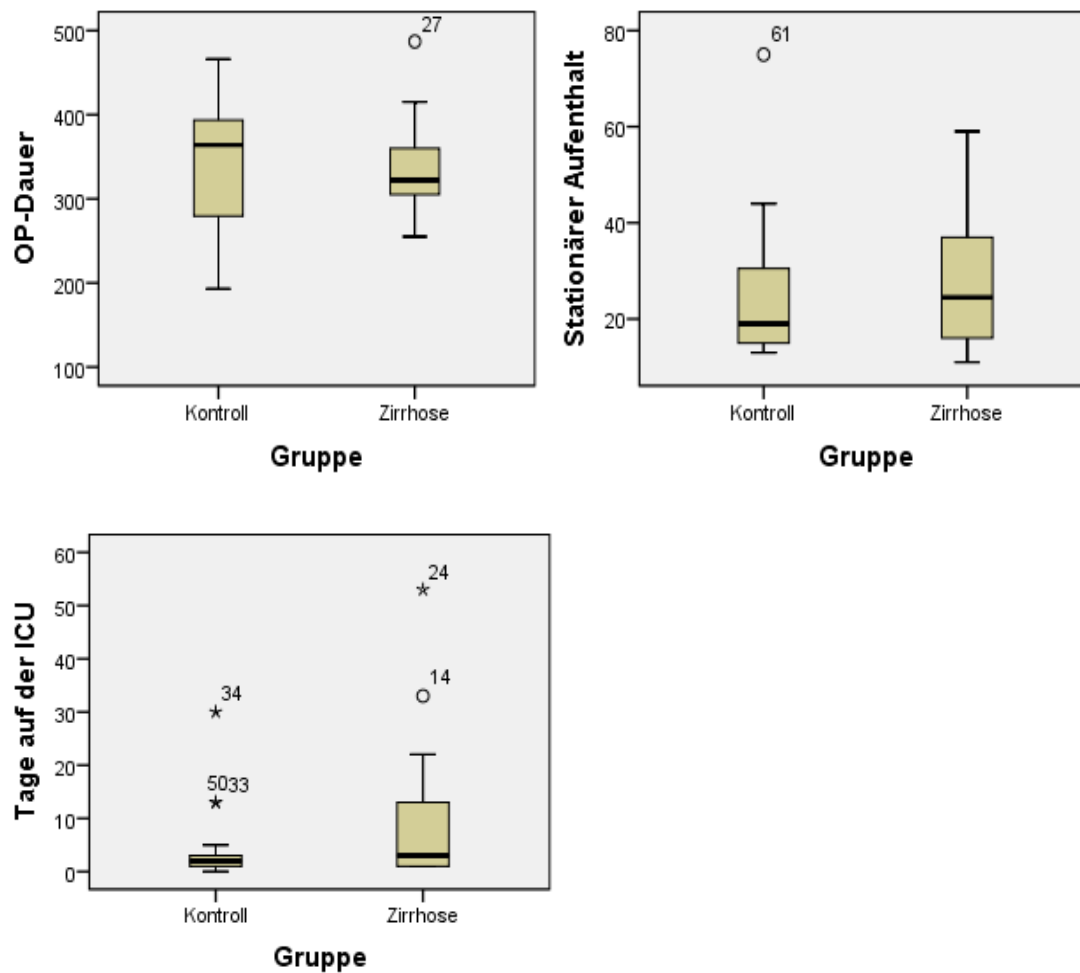
verstarben insgesamt 3 Patienten der Zirrhose-Gruppe (9%) und kein Patient der Kontroll-Gruppe. Dieser Unterschied war mit $p=0,076$ statistisch nicht signifikant (Tabelle 8).

Tabelle 8: Operative Daten zur Fall-Kontroll-Studie Leberzirrhose

Parameter	Zirrhose-Gruppe (n=32)	Kontroll-Gruppe (n=32)	p-Wert
OP-Verfahren:			0.246
- pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion	22	26	
- klassische Kausch-Whipple Operation	4	3	
- duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion	5	-	
- totale Pankreatektomie	-	1	
- Pankreaslinksresektion	1	2	
OP-Dauer, min	333 ± 49	342 ± 73	0.239
Erythrozytenkonzentrate, Einheiten	5.9 ± 12	3 ± 3	0.794
Fresh frozen plasma (FFP), Einheiten	12.4 ± 23.1	6.8 ± 9	0.699
Dauer Intensivstation, Tage	8.6 ± 11	3.7 ± 5.6	0.032*
Dauer Gesamt stationärer Aufenthalt, Tage	27.9 ± 13.6	24.3 ± 13.4	0.291
Relaparatomie, n (%)	11 (34,3%)	4 (12,5%)	0.039*
Mortalität, n (%)	3 (9%)	0	0.076

* statistisch signifikant

Abbildung 4: Operationsdauer, Intensiv-Aufenthalt und Gesamt-Stationärer Aufenthalt



Im postoperativen Verlauf traten bei Patienten mit der Ko-Morbidität Leberzirrhose statistisch signifikant häufiger Komplikationen auf (69% versus 44%, $p=0,044$). Dies betraf vor allem Komplikationen der Major-Kategorie (47% versus 22%, $p=0,035$), während Minor-Komplikationen jeweils mit einer Häufigkeit von 22% beobachtet wurden. Nähere Auskunft über die Art der Komplikation gibt die Tabelle 9.

Tabelle 9: Komplikationen nach Pankreaseingriff bei Patienten mit Ko-Morbidität Leberzirrhose (Fall-Kontroll-Studie)

Parameter	Zirrhose-Gruppe (n=32)	Kontroll-Gruppe (n=32)	p-Wert
Inzidenz Komplikation, n (%)			
Gesamt	22 (69)	14 (44)	0.044*
- Major	15 (47)	7 (22)	0.035*
- Minor	7 (22)	7 (22)	1.0
Major Komplikationen °, n (%)			
Pankreasfistel Grad C	5 (16)	1 (3)	
Pankreasfistel Grad B	1 (3)	3 (9)	
Galleleck	1 (3)	2 (6)	
Leberinsuffizienz (temporär)	1 (3)	-	
Leberversagen	1 (3)	-	
Intraabdomineller Abszess	-	1 (3)	
Kolonperforation	1 (3)	-	
Leberabszess	1 (3)	-	
Wunddehizens	1 (3)	2 (6)	
Postoperative Blutung	1 (3)	-	
Sepsis	4 (13)	-	
Respiratorische Insuffizienz	1 (3)	-	
Minor Komplikationen °, n (%)			
Aszites	4 (13)	-	
Pankreasfistel Grad A	1 (3)	-	
Paralytischer Ileus	3 (9)	-	
Wundheilungsstörung	5 (16)	5(16)	
Lymphfistel	-	2 (6)	
Endokarditis	-	1 (3)	
Pneumonie	3 (9)	1 (3)	
Laryngitis	1 (3)	-	
Delir	1 (3)	-	
Vorhofflimmern	1 (3)	-	

° mehrere Ereignisse sind möglich. * * statistisch signifikant

3.2. Ko-Morbidität Niereninsuffizienz

3.2.1. Patientenkollektiv

Eine Bauchspeicheldrüsenoperation bei Patienten mit Ko-Morbidität Niereninsuffizienz erfolgte in insgesamt 25 Fällen. Dies betraf 16 Männer und 9 Frauen mit einem mittleren Alter von $70,6 \pm 8,8$ Jahren. Bei 16 Patienten bestand eine Niereninsuffizienz im Stadium III, bei 4 Patienten im Stadium IV und bei 5 Patienten im Stadium V entsprechend der Klassifikation der amerikanischen National Kidney Foundation (NKF-KDOQI Guidelines). Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Kreatinin $2,6 \pm 1,9$ mg/dl, der Harnstoff 72 ± 54 mg/dl und das Kalium $4,5 \pm 0,7$ mmol/l im Serum, die mittlere GFR war $33,85 \pm 22$ ml/min/1,73m². Die zur Operation führenden Indikationen waren duktales Adenokarzinom (n=9), Papillenkarzinom (n=4), chronische Pankreatitis (n=4), Pankreasadenom (n=3), Nierenzellkarzinom Metastase (n=2) sowie distales Gallengangskarzinom, Sarkom und neuroendokriner Tumor in je einem Fall. Einmal lag ein T1-Tumorstadium, sechsmal ein T2- und siebenmal ein T3-Stadium vor, die durchschnittliche Tumorgöße wurde mit $56,05 \pm 23$ mm angegeben.

Die Erkrankung war in den meisten Fällen im Pankreaskopf lokalisiert (n=17, 68%), seltener in Korpus (n=2, 8%) oder Schwanzbereich (n=6, 24%) der Drüse. Daher erfolgte bei insgesamt 17 Patienten eine Pankreaskopfresektion (pyloruserhaltend n=12, klassisch n. Kausch-Whipple n=5), bei 7 Patienten eine Pankreaslinksresektion und einmal eine totale Pankreatektomie. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 340 ± 92 min. Im Mittel wurden $1,4 \pm 2,3$ Einheiten Erythrozytenkonzentrate sowie $2,3 \pm 2,7$ Einheiten FFP (fresh frozen plasma) transfundiert. Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Mittel 26 ± 35 Tage, der gesamte stationäre Aufenthalt 41 ± 38 Tage.

Während des postoperativen Verlaufs traten bei insgesamt 21 der 25 (84%) Patienten Komplikationen auf. Dabei wurden bei 6 (24%) Patienten Komplikationen der Minor-Kategorie beobachtet, wohingegen 15 (60%) Patienten schwere (Major-) Komplikationen entwickelten. Eine Re-Operation erfolgte bei 10 Patienten (40%), und es verstarben insgesamt 7 Patienten mit Ko-Morbidität Niereninsuffizienz nach Bauchspeicheldrüseneingriff, was einer Mortalität von 28% entspricht.

Anhand einer ROC-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin

und postoperativer Mortalität bzw. Komplikation untersucht (Abbildungen 5 + 6). Bei einem Serumkreatinin von 1,305 mg/dl bestand eine Sensitivität von 87,5% bzw. Spezifität von 61,9% für das Auftreten postoperativer Mortalität. Die Fläche unter der ROC-Kurve (Fläche unter der ROC Kurve) betrug 0,72, so dass eine annehmbare Testaussage gegeben war. Da das 95%-Konfidenzintervall jedoch weit auseinander lag (0,57 - 0,88), ist aus statistischen Gründen eine höhere Stichprobe unerlässlich, um eine sichere Aussage treffen zu können, ob ab einem Serumkreatinin von 1,305 mg/dl mit hoher Wahrscheinlichkeit die Operation nicht überlebt wird. Selbige Schlussfolgerung gilt für die Analyse zum Auftreten einer Komplikation (Tabelle 10).

Tabelle 10: ROC Analyse für Serumkreatinin und postoperative Mortalität bzw. Komplikation

	Area under ROC curve (+ SD)	95% Konfidenz-Intervall	Kreatinin [mg/dl]	Sensitivität	Spezifität
Tod	0.72 +- 0.07	0.57 - 0.88	1.305	0.88	0.62
Komplikation	0.70 +- 0.07	0.56 - 0.86	1.305	0.63	0.80

Abbildung 5: ROC- Analyse Serumkreatinin und Mortalität

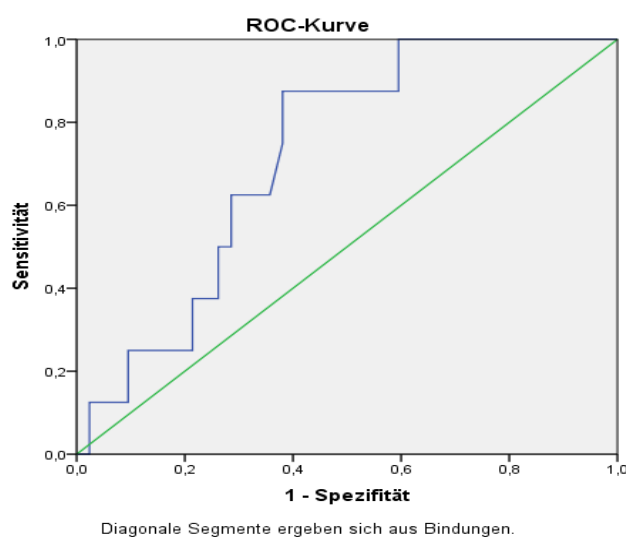
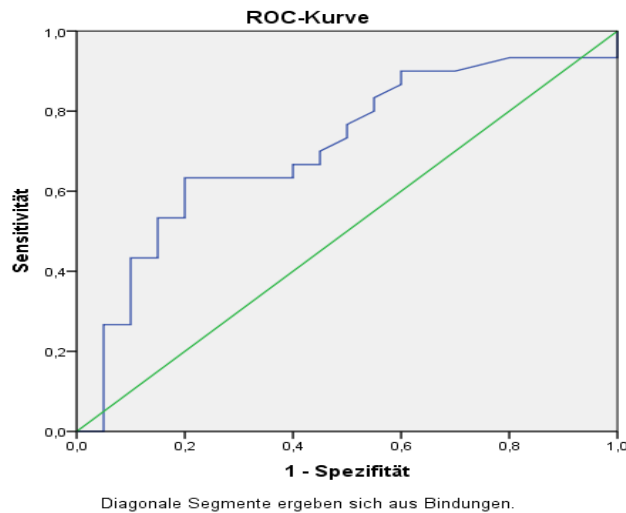


Abbildung 6: ROC- Analyse Serumkreatinin und Komplikation



Wurde die GFR im Rahmen der ROC-Analyse untersucht, so ergab sich folgendes Bild: Ab einer GFR von 59,03 ml/min/1,73m² betrug die Sensitivität für Komplikationen im postoperativen Verlauf 76%, die Spezifität 70% (Fläche unter der ROC Kurve = 0,73; Standard Fläche = 0,07; 95% Konfidenzintervall = 0,58-0,88). Ab einer GFR von 47,75 ml/min/1,73m² war die Sensitivität für Mortalität im postoperativen Verlauf 75%, die Spezifität 70% (Fläche unter der ROC Kurve = 0,74; Standard Fläche = 0,07; 95% Konfidenzintervall = 0,60-0,88) (Abbildungen 7 + 8).

Auch hier gilt, dass beide Messwerte aufgrund der Fläche unter der ROC-Kurve ($\geq 0,7$) annehmbar sind (Tabelle 11), jedoch aufgrund der großen Streuung einer Überprüfung anhand eines größeren Patientenkollektivs bedürfen, so dass in Folge dieser Untersuchungen sowohl die GFR als auch das Serumkreatinin nicht als prädiktive Marker für das Auftreten von Mortalität oder postoperativen Komplikationen nach Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse verwendet werden können.

Tabelle 11: ROC- Analyse für GFR und postoperative Mortalität bzw. Komplikation

	Area under ROC curve (+ SD)	95% Konfidenz-Intervall	GFR [ml/min/1,73m ²]	Sensitivität	Spezifität
Tod	0.74 +- 0.07	0.60 - 0.88	47.75	0.75	0.70
Komplikation	0.73 +- 0.07	0.58 - 0.88	59.03	0.76	0.70

Abbildung 7: ROC-Analyse GFR und Mortalität

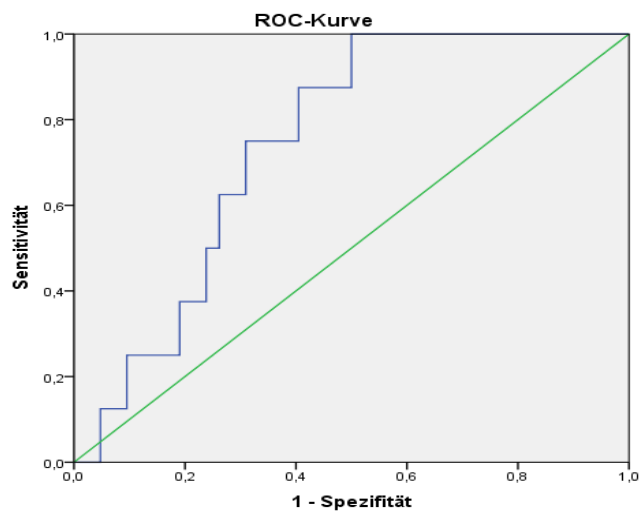
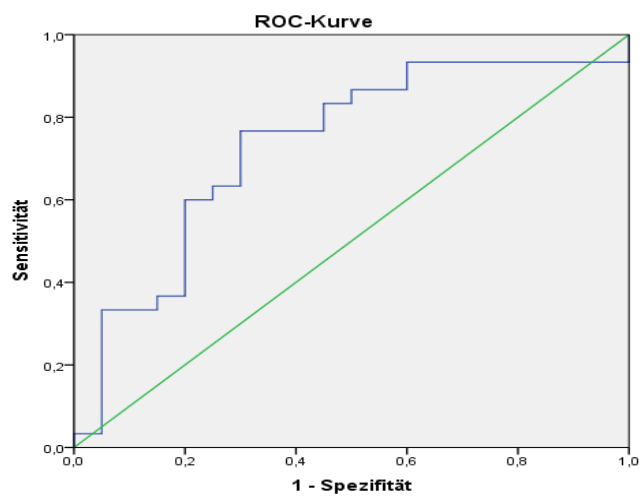


Abbildung 8: ROC-Analyse GFR und Komplikation



3.2.2. Fall-Kontroll-Studie

Zur Analyse von postoperativer Morbidität und Mortalität wurden allen 25 operierten Patienten mit Niereninsuffizienz genau 25 an der Bauchspeicheldrüse operierte Patienten ohne Niereninsuffizienz gegenübergestellt, wobei zwecks Vergleichbarkeit beider Gruppen die Patientenkollektive identisch bezüglich Alter, Geschlecht, Diagnose und Erkrankungslokalisation sein sollten. Diese Zuteilung war effektiv für die Kriterien Geschlecht ($p=1,0$), Indikation ($p=1,0$), Erkrankungslokalisation ($p=1,0$) und Alter ($p=0,762$) (Tabelle 12).

Die angegebenen Laborwerte wiesen erwartungsgemäß einen statistisch signifikanten Unterschied für Harnstoff (72 ± 54 versus 39 ± 13 , $p=0,005$), Kreatinin ($2,6 \pm 1,9$ versus $0,9 \pm 0,3$, $p<0,001$) und Kalium ($4,5 \pm 0,7$ versus $4 \pm 0,5$, $p=0,016$) im Patientenserum auf. Ebenso war die präoperativ gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Niereninsuffizienzgruppe mit $33,85 \pm 22$ ml/min/1,73m² statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe mit $90,75 \pm 37$ ml/min/1,73m² ($p<0,001$) (Abbildung 9).

Obwohl das Tumorstadium in der Niereninsuffizienzgruppe weniger ausgeprägt war (T1: 7,1 versus 6,7%, T2: 42,9 versus 26,7%, T3: 50 versus 53,3%, T4: 0 versus 13%), erwies sich der letztlich im Rahmen der histologischen Aufarbeitung gemessene Tumordurchmesser als statistisch signifikant größer ($56,05 \pm 23$ versus $40,88 \pm 14$ mm) verglichen mit der Kontrollgruppe ($p=0,032$) (Tabelle 12).

Abbildung 9: Kalium, Kreatinin, Harnstoff im Serum sowie GFR

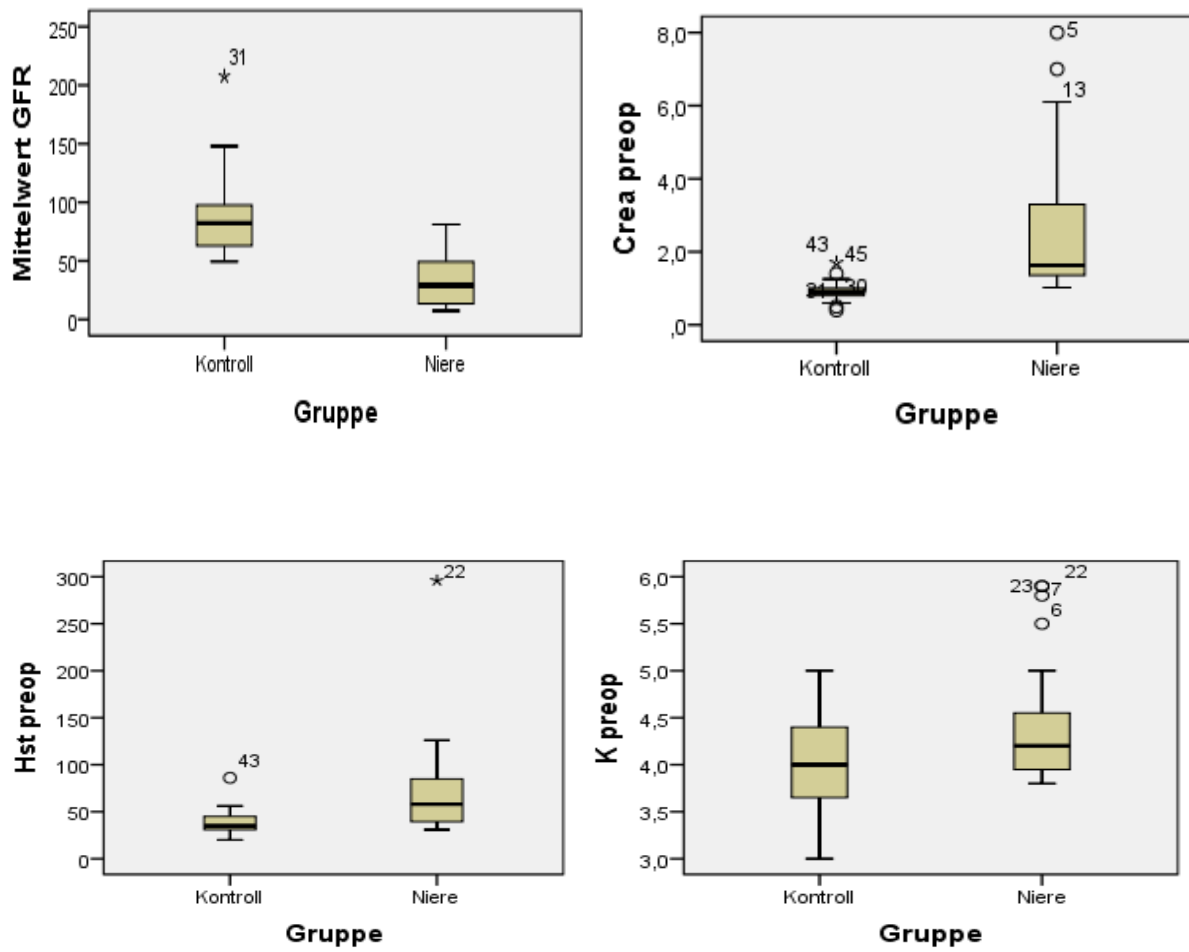


Tabelle 12: Demographische Daten zur Fall-Kontroll-Studie Niereninsuffizienz

Parameter	Niereninsuffizienz-Gruppe (n=25)	Kontroll-Gruppe (n=25)	p-Wert
Geschlecht, n (%)			
Männer / Frauen	16 (64%) / 9 (36%)	16 (64%) / 9 (36%)	1.0
Alter, Jahre	70.6 ± 8.8	69.9 ± 8.1	0.762
Diagnose, n (%)			1.0
Duktales Adenokarzinom	9 (36%)	9 (36%)	
Papillenkarcinom	4 (16%)	4 (16%)	
Chronische Pankreatitis	4 (16%)	4 (16%)	
Pankreasadenom	3 (12%)	3 (12%)	
Metastase NCC	2 (8%)	2 (8%)	
Distales Gallengangskarcinom	1 (4%)	1 (4%)	
Neuroendokriner Tumor	1 (4%)	1 (4%)	
Sarkom	1 (4%)	1 (4%)	
Lokalisation der Erkrankung, n (%)			
Kopf/ Korpus/ Schwanzbereich	17 / 2 / 6 (68/ 8/ 24%)	17 / 2 / 6 (68/ 8/ 24%)	1.0
Tumorstadium, n (%) **			
T1/T2/T3/T4	1 / 6 / 7 / 0 (7.1 / 42.9 / 50 / 0%)	1 / 4 / 8 / 2 (6.7 / 26.7 / 53.3 / 13.3%)	0.271
Tumorgröße, m **	56,05 ± 23,72	40.88 ± 14.27	0.032*
GFR präoperativ, ml/min/1.73m ²	33.85 ± 22.84	90.74 ± 37.56	<0.001*
Präoperative Serumwerte			
Kreatinin (mg/dl)	2.6 ± 1.9	0.9 ± 0.3	<0.001*
Harnstoff (mg/dl)	72 ± 54	39 ± 13	0.005*
Kalium (mmol/l)	4.5 ± 0.7	4.0 ± 0.5	0.016*

** gilt für Patienten mit maligner Erkrankung, * statistisch signifikant

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht für das durchgeführte Operationsverfahren ($p=0,534$). Demnach wurden in beiden Gruppen jeweils 17 Pankreaskopfresektionen, in pyloruserhaltender oder klassischer Technik, durchgeführt. Die Anzahl der durchgeführten Pankreaslinksresektion war mit 7 bzw. 8 Fällen ebenfalls vergleichbar. Eine totale Pankreatektomie, ein Eingriff, welcher aufgrund der nicht erforderlichen chirurgischen Versorgung von Rest-Pankreasgewebe als weniger komplikationsträchtig angesehen wird (als eine Pankreaskopf- oder Pankreaslinksresektion), erfolgte einmal in der Niereninsuffizienzgruppe (Tabelle 13).s

Sowohl die Operationsdauer (340 ± 9 versus 300 ± 75 min, $p=0,095$) als auch der Transfusionsbedarf an Erythrozyten ($1,4 \pm 2,3$ versus $1,9 \pm 1,8$ Einheiten, $p=0,382$) bzw. FFP ($2,3 \pm 2,7$ versus $1,3 \pm 1,7$ Einheiten, $p=0,129$) war vergleichbar in beiden Gruppen (Tabelle 13).

Der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation war in der Niereninsuffizienz-Gruppe mit 26 ± 35 Tagen gegenüber 4 ± 5 Tagen in der Kontroll-Gruppe statistisch signifikant verlängert ($p=0,004$). Auch war der Gesamt-Krankenhausaufenthalt in dieser Gruppe mit 41 ± 38 Tagen gegenüber 29 ± 15 Tagen deutlich verlängert, ohne jedoch statistisches Signifikanzniveau zu erreichen ($p=0,167$).

Bei insgesamt 10 der 25 (40%) Patienten mit Ko-Morbidität Niereninsuffizienz musste eine Re-Laparotomie aus verschiedenen Gründen erfolgen. Dabei handelte es sich um eine insuffizientes Pylorojejunostoma (4%), zwei insuffiziente Biliodigestive Anastomosen (8%), eine insuffiziente Pankreasanastomose (4%), eine Dünndarmperforation (4%), eine Kolonperforation (4%), eine Pankreasschwanznekrose (4%), zwei Platzbäuche (8%) und einen intraabdominellen Abszess (4%).

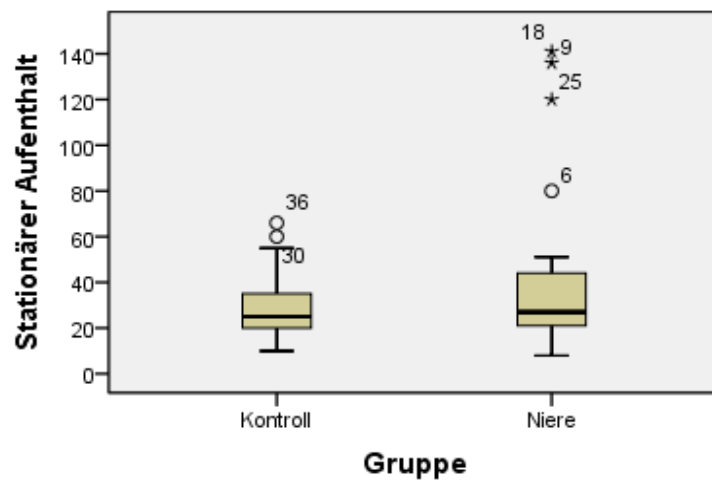
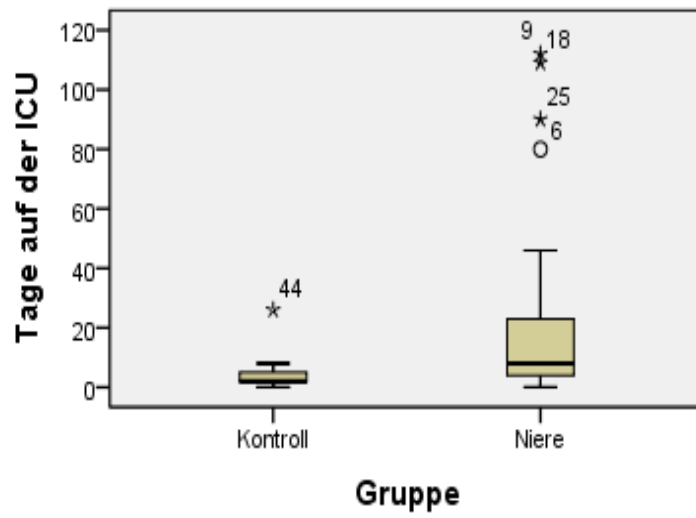
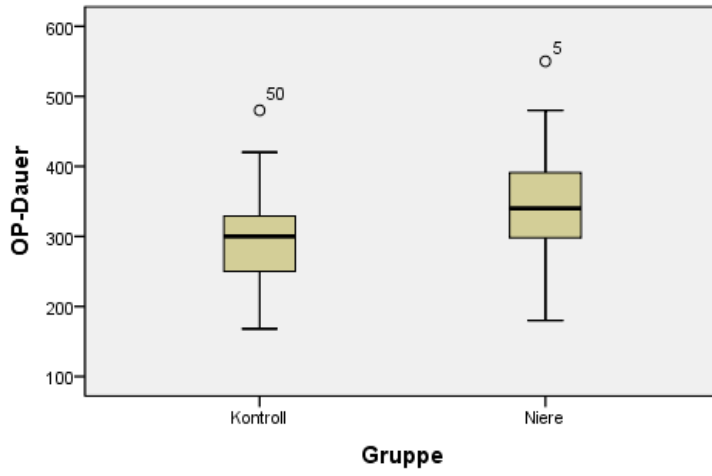
Dies betraf demnach statistisch signifikant häufiger ($p=0,008$) Patienten mit Niereninsuffizienz als Patienten ohne Niereninsuffizienz (2/25, 8%). Die Gründe hierfür waren eine insuffiziente Pylorojejunostoma (4%) und ein intraabdomineller Abszess (4%). Es verstarben insgesamt 7 Patienten (28%) mit Ko-Morbidität Niereninsuffizienz im postoperativen Verlauf verglichen mit einem Patienten (4%) in der Kontroll-Gruppe. Dieser Unterschied war mit $p=0,021$ ebenfalls statistisch signifikant (Tabelle 13).

Tabelle 13: Operative Daten der Fall-Kontroll-Studie Niereninsuffizienz

Parameter	Niereninsuffizienz-Gruppe (n=25)	Kontroll-Gruppe (n=25)	p-Wert
OP-Verfahren:	12 (48%)	9 (36%)	0.534
-pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion	5 (20%)	8 (32%)	
- klassische Kausch-Whipple Operation	7 (28%)	8 (32%)	
-Pankreaslinksresektion	1 (4%)	-	
-totale Pankreatektomie			
OP-Dauer, min	340 ± 92	300 ± 75	0.095
Erythrozytenkonzentrate, Einheiten	1.4 ± 2.3	1.9 ± 1.8	0.382
Fresh frozen plasma (FFP), Einheiten	2.3 ± 2.7	1.3 ± 1.7	0.129
Dauer Intensivstation, Tage	26 ± 35	4 ± 5	0.004*
Dauer Gesamt stationärer Aufenthalt, Tage	41 ± 38	29 ± 15	0.167
Relaparotomie, n (%)	10 (40%)	2 (8%)	0.008*
Mortalität, n (%)	7 (28%)	1 (4%)	0.021*

* statistisch signifikant

Abb.10: OP-Dauer, Intensivaufenthalt, Stationärer Aufenthalt



Im postoperativen Verlauf nach Eingriff an der Bauchspeicheldrüse traten bei Patienten mit Ko-Morbidität Niereninsuffizienz statistisch signifikant häufiger Komplikationen auf (84 versus 36%, $p=0,001$). Dies betraf vor allem Komplikationen der Major-Kategorie (60 versus 20%, $p=0,04$), wohingegen Komplikationen der Minor-Kategorie häufiger in der Niereninsuffizienz-Gruppe beobachtet wurden (24 versus 16%), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,48$). Nähere Auskunft über die Art der Komplikationen gibt die Tabelle 14.

Tabelle 14: Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie Chronische Niereninsuffizienz

Parameter	Niereninsuffizienz-Gruppe (n=25)	Kontroll-Gruppe (n=25)	p-Wert
Patienten mit Komplikationen, n (%)			
Gesamt	21 (84%)	9 (36%)	0.001*
- Major	15 (60%)	5 (20%)	0.04*
- Minor	6 (24%)	4 (16%)	0.48

Major Komplikationen ; n (%)			
Sepsis	8 (32%)	1 (4%)	
Insuffizienz Pylorojejunostomie	1 (4%)	1 (4%)	
Insuffizienz Biliodigestive Anastomose	2 (8%)	-	
Insuffizienz Pankreasanastomose	1 (4%)	-	
Dünndarmperforation	1 (4%)	-	
Hypoxischer Hirnschaden nach Reanimation	1 (4%)	-	
Intraabdomineller Abszess	2 (8%)	2 (8%)	
Kardiogener Schock	1 (4%)	-	
Kolonperforation	1 (4%)	-	
Lungenarterienembolie	-	1 (4%)	
Leberversagen	1 (4%)	-	
Multiorganversagen	1 (4%)	-	
Pankreasfistel Grad A	2 (8%)	1 (4%)	
Pankreasschwanz-Nekrose	1 (4%)	-	
Peritonitis	2 (8%)	-	
Platzbauch	2 (8%)	-	
Respiratorische Insuffizienz	3 (12%)	-	
Pleuraempyem	1 (4%)	-	
Disseminierte Intravasale Gerinnung	1 (4%)	-	
Herzinfarkt	1 (4%)	-	

Minor Komplikationen ; n (%)			
Pneumonie	6 (24%)	2 (8%)	
Wundheilungsstörung	3 (12%)	-	
Darmatonie	1 (4%)	2 (8%)	
Vorhofflimmern	2 (8%)	-	
Delir	2 (8%)	-	
Aszites	-	1 (4%)	
Ulcus ventriculi Blutung	1 (4%)	-	
Pleuraerguss	-	1 (4%)	
Synkope	1 (4%)	-	
Übelkeit	1 (4%)	-	
Cholangitis	-	1 (4%)	
Chylusfistel	1 (4%)	-	
Diarrhoe	-	1 (4%)	
Durchgangssyndrom	1 (4%)	-	
Erbrechen	1 (4%)	-	
Hypertensive Krise	1 (4%)	-	

° mehrere Ereignisse möglich, * statistisch signifikant

4. Diskussion

4.1. Allgemeines

Kenntnisse über den Einfluss von Nebenerkrankungen vor dem Hintergrund einer steigenden Anzahl von Operationen am Pankreas und den Veränderungen der Alterspyramide in den westlichen Industrienationen gewinnen zunehmend an Bedeutung. Immerhin stellt die Operation die einzig kurative Behandlungsoption für bösartige Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse dar.

Aufgrund standardisierter Verfahren und verbesserter Intensivmedizin konnte eine Senkung der peri- und postoperativen Mortalität erzielt werden. Damit wurden die Grenzen der Resektabilität in den letzten Jahren aufgelockert und auch fortgeschrittenere Tumorstadien mit dem Ziel operiert, durch Entfernen des Primärtumors die Lebensdauer der Patienten zu verbessern [*Büchler 2000, Trede 1990, Talar-Wojnarowska 2003*].

Das Alter an sich stellt mittlerweile keine Kontraindikation für einen solch komplizierten Eingriff mehr dar [*Adler 2007*]. Auch den Operationsverlauf beeinflussende Medikamente (z.B. ASS, Marcumar, Metformin etc.) sind heute kein Hindernis für eine Bauchspeicheldrüsenoperation. Es gehört zum anästhesiologischen Standard, dass Metformin aufgrund der Gefahr des Auftretens einer Laktatazidose zwei Tage präoperativ abgesetzt und durch eine Blutzucker abhängige Insulingabe ersetzt wird. Für ASS gilt ein Abstand von einer Woche bei größeren elektiven Eingriffen präoperativ und für Marcumar 2 Tage mit Umstellung auf Heparin abhängig vom Quick-Wert [*Tamai 2006, Jàmbor 2009*].

Liegen jedoch schwerwiegende Begleiterkrankungen vor, sollte die Entscheidung zu einem operativen Eingriff auf der Basis von wissenschaftlichen Untersuchungen getroffen werden. Im Rahmen der individuellen Risiko-/Nutzen-Abschätzung gibt es zahlreiche Empfehlungen bezüglich kardio-vaskulärer Nebenerkrankungen wie symptomatische Carotisstenose, koronare Herzkrankheit oder ähnliches [*Klemperer 1998, Morisaki 2010*]. Die Bedeutung einer koexistenten Nieren- oder Leberinsuffizienz ist jedoch für Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse weitgehend unbekannt, auch wenn zahlreiche Autoren in den letzten Jahren einen negativen Einfluss auf die postoperative

Mortalitätsrate für viszeralchirurgische Operationen nachweisen konnten [*Nguyen 2009, Csikesz 2009, Kamphues 2011, Tabelle 15*].

4.2. Leberzirrhose

Es gibt zahlreiche Studien, die eine erhöhte Mortalitätsrate bei Vorliegen einer Leberzirrhose bei elektiven operativen Eingriffen berichten. Dementsprechend zeigten Nguyen et al., dass Zirrhose-Patienten, welche eine kolorektale Operation erhielten, eine Mortalität von 14% im Verhältnis zu nur 5% bei Patienten ohne Leberzirrhose aufwiesen. Dabei lag auch die postoperative Komplikationsrate in der Zirrhose-Gruppe mit 43.3% vs. 34.8% signifikant höher als in der Kontrollgruppe [Nguyen 2009].

Mit der Untersuchung einer großen Anzahl von Patienten (>6000) zeigten Csikesz et al. sogar, dass das Ausmaß der Leberzirrhose von Bedeutung zu sein scheint. Demnach betrug die Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose 6% und bei begleitender portaler Hypertension sogar 17% [Fan 1995]. Zu einer ähnlichen Feststellung kam man in der kardiovaskulären Chirurgie mit einer Mortalität von 11% bei Patienten mit Leberzirrhose und einem Anstieg auf 24% bei zusätzlicher portaler Hypertension [Csikesz 2008]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zahlreiche Autoren eine zunehmende Mortalität bei elektiven Eingriffen für Patienten mit der Nebenerkrankung Leberzirrhose berichteten, welche von 4% bis 54% variiert (siehe auch Tabelle 15), wobei auch das Ausmaß der Leberzirrhose (mit versus ohne portaler Hypertension) von direkter Bedeutung ist. In diesem Zusammenhang beschrieben Csikesz et al., dass Patienten mit Leberzirrhose (abhängig vom Eingriff: Cholezystektomie, Kolektomie, koronare arterielle Bypasschirurgie, abdominale Aortenaneurysmachirurgie) ein 3.4-fach bis 8-fach und Patienten mit zusätzlicher portaler Hypertension sogar ein 7.8-fach bis 22.7-fach erhöhtes Todesrisiko hatten [Fan 1995].

Nach intensiver Literaturrecherche waren Daten für die Pankreaschirurgie nicht zu finden. Ausgewählte Zentren berichteten über Mortalitätsraten von unter 5% nach Pankreaschirurgie [Birkmeyer 2002, Cress 2006, Orr 2010]. In unserer Patientengruppe ohne Leberzirrhose starb kein Patient nach der Operation, dagegen betrug in der Zirrhose-Gruppe die Mortalität 9% was für ein deutlich erhöhtes Sterberisiko dieses Patientenkollektives spricht und die Berichte der Literatur zu anderen Eingriffen im Kern bestätigt.

Tabelle 15: Literaturübersicht zur postoperativen Mortalität von Patienten mit der Ko-Morbidität Leberzirrhose

Operation	n	Tot (n)	%	Ref.	Zeitraum
<u>Koloneingriffe</u>					
Kolektomie	54	13	24	[Metcalf 1987]	1970-1984
Kolektomie	9	5	55	[Doberneck 1983]	1975-1982
Kolon	41	11	26	[Meunier 2008]	1993-2006
Kolorektal	2909	407	14	[Nguyen 2009]	1998-2005
Kolorektal	1133	329	29	[Nguyen 2009]	1998-2005
Kolektomie	4764	286	6	[Fan 1995]	1998-2005
Kolektomie (mit portaler Hypertension)	1341	228	17	[Fan 1995]	1998-2005
Mittelwert der Mortalität	1464	182	22,5		
<u>Cholezystektomien</u>					
Cholezystektomie	49	5	10,2	[Bloch 1985]	1972-1984
Cholezystektomie	39	8	21	[Garrison 1984]	1975-1982
Cholezystektomie	17	3	18	[Mansour 1997]	1984-1996
Cholezystektomie	14	0	0	[Yerdel 1997]	1991-1996
Cholezystektomie	226	2	0,88	[Yeh 2002]	1991-2000
Laparoskopische Cholezystektomie	25	0	0	[Sleemann 1998]	1992-1996
Cholezystektomie	48	0	0	[Fernandes 2000]	1993-1998
Cholezystektomie	11532	231	2	[Csikesz 2008]	1998-2005
Cholezystektomie (mit portaler Hypertension)	2464	148	6	[Csikesz 2008]	1998-2005
Mittelwert der Mortalität	1601	44	6,5		

<u>Hernieneingriffe</u>					
Umbilikale Herniorrhaphie	39	3	8	[Leonetti 1984]	1972-1982
Umbilikale Herniorrhaphie	8	0	0	[Mansour 1997]	1984-1996
Umbilikale Herniorrhaphie	15	0	0	[De la Pena 2000]	1994-1997
Mittelwert der Mortalität	21	1	2,7		
<u>Eingriffe an Gefäßen</u>					
Kardiovaskulär	42	4	9,5	[Morisaki 2004]	1991-2009
CABG	1320	145	11	[Csikesz 2008]	1998-2005
CABG (mit portaler Hypertension)	255	61	24	[Csikesz 2008]	1998-2005
Aortenaneurysma	739	56	7,5	[Csikesz 2008]	1998-2005
Aortenaneurysma (mit portaler Hypertension)	154	15	9,5	[Csikesz 2008]	1998-2005
Mittelwert der Mortalität	502	56	12,3		
<u>Visceralchirurgische Eingriffe</u>					
Intra-abdominell	51	34	67	[Aranha 1986]	1971-1984
Dünndarm	46	16	34,8	[Doberneck 1983]	1972-1982
Magenulkus	69	37	54	[Lehnert 1993]	1972-1991
Magenulkus	26	9	35	[Garrison 1984]	1975-1982
Magenbypass	125	5	4	[Brolin 1998]	1975-1987
Gallengang	39	8	21	[Cryer 1985]	1977-1981
Appendix	69	7	9	[Poulsen 2000]	1977-1993
Ösophagektomie	18	3	16,7	[Tachibana 2000]	1981-1999
Diverse gastrointestinale Operationen	54	21	39	[Mansour 1997]	1984-1996
HCC Resektion	54	7	13	[Fan 1995]	1989-1994
HCC Resektion	82	13	16	[The 2005]	1993-2003
Mittlere Mortalität	58	15	30		

Obwohl hinlänglich bekannt ist, dass eine begleitende Lebererkrankung einen negativen Einfluss auf den postoperativen Genesungsprozess hat, existiert bisher kein verbindliches Modell zur Einschätzung des individuellen operativen Risikos. Befeler et al. untersuchten Patienten mit bioptisch gesicherter Leberzirrhose, welche sich einer offenen oder laparoskopischen Cholezystektomie unterzogen. Von diesen Patienten verstarben 17% postoperativ und daraus schlossen die Autoren, dass ein MELD-Score ≥ 14 ein guter klinischer Prädiktor für ein schlechtes Outcome darstellt [*Befeler 2005*].

Diese Einschätzung steht im Gegensatz zu unserem Ergebnis mit einem MELD-Score ≥ 20 als Cut-Off für erhöhte postoperative Mortalität. The und Kollegen kamen zu dem gleichen Ergebnis mit einem MELD-Score = 20 und bei Northup et al. verstarben Patienten nach abdominaler Chirurgie ab einem MELD-Score = 23 [*Teh 2007, Northup 2005*]. In unserem Patientenkollektiv verstarben drei Patienten mit einem MELD-Score von 6, 8 und 22 Punkten. Es bestand dabei kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MELD-Score als prädiktiver Faktor und der Mortalität trotz einer hohen Sensitivität von 96% aber geringen Spezifität von nur 33% bei einer area under curve von nur 0.511 (standard error = 0.218; 95% confidence interval = 0.084-0.939). Ein Grund hierfür dürfte die geringe Patientenzahl sein.

In unseren Patientengruppe mit Leberzirrhose war der mittlere MELD-Score 11 ± 5 und die Mehrheit der Patienten hatten eine CTP-A Zirrhose (94%). Die Mortalität betrug 9% in der Zirrhose-Gruppe vs. 0% in der Kontroll-Gruppe. Jedoch verstarben beide CTP-B Zirrhose-Patienten postoperativ, während die Mortalität der CTP-A Patientengruppe 3.3% betrug, ein Resultat welches Patienten ohne Leberzirrhose entspricht [*Birkmeyer 1999, Cress 2006, Orr 2010*]. Zur Einschätzung des individuellen operativen Risikos stellte sich somit die CTP-Klassifizierung als sehr hilfreich dar.

Es besteht die Möglichkeit, dass der MELD-Score artifiziell ansteigt bei Patienten mit Pankreaserkrankungen. Der MELD Score dient zur Einschätzung des Schweregrades einer Lebererkrankung wobei in seine Berechnung die Parameter Kreatinin, Bilirubin und INR einfließen. Eine bestehende Hyperbilirubinämie im Rahmen

der tumorbedingten Gallengangsobstruktion führt daher zu einer Punktwertserhöhung im Rahmen des MELD -Score und reflektierte demnach nicht die Leberfunktion. Diese ist daher am besten durch die CTP-Klassifikation beschrieben, da diese Klassifikation nicht so stark vom Serum-Bilirubin abhängig ist, werden doch mehrere Faktoren zur Bewertung herangezogen. In seine Berechnung fließen die Parameter Albumin, Quick, INR, Vorhandensein von Aszites sowie Bestehen einer Enzephalopathie ein. Auch wenn hierbei noch immer ein erhöhtes Serumbilirubin Eingang findet, erscheint diese Klassifikation doch die zurzeit verlässlichste zu sein, um die Leberfunktion des zirrhotischen Patienten zu beurteilen. Die Pankreasoperation bei Patienten mit CTP-A Zirrhose war mit einer niedrigen Komplikationsrate sowie einer relativ geringen Mortalitätsrate verbunden. Die Empfehlung für eine Operation von Pankreastumoren bei Patienten mit Stadium CTP-B kann aus unserer Sicht nicht gegeben werden. Im Einzelfall sollte jedoch das individuelle operative Risiko gegen den möglichen Gewinn an Lebenszeit und Lebensqualität gründlich abgewogen werden. Hier werden weitere Untersuchungen zum Beispiel im Rahmen von Multicenter-Studien besonders für die Einschätzung der Patienten im Stadium CTP-B nötig sein. Für das Stadium CTP-C wird die Möglichkeit der Operation allgemein abgelehnt.

4.3. Niereninsuffizienz

In der Kontroll-Gruppe wurden bei 36% der Patienten (n=9) Komplikationen im postoperativen Verlauf beobachtet. Cameron et al. berichteten über eine Morbidität von 40% bei der Analyse von 1000 Pankreatikoduodenektomien zwischen 1969 und 2003 und Yeo et al. bei 650 Pankreatikoduodenektomien zwischen 1990 und 1996 von 41% Morbidität [Yeo 1999, Cameron 2006]. Unser Ergebnis ist somit gut vergleichbar mit größeren Studien. Demgegenüber sahen wir bei 84% der Patienten (n=21) der CNI-Gruppe postoperative Komplikationen, was einer deutlichen Steigerung entsprach. Untersuchungen aus anderen chirurgischen Fachbereichen belegten den negativen Einfluss einer Niereninsuffizienz als Begleiterkrankung im Hinblick auf postoperative Morbidität und Mortalität. Schwierigkeiten beim Vergleich der Studien entstanden jedoch durch die zahlreichen verschiedenen Definitionen der Niereninsuffizienz.

Adam und Kollegen ermittelten mit einer prospektiven Studie Risikofaktoren für postoperative Komplikationen bei 301 Patienten mit Pankreaskopfresektion. Komplikationen traten dabei bei 42% der Patienten auf, insgesamt 19 Parameter wurden als potentielle Risikofaktoren untersucht. Ein oberhalb des Normbereichs liegendes Kreatinin ($>1,2$ mg/dl) stellte in dieser Analyse einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen dar ($p=0.01$, Relatives Risiko = 2.7, 95%, KI =1.3 – 5.7). Immerhin 12% der untersuchten Patienten wiesen eine Nierenfunktionsstörung auf, jedoch keiner hatte eine vorbeschriebene Niereninsuffizienz (hier definiert mit Kreatinin $> 2,25$ mg/dl) [Adam 2004]. Auch die Untersuchungen von Gouma et al. kamen im Jahre 2000 bei der Analyse von 300 Pankreatikoduodenektomien zu dem Ergebnis, dass ein erhöhtes Kreatinin (> 1.3 mg/dl) einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen darstellte [Dirk 2000].

Die ROC-Analyse in unserer Untersuchung ergab, dass ab einem Kreatinin-Wert von 1.3 mg/dl die Wahrscheinlichkeit für das postoperative Versterben 87% Sensitivität und 61% Spezifität betrug. Komplikationen traten ebenfalls ab einem Kreatinin-Wert von 1.3 mg/dl mit einer Sensitivität von 63% und einer Spezifität von 80% auf. Dieses Ergebnis unterstützt die genannten Beobachtungen.

In der Studie von Sugawara et al. wurden 250 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1984 bis 1996 eine Rekonstruktion ihres Bauchortenaneurysmas erhalten hatten. 33 Patienten hatten einen Kreatinin-Wert > 1.5 mg/dl und 217 Patienten < 1.5 mg/dl präoperativ. Das Auftreten von postoperativen Komplikationen war mit 30.9% vs. 12.9% signifikant erhöht in der Gruppe mit erhöhtem Kreatinin-Wert. Bei der Mortalitätsrate konnten die Autoren keinen signifikanten Unterschied feststellen (9.9% vs. 3.2%; $p = 0.013$) [Sugawara 1997]. Auch Barbosa et al. berichteten über ein höheres Auftreten von postoperativen Komplikationen wie Vorhofflimmern bei 16% (vs.8.3%), Low Cardiac Output Syndrome bei 14.4% (vs.8.5%) sowie Schlaganfall bei 5.5% (vs.2.10%) der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (vs. Kontroll-Gruppe) [Barbosa 2011].

Eine vergleichbar hohe Komplikationsrate von 84% in der CNI-Gruppe wurde außer bei abdominalen Notfalleingriffen bisher nicht beschrieben [Borlase 1987]. Wir haben es offensichtlich mit einem synergistischen Effekt zu tun, was bedeuten könnte,

dass sich die hohe Komplikationsrate nach Pankreaschirurgie mit der aus anderen Bereichen der Chirurgie erwiesenen 2- bis 3-fachen Risikoerhöhung bei bestehender Niereninsuffizienz im negativen Sinne verstärkt. Dieser Eindruck wurde bestätigt anhand der ermittelten Mortalitätsrate in der CNI-Gruppe mit 28% (7 Patienten), welche deutlich höher als die der Kontroll-Gruppe mit 7% (1 Patient) war ($p = 0.021$). Mit diesem Wert beschrieben wir ebenfalls Mortalitätsraten aus dem Bereich von Notfalleingriffen in der Visceralchirurgie [Wind 1999].

In 2011 veröffentlichte Untersuchungen aus dem Bereich der Herzchirurgie kamen zu folgenden Ergebnissen. Barbosa und Kollegen untersuchten den Einfluss auf Komplikationen und Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten nach Bypasschirurgie (CABG-coronary Arteria Bypass Graft). Von insgesamt 3.890 Patienten hatten 362 Patienten (9.3%) eine chronische Niereninsuffizienz. Diese wurde definiert ab einem präoperativen Kreatinin von 1.5 mg/dl. Der Vergleich der beiden Patientenkollektive ergab eine Mortalität in der CKD (Chronic Kidney disease) – Gruppe von 10.5% und in der Kontroll-Gruppe von 3.8% ($p < 0.001$) [Barbosa 2011] .

Oberhalb von 1mg/dl beginnt der sogenannte „blinde Bereich“ für Kreatinin-Werte. Hier besteht ein pathologischer Zustand für die Niere mit einer GFR < 80 ml/min, welcher jedoch noch Normwerte für das Serum-Kreatinin beschreibt. Deshalb sind folgende Zahlen aus der genannten Arbeit von Bedeutung. Wie in der Tabelle beschrieben, besteht eine deutliche Zunahme der Mortalität bei abnehmender GFR. Im Stadium III lag die GFR zwischen 30 und 59 ml/min und wurde als moderate Abnahme der GFR bezeichnet. In diesem moderaten Stadium betrug die Mortalität bereits 18.8% für Patienten mit CABG-Operation [Barbosa 2011]. Diese Beobachtung bestätigte das Ergebnis unserer ROC-Analyse zum Zusammenhang zwischen GFR und Mortalität. Ab einer GFR von 47.75 ml/min/1.73m² (Stadium III der Niereninsuffizienz) bestand ein starker Zusammenhang mit dem Ereignis Tod, Sensitivität 75% und Spezifität 69% (Tabelle 2.4).

Klassifikation der Beziehung Niereninsuffizienz und Mortalität [Barbosa 2011]

Tabelle 16: Niereninsuffizienz und Mortalität

Stadium	1 und 2	3	4	5
Nierenversagen				
Anzahl Patienten	21 (7.9%)	186 (69.9%)	47 (17.7%)	12 (4.5%)
Mortalität	4.8%	18.8%	31.9%	33.3%

Die Analyse der Komplikationen in unserer Auswertung ergab einen hohen Anteil von Infektionen mit Sepsis (8 von 25 Patienten), Pneumonie (6 von 25 Patienten), Wundheilungsstörungen (3 von 25 Patienten) und Anastomoseninsuffizienzen (4 von 25 Patienten) in der CNI-Gruppe. Dies könnte ein Hinweis auf ein gestörtes Immunsystem bei Niereninsuffizienz sein, haben doch Untersuchungen der Immunabwehr bei Dialysepatienten eine gestörte Funktion besonders der neutrophilen Granulozyten gezeigt. Die zur Chemotaxis, Phagozytose und zum intrazellulären Abtöten durch proteolytische Enzyme sowie durch toxische Sauerstoffradikale befähigten neutrophilen Granulozyten (PMNL's = Polymorphonuclear Leucocytes) wandern üblicherweise an den Ort des Geschehens und eliminieren u.a. extrazelluläre Bakterien. Diese Funktionen können aufgrund von Eisenüberladung, erhöhtem intrazellulärem Calcium und den Folgen der Hämodialyse in PMNL's bei urämischen Patienten vermindert sein. Im Serum von urämischen Patienten konnten Toxine wie das granulocyte Inhibiting protein (GIP I und II) isoliert werden, welches sich als ursächlich für die gestörte Granulozytenfunktion erweist, in dem es an die Oberfläche der Granulozyten bindet [Cohen 1997, Haag-Weber 1995]. Die gestörte Immunabwehr bei niereninsuffizienten Patienten könnte demnach also mitverantwortlich für die schlechten Ergebnisse nach der Pankreasresektion gewesen sein.

Zusammengefasst ergab sich aus den Ergebnissen unserer Analyse die dringende Empfehlung, weiterführende Untersuchungen an größeren Patientenzahlen zu überprüfen. Es sollte in jedem Fall eine individuelle Abwägung und Aufklärung bei geplanten Pankreasoperationen bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz stattfinden. Ferner sollte immer die GFR präoperativ bestimmt werden, um den Patienten bei (noch) normwertigem Serum-Kreatinin nicht in trügerischer Sicherheit zu wähen.

4.4. Zusammenfassung

Die Operation stellte derzeit die einzig kurative Behandlungsoption für bösartige Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse dar. Liegen jedoch schwerwiegende Begleiterkrankungen wie Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz vor, sollte die Entscheidung zu einem operativen Eingriff individuell getroffen werden, da die Existenz der genannten Ko-Morbiditäten den Ausgang der Operation jeweils negativ beeinflussen kann.

Die umfangreiche Literaturrecherche ergab mittlere Mortalitätsraten von diversen operativen Eingriffen bei Patienten mit Leberzirrhose zwischen 2,7 bis 30 %. Die von uns beschriebene Mortalitätsrate von 9% in diesem Patientenkollektiv (Pankreasresektion plus Leberzirrhose) ist somit Ausdruck einer erhöhten Riskokonstellation. Da es bei maligner Erkrankung keine alternative Behandlungsoption zur Operation gibt, müssen Modelle entwickelt werden, um das individuelle Risikoprofil annähernd ermitteln zu können.

Zur Einschätzung des operativen Risikos erwies sich dabei CTP-Score als hilfreich. Die Mortalitätsrate von 3,3% bei Patienten mit CTP-A entsprach sogar der international beschriebenen Mortalitätsrate für diesen Eingriff bei Patienten ohne Leberzirrhose. Somit kann für dieses Zirrhosestadium die Empfehlung zur Operation zweifelsfrei ausgesprochen werden. Für das CTP-B Stadium wären weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen für eine nachhaltige Einschätzung nötig, wobei aus unserer Erfahrung diese Patienten eher nicht operieren würden. Aufgrund fehlender Behandlungsoptionen bei maligner Grunderkrankung ist diese (subjektive) Aussage jedoch nicht zu pauschalisieren.

Im Hinblick auf postoperative Komplikationen und Mortalität waren die eigenen Ergebnisse sowie die Literaturanalyse für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz insgesamt sehr ernüchternd. Mit einer Komplikationsrate von 84% in der CNI-Gruppe sahen wir uns im Bereich von abdominalen Notfalleingriffen, während diese in der Kontroll-Gruppe mit 36% der Patienten international gängige Werte aufwies. Der Eindruck, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einer weitergehenden wissenschaftlichen Betrachtung bedürfen, zeigte sich ebenfalls bei der in unserem

Patientenkollektiv beobachteten Mortalitätsrate in der CNI-Gruppe mit 28%, welche signifikant höher war als in der Kontroll-Gruppe mit 7%, $p = 0.021$. Wie schon erwähnt bedarf es aufgrund fehlender alternativer Behandlungsoptionen bei maligner Pankreaserkrankung insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einer sehr sorgfältigen Aufklärung über Risiken und Nutzen eines operativen Eingriffes an der Bauchspeicheldrüse. Ferner sollte immer die GFR präoperativ bestimmt werden, um den Patienten bei (noch) normwertigem Serum-Kreatinin nicht in trügerischer Sicherheit zu wähen. Ebenso bedarf es dringend weitergehender Untersuchungen, um den Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und postoperativer Rekonvaleszenz näher zu beleuchten, um langfristig gesehen notwendige Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse auch für dieses Patientenkollektiv sicherer zu machen.

5. Literaturverzeichnis

Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT. Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg* 2004 Feb; 187(2):201-8.

Adler G. S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 487–523.

Aranha GV, Greenlee HB. Intra-abdominal surgery in patients with advanced cirrhosis. *Arch Surg* 1986 Mar; 121(3):275-7.

de **Aretxabala X**, Burgos L, Flores P, Nagakawa T, Miyazaki I, Fonseca L. Pancreatojejunostomy. *Am Surg* 1991; 57:293.

Bahra M, Jacob D, Langrehr JM, Glanemann M, Schumacher G, Lopez-Hänninen E, Neuhaus P. Metastatic lesions to the pancreas. When is resection reasonable?. *Chirurg*. 2008 Mar; 79(3):241-8.

Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, Peres GM, Ibañez TL, Silva PV, Farran JA, Amato VL, Farsky PS. Impact of renal failure on in-hospital outcomes after coronary artery bypass surgery. *Arq Bras Cardiol* 2011 Jun 17; 5: 66-69.

Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res*. 1991 Sep-Oct; 11(5):1831-48.

Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8-13.

Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, Mantovani W, Pederzoli P. Reconstruction by Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy Following Pancreatectomy. *Ann Surg*. 2005 December; 242(6): 767–773.

Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM: The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *Arch Surg* 2005; 140: 650–654.

Beger HG, Krautzberger W, Gogler H. [Resection of the head of the pancreas (cephalic pancreatectomy) with conservation of the duodenum in chronic pancreatitis, tumours of the head of the pancreas and compression of the common bile duct (author's transl)] *Chirurgie*.1981;107:597–604.

Beger HG, Buchler M, Bittner RR, Oettinger W, Roscher R. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis. Early and late results. *Ann Surg*.1989; 209: 273–278.

Begg C, Cramer L, Hoskins W, et al. Impact of hospital volume on perioperative mortality for major cancer surgery. *JAMA*. 1998; 280: 1747–1751.

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

Birkmeyer J, Warshaw A, Finlayson S, et al. Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1999; 126:178 –183. (a)

Birkmeyer J, Finlayson S, Tosteson A, et al. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1999; 125: 250 –256. (b)

Birkmeyer J, Siewers A, Finlayson E. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1128 –1137. (c)

Bizouarn P, Ausseur A, Desseigne P, et al. Early and late outcome after elective cardiac surgery in patients with cirrhosis.*Ann Thorac Surg* 1998;67:1334-38.

Bloch RS, Allenben RD, Walt Rj. Cholecystectomy in patients with cirrhosis:a surgical challenge.Arch Surg 1985; 120: 669-72.

Borlase B, Simon JS, Hermann G. Abdominal surgery in patients undergoing chronic hemodialysis.Surgery.1987 Jul; 102(1):15-8.

Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. (1995) Treatment and survival in 13.560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the west midlands: an epidemiological study. Br J Surg; 82: 111-115.

Braasch JW, Deziel DJ, Rossi RL, Watkins E Jr, Winter PF. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. Experience with 87 patients. Ann Surg 1986; 204: 411-418.

Bradley E L. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. Ann Surg. 1987 October; 206(4): 542–550.

Brinkman WT, Williams WH, Guyton RA, Jones EL, Craver JM. Valve replacement in patients on chronic renal dialysis: implications for valve prosthesis selection.Ann Thorac Surg. 2002 Jul; 74(1):37-42.

Brolin RE, Bradley LJ, Taliwal RV. Unsuspected cirrhosis discovered during elective obesity operations.Arch Surg 1998; 133:84-88.

Bruns H, Rahbari NN, Löffler T, Diener MK, Seiler CM, Glanemann M, Butturini G, Schuhmacher C, Rossion I, Büchler MW, Junghans T; Perioperative management in distal pancreatectomy: results of a survey in 23 European participating centres of the DISPACT trial and a review of literature. DISPACT Trial group. Trials. 2009 Jul 26; 10: 58.

Bu XM, Xu J, Dai XW, Ma K, Yang FQ, Hu J, Wang NF. Is delayed gastric emptying so terrible after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? Prevention and management. World J Gastroenterol 2006 October 21;12(39): 6382-6385.

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

Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute Necrotizing Pancreatitis: Treatment Strategy According to the Status of Infection. *Ann Surg*. 2000 November; 232(5): 619–626. (b)

Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in Morbidity After Pancreatic Resection. *Arch Surg* 2003; 138(12):1310-4.

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

Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg*. 1993; 217: 430-435.

Chikwe J, Castillo JG, Rahmanian PB, Akujuo A, Adams DH, Filsoufi F. The Impact of Moderate-to-End-Stage Renal Failure on Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 May 28; 23: 78-82.

Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2004; 199:186-91.

Ciriaco P, Casiraghi M, Melloni G, Carretta A, Libretti L, Augello G, Zannini P. Pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients on hemodialysis: clinical outcome and long-term results. *World J Surg*. 2005 Nov;29(11):1516-9.

Codivilla A. Pankreaschirurgie. In: Hollender LF, Peiper HJ (Hrsg). Springer. 1988;361-363.

Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl*. 1997 Nov; 62: 79-82.

Cohen SM, Te HS, Levinsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005; 20:460-466.

Cress RD, Yin D, Clarke L, Bold R, Holly EA: Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 403–409.

Cryer HM, Howard DA, Garrison RN. Liver cirrhosis and biliary surgery: assessment of risk. *South Med J*. 1985; 78: 138-141.

Csikesz NG, Nguyen LN, Tseng JF, Shah SA: Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 96–103.

Denecke T. Distal Pancreatectomy With En Bloc Resection of the Celiac Trunk for Extended Pancreatic Tumor Disease: An Interdisciplinary Approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010 Oct 9; 67: 709-795.

Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, Grieser C, Warnick P, Bahra M, Klein F, Hamm B, Neuhaus P, Glanemann M. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Oct; 34(5):1058-64.

Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, Tomazic A, Bruns CJ, Busch OR, Farkas S, Belyaev O, Neoptolemos JP, Halloran C, Keck T, Niedergethmann M, Gellert K, Witzigmann H, Kollmar O, Langer P, Steger U, Neudecker J, Berrevoet F, Ganzera S, Heiss MM, Luntz SP, Bruckner T, Kieser M, Büchler MW. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet*. 2011 Apr 30; 377(9776):1514-22.

Dirk J. Gouma, MD,* Rutger C. I. van Geenen, MD,* Thomas M. van Gulik, MD,* Rob J. de Haan, PhD,† Laurens T. de Wit, MD,* Olivier R. C. Busch, MD,* and Huug Obertop. Rates of Complications and Death After Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Impact of Hospital Volume . *Ann Surg*. 2000 December; 232(6): 786–795.

Doberneck RC, Sterling WA, Allison DC. Morbidity and mortality after operation in non-bleeding cirrhotic patients. *Am J Surg.* 1983;146:306-09.

Duffas JP, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, Fingerhut A, Millat B, Radovanowic A, Fagniez PL; French Associations for Research in Surgery. *Am J Surg.* 2005 Jun; 189(6):720-9.

Eckardt AJ, Klein F, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Warnick P, Bahra M, Wiedenmann B, Neuhaus P, Neumann K, Glanemann M. Management and outcomes of haemorrhage after pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy. *Br J Surg.* 2011 Nov; 98(11):1599-607.

Ellison EC. Evidence-based management of hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2007; 194:10-2.

Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970; 49:175-185. Kang Y. Coagulation and liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 2001-2005.

Fan ST, Lai EC, Lo CM. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995; 130: 198-203.

Fernandes NF, Schwesinger WH, Hilsenbeck SG, et al. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: a case control study of outcome. *Liver Transpl.* 2000; 6: 340-44.

Fernández-del Castillo C, D W Rattner, M A Makary, A Mostafavi, D McGrath, and A L Warshaw. Débridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 1998 November; 228(5): 676–684.

Ferro D, Saliola M, Quintarelli C, Alessandri C, Basili S, Cordova C, Bonavita MS, Violi F: 1-year survey of patients with advanced liver cirrhosis: prognostic value of clinical and laboratory indexes identified by the Cox regression model. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 852–856.

Finlayson E, Goodney P, Birkmeyer J. Hospital volume and perioperative mortality in cancer surgery: a national study. *Arch Surg* 2003; 138: 721–725.

Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas. A new surgical approach. *Surgery*. 1973; 73: 307-320.

Frey D, Child CG. Pankreaschirurgie. In: Hollender LF, Peiper HJ (Hrsg). Springer. 1988;361-363.

Friess H, Kleeff J, Fischer L, Müller M, Büchler MW., Chirurgische Standardtherapie beim Pankreaskarzinom. *Chirurg* 2003; 74(3): 183-190.

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

Ghadirian P, Lynch HT, Krewski D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detect Prev*. 2003; 27:87–93.

Glanemann M, Shi B, Liang F, Sun XG, Bahra M, Jacob D, Neumann U, Neuhaus P. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World Journal of Surgical Oncology* 2008; 6:123.

Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P. Pylorus-sparende Pankreaskopfresektion. *Chirurg* 2008; 79:1107–1114.

Glanemann M, Henneberg. Therapiestandards der chirurgischen Intensivstation. Pabst Science Publishers 2007; 62-90.

Glassock RJ. Uremic Toxins: What Are They? An Integrated Overview of Pathobiology and Classification. *Journal of Renal Nutrition*. No 1 (January) 2008; 18: 2-6.

Glowka TR, Webler M, Hirner A, Kalff JC, Standop J. [Redo procedures in patients with pancreatic left resection] *Zentralbl Chir*. 2010 Apr; 135(2):139-42.

Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg*. 1995; 221:43-9.

Haag-Weber M, Hörl WH. The immune system in uremia and during its treatment. *New Horiz.* 1995 Nov; 3(4):669-79.

Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Boston Med Surg J* 1899; 141: 645-654.

van **Heek NT**, Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg* 2005; 242: 781-788.

Heise JW, Becker H, Borchard F, Roher HD. Risks of radical treatment in pylorus preserving duodenopancreatectomy in ductal carcinoma. *Chirurg* 1994; 65: 780-784.

Hidalgo M: Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605–1617.

Hishinuma S, Ogata Y, Matsui J, Ozawa I. Complications after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy with gastrointestinal reconstruction by the Imanaga method. *J Am Coll Surg.* 1998; 186: 10-16.

Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP: Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting shortterm survival among cirrhotics. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1987; 7: 660–664.

Itani KM, Coleman RE, Meyers WC, Akwari OE. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. A clinical and physiologic appraisal. *Ann Surg.* 1986 Dec; 204(6):655-64.

Jámbor C, Spannagl M, Zwissler B. *Anaesthesist.* 2009 Oct;58(10):971-85.

Janes R, Niederhuber J, Chmiel J. National patterns of care for pancreatic cancer: results of a survey by the commission on cancer. *Ann Surg.* 1996; 223:261–272.

Janot MS, Belyaev O, Kersting S, Chromik AM, Seelig MH, Sülberg D, Mittelkötter U, Uhl WH. Indications and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center. *HPB Surg.* 2010; 54: 686 - 702.

Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer Statistics, 2005. *Ca Cancer J Clin.* 2005; 55:10 –30.

Junginger T in: *Die Chirurgie*, 4.Auflage Schattauer, 1999, Kapitel 43. Pankreas.

Kamphues C, Bova R, Schricke D, Hippler-Benscheidt M, Klauschen F, Stenzinger A, Seehofer D, Glanemann M, Neuhaus P, Bahra M. Ann Surg Oncol. Postoperative Complications Deteriorate Long-Term Outcome in Pancreatic Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2012 Mar; 19(3):856-63.

Kang CM, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. Pancreaticoduodenectomy of pancreatic ductal adenocarcinoma in the elderly. *Yonsei Med J.* 2007 Jun 30; 48(3) : 488-94.

Kang Y. Coagulation and liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:2001-2005.

Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir.* 1912; 78: 439.

Klemperer JD, Ko W, Krieger KH, Connolly M, Rosengart TK, Altorki NK, Lang S, Isom OW. Cardiac operations in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jan;65(1):85-7.

Köninger J, Seiler CM, Wente MN, Reidel MA, Gazyakan E, Mansmann U, Müller MW, Friess H, Büchler MW. Duodenum preserving pancreatectomy in chronic pancreatitis: Design of a randomized controlled trial comparing two surgical techniques *Trials.* 2006; 7: 12.

Kotwall CA, Maxwell JG, Brinker CC, Koch GG, Covington DL. National estimates of mortality rates for radical pancreaticoduodenectomy in 25,000 patients. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9: 847– 854.

Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32:1025-1033.

Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54: 148–155.

Lehnert T, Herfarth C. Peptic ulcer surgery in patients with liver cirrhosis. *Ann Surg* 1993; 217:338-346.

Leonetti JP, Aranha GV, Wilkinson WA. Umbilical herniorrhaphy in cirrhotic patients. *Arch Surg* 1984; 119: 442-445.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 137-147.

Liberski SM, Koch KL, Atnip RG, Stern RM. Ischemic gastroparesis: resolution after revascularization. *Gastroenterology* 1990; 99: 252-257.

Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg*. 1995; 222:638-45.

Lillemo KD, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, Yeo CJ. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after

pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2004 Nov; 8(7):766-72.

Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg.* 1999 May; 229(5): 693-8.

Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20:197–209.

Mansour A, Watson W, Shayani V. Abdominal operations in patients with cirrhosis: Still a major surgical challenge. *Surgery* 1997;122:730-736.

McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME, Anderson FA, Tseng JF, “Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective”, *Annals of Surgery* 2007; 246.2: 246–253.

Metcalfe AMT, Dozois RR, Wolff BG, Beart RW Jr. The surgical risk of colectomy in patients with cirrhosis. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:529-531.

Meunier K, Mucci, Quentin V, et al. Colorectal surgery in cirrhotic patients: assessment of morbidity and mortality. *J Dis Col Rec* 2008; 51:1225-1231.

Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg.* 1992; 127: 945-949.

Morisaki M, Hosono M, Sasaki Y. Risk factor analysis in patients with liver cirrhosis undergoing cardiovascular operations. *Ann Thorac Surg* 2010 Mar;89(3):817-8.[117]
Hayashida N, Aoyagi S. Cardiac operations in cirrhotic patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:140-7.

Nguyen GC, Correia AJ, Thuluvath PJ: The impact of cirrhosis and portal hypertension on mortality following colorectal surgery: a nationwide, population-based study. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1367–1374.

Nielsen SS, Thulstrup AM, Lund L. Postoperative mortality in patients with liver cirrhosis undergoing transurethral resection of the prostate: a Danish nationwide cohort study. *BJU Int* 2001; 87:183-6.

Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL: Model for end-stage liver disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242: 244–251.

Orr RK: Outcomes in pancreatic cancer surgery. *Surg Clin N Am* 2010; 90: 219–234.

Pasqualetti P, Di Lauro G, Festuccia V, Giandomenico G, Casale R: Prognostic value of Pugh's modification of Child-Turcotte classification in patients with cirrhosis of the liver. *Panminerva Med* 1992; 34: 65–68.

Patel AG, Toyama MT, Kusske AM, Alexander P, Ashley SW, Reber HA. Pylorus-preserving Whipple resection for pancreatic cancer. Is it any better? *Arch Surg* 1995; 130: 838-842.

De la Pena CG, Fakih F, Marquez R, et al. Umbilical herniorrhaphy in cirrhotic patients: a safe approach. *Eur J Surg* 2000 May; 166(5):415-6.

Poulsen LO, Thulstrup AM, Sorensen HT, Vilstrup H. Appendectomy and perioperative mortality in patient with liver cirrhosis. *Br J Surg* 2000; 87:1664-5.

Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg.* 2007; 245(3):443-451.

Roberts RK, Desmond PV, Schenker S. Drug prescribing in hepatobiliary disease. *Drugs* 1979; 17: 198-212.

Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085-1092.

Sanjay P, Fawzi A, Fulke JL, Kulli C, Tait IS, Zealley IA, Polignano FM.. Late Post Pancreatectomy Haemorrhage. Risk Factors and Modern Management. J Pancreas (Online) 2010 May 5; 11(3):220-225.

Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P Jr, Farnell MB, Johnson CD. Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains.Br J Surg. 1991 May; 78(5):576-81.

Seelig MH, Chromik AM, Weyhe D, Müller CA, Belyaev O, Mittelkötter U, Tannapfel A, Uhl W Pancreatic redo procedures: to do or not to do -- this is the question J Gastrointest Surg. 2007 Sep;11(9):1175-82.

Selig SK. Pancreatic Resections for Advanced M1-Pancreatic Carcinoma: The Value of Synchronous Metastasectomy. Hindawi Publishing Corporation HPB Surgery Volume 2010; 2010: 579-672.

Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100 313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. J Am Coll Surg. 1999; 189:1-7.

Shah NS, Siriwardena AK. Variance in Elective Surgery for Chronic Pancreatitis. J Pancreas (Online) 2009 Jan 8; 10(1):30-36.

Shaib YH, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24: 87–94.

Sharma C. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. World J Gastroenterol. 2011 February 21; 17(7): 867–897.

Shih LY, Cheng CY, Chang CH, et al. Total knee arthroplasty in patients with liver cirrhosis. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A:335-341.

Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. Kap 34. Niere und anleitende Harnwege, Georg Thieme Verlag 2000.8.Auflage.

Smith HW. Comparative physiology of the kidney. In, ed. The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. New York; Oxford Univ Pr 1951: 520-74.

Sleemann D, Namias N, Levi D. Laparoscopic Cholecystectomy in Cirrhotic Patients .J Am Coll Surg 1998; 187: 400-403.

Sugawara Y, Sato O, Miyata T, Deguchi J, Kimura H, Namba T, Furuya T, Shirakawa M, Makuuchi M. Surgical results of abdominal aortic aneurysm repair in patients with chronic renal dysfunction. Jpn Circ J. 1997 Sep; 61(9):762-6.

Tachibana M, Kotoh T, Kinugasa S. Esophageal cancer with cirrhosis of the liver: result of esophagectomy in 18 patients. Ann Surg Oncol 2000; 7:758-763.

Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. Ann Surg 1997; 225: 590-599.

Tamai D, Awad AA, Chaudhry HJ, Shelley KH. Conn Med. 2006 Nov-Dec;70(10):621-30.

Talar-Wojnarowska R, Gasiorowska A, Strzelczyk J, Janiak A, Malecka-Panas E., Prognostic factors in the operative and palliative treatment of pancreatic cancer. Neoplasma. 2003; 50(5): 383-7.

Tanaka K, Tajima K, Takami Y, Okada N, Terazawa S, Usui A, Ueda Y. Early and late outcomes of aortic valve replacement in dialysis patients. Ann Thorac Surg. 2010 Jan; 89(1):65-70.

Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, Talwalkar JA, Kim WR, Kamath PS: Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2007; 132: 1261–1269.

Teloh HA. Serum proteins in hepatic disease. Ann Clin Lab Sci 1978; 8:127-129.

The S, Christein J, Donohue J et al. Hepatic Resection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: MELD score predicts Perioperative Mortality. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1207-15.

Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978; 146:959-62.

Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 1990; 211(4):447-58.

Tsuchida M, Yamato Y, Aoki T, Watanabe T, Hashimoto T, Shinohara H, Hayashi J. Complications associated with pulmonary resection in lung cancer patients on dialysis. *Ann Thorac Surg.* 2001 Feb; 71(2): 435-8.

Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, Carter R, Di Magno E, Banks PA, Whitcomb DC, Dervenis C, Ulrich CD, Satake K, Ghaneh P, Hartwig W, Werner J, McEntee G, Neoptolemos JP, Büchler MW; International Association of Pancreatology. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology.* 2002;2(6):565-73.

UICC. Deutsche Ausgabe: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage
Hrsg: Wittekind CH, Wagner G
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1997.

Vikram R, Balachandran A, Bhosale PR, Tamm EP, Marcal LP, Charnsangavej C. Pancreas: Peritoneal Reflections, Ligamentous Connections, and Pathways of Disease Spread. *Radiographics.* 2009; 29: 34.

Warnick P, Bahra M, Andreou A, Neuhaus P, Glanemann M. Second-look operation in pancreatic carcinoma previously assessed as unresectable. *Zentralbl Chir.* 2010 Feb; 135(1):70-4.

Watson K: Carcinoma of the Ampulla of Vater: Successful radical resection. *Br J Surg* 1944; 31: 368-373.

Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935; 102:763-79.

Wind P, Douard R, Rouzier R, Berger A, Bony C, Cugnenc PH. Abdominal surgery in chronic hemodialysis patients. *Am Surg.* 1999 Apr; 65(4):347-51.

Yasuda K, Tahara K, Kume M, Tsutsui S, Higashi H, Kitano S. Risk factors for morbidity and mortality following abdominal surgery in patients on maintenance hemodialysis. *Hepatogastroenterology.* 2007 Dec; 54(80):2282-4.

Yeh CN, Chen MF, Jan YY. Laparoscopic cholecystectomy in 226 cirrhotic patients. *Surg Endosc* 2002; 16:1583-1587.

Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman J, Sauter PK, Hruban RH, Pitt HA, Lillemoe KD. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg.* 1999 May; 229(5):613-22.

Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg.* 1997 Sep; 226(3):248-57.

Yeo CJ. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am.* 1995 Oct; 75(5):913-24.

Yerdel MA, Koksoy C, Aras N. Laparoscopic versus open cholecystectomy in cirrhotic patients: a prospective study. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7:483-486.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse mit Ko-Morbidität Leberzirrhose in Abhängigkeit des MELD

Abb. 2: ROC Analyse MELD und Mortalität

Abb. 3: ROC-Analyse MELD und Komplikationen

Abb. 4: Operationsdauer, Intensiv-Aufenthalt und Gesamt-Stationärer Aufenthalt

Abb. 5: ROC- Analyse Serumkreatinin und Mortalität

Abb. 6 : ROC- Analyse Serumkreatinin und Komplikation

Abb. 7: ROC-Analyse GFR und Mortalität

Abb. 8: ROC-Analyse GFR und Komplikation

Abb. 9: Kalium, Kreatinin und Harnstoff im Serum sowie GFR

Abb.10: OP-Dauer, Intensivaufenthalt, Stationärer Aufenthalt

Tabelle 1: Häufigkeit von Fisteln und Mortalität nach Pankreaskopfresektion wegen unterschiedlicher Grunderkrankung

Tabelle 2: CTP – Klassifikation

Tabelle 3: Bewertung CTP – Klassifikation

Tabelle 4: Stadien der Niereninsuffizienz

Tabelle 5: Einteilung der Pankreasfisteln laut ISGPF

Tabelle 6: ROC Analyse für MELD und postoperative Mortalität bzw. Komplikation

Tabelle 7: Demographische Daten zur Fall-Kontroll-Studie Leberzirrhose

Tabelle 8: Operative Daten zur Fall-Kontroll-Studie Leberzirrhose

Tabelle 9: Komplikationen nach Pankreaseingriff bei Patienten mit Ko-Morbidität Leberzirrhose (Fall-Kontroll-Studie)

Tabelle 10: ROC Analyse für Serumkreatinin und postoperative Mortalität bzw. Komplikation

Tabelle 11: ROC- Analyse für GFR und postoperative Mortalität bzw. Komplikation

Tabelle 12: Demographische Daten zur Fall-Kontroll-Studie Niereninsuffizienz

Tabelle 13: Operative Daten der Fall-Kontroll-Studie Niereninsuffizienz

Tabelle 14: Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie Chronische Niereninsuffizienz

Tabelle 15: Literaturübersicht zur postoperativen Mortalität von Patienten mit der Komorbidität Leberzirrhose

Tabelle 16: Niereninsuffizienz und Mortalität

7. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der ausgewiesenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach anderen gedruckten oder im Internet verfügbaren Werken entnommen sind, habe ich durch genaue Quellenangaben kenntlich gemacht.

Rübehorst, den 22.05.2013

Ivo Mai

8. Veröffentlichte Teilaspekte der Arbeit

1. P. Warnick, I. Mai, M. Glanemann, A. Andreou, F. Klein, M. Bahra, P. Neuhaus.

Pankreasresektionen bei Leberzirrhose: Einfluss auf das operative Ergebnis?

Posterpräsentation, Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen, Lübeck 2010

2. P. Warnick, I. Mai, M. Glanemann, F. Klein, M. Bahra, P. Neuhaus.

Pankreasresektionen bei Leberzirrhose: Einfluss auf das operative Ergebnis?

Posterpräsentation, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, München 2010

3. P. Warnick, M. Glanemann, I. Mai, F. Klein, M. Bahra, P. Neuhaus.

Pankreasresektionen bei Leberzirrhose: Einfluss auf das operative Ergebnis?

Vortrag, Berliner Chirurgische Gesellschaft, Berlin 2011

4. Peter Warnick, Ivo Mai, Fritz Klein, Andreas Andreou, Marcus Bahra, Peter Neuhaus, Matthias Glanemann.

Safety of Pancreatic Surgery in Patients with Simultaneous Liver Cirrhosis: A Single Center Experience.

Pancreatology 2011; 11: 24-9. (Impact-Factor: 2,195)

9. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mir bei der Dissertation in jeglicher Hinsicht geholfen haben. An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Neuhaus dafür bedanken, dass ich diese Arbeit in seiner Klinik erstellen konnte. In besonderem Maße möchte ich mich für die Ideen und Anregungen und die exzellente Betreuung bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Glanemann und Herrn Dr. med. Peter Warnick bedanken.

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung meiner Ehefrau Gabriela und unserer Kinder Lukas, Elias und Hannah.

10. Curriculum Vitae – Ivo Mai

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."